表 2.7.4-21　有害事象の概要（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

項目	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
有害事象	42 (95.5)	122 (98.4)	121 (98.4)	285 (97.9)
副作用 [c]	0 (0.0)	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (6.5)
高度の有害事象	13 (29.5)	61 (49.2)	68 (55.3)	142 (48.8)
高度の副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
重篤な有害事象 [d]	19 (43.2)	84 (67.7)	90 (73.2)	193 (66.3)
死亡 [d]	8 (18.2)	39 (31.5)	41 (33.3)	88 (30.2)
その他の重篤な有害事象	16 (36.4)	73 (58.9)	69 (56.1)	158 (54.3)
重篤な副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.7)
死亡 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
その他の重篤な副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (4.5)	5 (4.0)	2 (1.6)	9 (3.1)
治験薬の投与中止に至った副作用 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）
国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験治験薬投与後のデータを集計対象とした。
c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
d: 原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 3-2 を引用）

2.7.4.2.2 有害事象の解析

2.7.4.2.2.1 主な有害事象及び副作用

2.7.4.2.2.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期に発現した主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2.0%以上）及び全ての副作用の集計結果を表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23 に示した。また，治療期に発現した全ての有害事象の集計結果を付録 2.7.6-7 に示した。

治療期において，いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は，プラセボ群及び 50 mg 群でそれぞれ，上咽頭炎が 10.9%（7/64 例）及び 6.2%（4/65 例），挫傷が 10.9%（7/64 例）及び 7.7%（5/65 例），便秘並びに背部痛がそれぞれ 6.3%（4/64 例）及び 4.6%（3/65 例），不眠症が 6.3%（4/64 例）及び 1.5%（1/65 例），転倒が 3.1%（2/64 例）及び 6.2%（4/65 例），肝機能異常が 0%（0/64 例）及び 6.2%（4/65 例）であった。50 mg 群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は肝機能異常であった。

重度の有害事象は，プラセボ群の 1 例に認められた脳梗塞及び 50 mg 群の 1 例に認められた足骨折のみであった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.3.1）。

治療期において認められた副作用は，プラセボ群で感覚鈍麻が 1.6%（1/64 例）であり，50 mg 群で便秘，注射部位疼痛，発熱，心電図 QT 延長及び発疹が各 1.5%（1/65 例）であった。なお，副作用の重症度はいずれも軽度であった。

表 2.7.4-22　いずれかの投与群で発現率 2.0%以上の有害事象（国内 763 試験，治療期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=64) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	42 (65.6)	40 (61.5)
血液およびリンパ系障害	2 (3.1)	1 (1.5)
貧血	2 (3.1)	1 (1.5)
耳および迷路障害	2 (3.1)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (3.1)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (18.8)	10 (15.4)
便秘	4 (6.3)	3 (4.6)
下痢	2 (3.1)	1 (1.5)
悪心	2 (3.1)	1 (1.5)
口内炎	3 (4.7)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.9)	7 (10.8)
倦怠感	3 (4.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.6)	4 (6.2)
肝機能異常	0 (0.0)	4 (6.2)
感染症および寄生虫症	12 (18.8)	12 (18.5)
上咽頭炎	7 (10.9)	4 (6.2)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (3.1)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (3.1)
傷害，中毒および処置合併症	14 (21.9)	10 (15.4)
挫傷	7 (10.9)	5 (7.7)
転倒	2 (3.1)	4 (6.2)
皮膚擦過傷	3 (4.7)	1 (1.5)
創合併症	3 (4.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.6)	9 (13.8)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	3 (4.6)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (18.8)	8 (12.3)
背部痛	4 (6.3)	3 (4.6)
関節痛	3 (4.7)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	3 (4.6)
四肢痛	2 (3.1)	0 (0.0)
精神障害	5 (7.8)	1 (1.5)
不眠症	4 (6.3)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (12.5)	6 (9.2)
湿疹	2 (3.1)	1 (1.5)
発疹	1 (1.6)	2 (3.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (3.1)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.8-21 を引用）

表 2.7.4-23　副作用（国内 763 試験，治療期）

器官別大分類（SOC） 　基本語（PT）	プラセボ群 (n=64) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	1 (1.6)	5 (7.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)
便秘	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (3.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.5)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)
発疹	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.8-22 を引用）

全期間（治療期及び継続投与期）の本薬投与開始後に発現した主な有害事象（全例で発現率 2.0%以上）及び全ての副作用の集計結果を表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25 に示した。また，全期間に発現した全ての有害事象の集計結果を付録 2.7.6-10 に示した。

全期間の本薬投与開始後，全例の 5%以上に発現した有害事象は，便秘（27.8%，35/126 例），挫傷（18.3%，23/126 例），上咽頭炎（17.5%，22/126 例），不眠症（13.5%，17/126 例），転倒，背部痛（各 12.7%，16/126 例），そう痒症（11.1%，14/126 例），誤嚥性肺炎，呼吸不全（各 9.5%，12/126 例），口内炎（8.7%，11/126 例），創合併症（7.9%，10/126 例），浮動性めまい，発疹（各 7.1%，9/126 例），下痢，肺炎，湿疹（各 6.3%，8/126 例），肝機能異常，気管支炎，皮膚乾燥（各 5.6%，7/126 例）であった。なお，複数の被験者に認められた重度の有害事象は呼吸不全（9.5%，12/126 例），誤嚥性肺炎（6.3%，8/126 例），肺炎（4.0%，5/126 例），心停止（2.4%，3/126 例），窒息，高炭素ガス血症（各 1.6%，2/126 例）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.10.1）。

全期間の本薬投与開始後に認められた副作用は，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，便秘，注射部位疼痛，注射部位反応，局所反応，発熱，心電図 QT 延長，頭痛，ざ瘡様皮膚炎，発疹，高血圧及びほてりが各 0.8%（1/126 例）であった。

表 2.7.4-24　全例で発現率 2.0%以上の有害事象（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	113 (89.7)	54 (88.5)	59 (90.8)
血液およびリンパ系障害	5 (4.0)	1 (1.6)	4 (6.2)
貧血	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
心臓障害	10 (7.9)	4 (6.6)	6 (9.2)
心停止	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
耳および迷路障害	6 (4.8)	0 (0.0)	6 (9.2)
頭位性回転性めまい	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
眼障害	10 (7.9)	6 (9.8)	4 (6.2)
白内障	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
胃腸障害	65 (51.6)	31 (50.8)	34 (52.3)
便秘	35 (27.8)	17 (27.9)	18 (27.7)
口内炎	11 (8.7)	4 (6.6)	7 (10.8)
下痢	8 (6.3)	4 (6.6)	4 (6.2)
痔核	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
腹部不快感	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
上腹部痛	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
胃食道逆流性疾患	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (25.4)	15 (24.6)	17 (26.2)
発熱	6 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.6)
カテーテル留置部位疼痛	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
カテーテル留置部位紅斑	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
末梢性浮腫	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
カテーテル留置部位皮膚炎	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
カテーテル留置部位肉芽腫	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
肝胆道系障害	10 (7.9)	4 (6.6)	6 (9.2)
肝機能異常	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)
感染症および寄生虫症	62 (49.2)	25 (41.0)	37 (56.9)
上咽頭炎	22 (17.5)	9 (14.8)	13 (20.0)
肺炎	8 (6.3)	4 (6.6)	4 (6.2)
気管支炎	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)
咽頭炎	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (7.7)
膀胱炎	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
足部白癬	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.5)
帯状疱疹	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
歯周炎	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
尿路感染	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
カテーテル留置部位感染	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
傷害，中毒および処置合併症	52 (41.3)	20 (32.8)	32 (49.2)
挫傷	23 (18.3)	8 (13.1)	15 (23.1)
転倒	16 (12.7)	5 (8.2)	11 (16.9)
創合併症	10 (7.9)	5 (8.2)	5 (7.7)
皮膚擦過傷	6 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.6)
頭部損傷	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
創傷	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
皮膚裂傷	3 (2.4)	3 (4.9)	0 (0.0)

表 2.7.4-24　全例で発現率 2.0%以上の有害事象（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
臨床検査	20 (15.9)	6 (9.8)	14 (21.5)
尿中ブドウ糖陽性	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (7.7)
白血球数増加	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
代謝および栄養障害	18 (14.3)	8 (13.1)	10 (15.4)
脱水	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	39 (31.0)	17 (27.9)	22 (33.8)
背部痛	16 (12.7)	7 (11.5)	9 (13.8)
関節痛	6 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.6)
筋骨格痛	6 (4.8)	1 (1.6)	5 (7.7)
筋肉痛	5 (4.0)	1 (1.6)	4 (6.2)
頚部痛	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
四肢痛	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
神経系障害	20 (15.9)	11 (18.0)	9 (13.8)
浮動性めまい	9 (7.1)	6 (9.8)	3 (4.6)
頭痛	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
感覚鈍麻	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
精神障害	27 (21.4)	14 (23.0)	13 (20.0)
不眠症	17 (13.5)	9 (14.8)	8 (12.3)
不安	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
うつ病	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
腎および尿路障害	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
排尿困難	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	40 (31.7)	21 (34.4)	19 (29.2)
誤嚥性肺炎	12 (9.5)	8 (13.1)	4 (6.2)
呼吸不全	12 (9.5)	6 (9.8)	6 (9.2)
咳嗽	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
口腔咽頭痛	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.5)
アレルギー性鼻炎	3 (2.4)	3 (4.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	47 (37.3)	25 (41.0)	22 (33.8)
そう痒症	14 (11.1)	9 (14.8)	5 (7.7)
発疹	9 (7.1)	3 (4.9)	6 (9.2)
湿疹	8 (6.3)	6 (9.8)	2 (3.1)
皮膚乾燥	7 (5.6)	4 (6.6)	3 (4.6)
褥瘡性潰瘍	6 (4.8)	2 (3.3)	4 (6.2)
接触皮膚炎	5 (4.0)	2 (3.3)	3 (4.6)
紅斑	4 (3.2)	4 (6.6)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	4 (3.2)	4 (6.6)	0 (0.0)
ざ瘡	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
蕁麻疹	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
血管障害	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)
高血圧	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)

プラセボ群：継続投与期以後に発現した有害事象，50 mg 群：治療期開始時以後に発現した有害事象
MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.8-24 を引用）

表 2.7.4-25　副作用（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 　基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
心臓障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃腸障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
便秘	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
注射部位疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
注射部位反応	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
局所反応	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管障害	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
高血圧	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)

プラセボ群：継続投与期以後に発現した有害事象，50 mg 群：治療期開始時以後に発現した有害事象
MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.8-25 を引用）

2.7.4.2.2.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験のメコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計をそれぞれ表 2.7.4-26 及び表 2.7.4-27 に示した。また，全ての有害事象の集計結果を付録 2.7.6-1 に示した。

メコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象のうち，プラセボ群より発現率が 2 倍以上高い事象はなかった。なお，メコバラミン群合計で特に発現率が高かった（30.0%以上）有害事象は，便秘（53.4%，132/247 例），転倒（52.2%，129/247 例），鼻咽頭炎（42.9%，106/247 例），挫傷（39.3%，97/247 例）及び不眠症（30.8%，76/247 例）であった。また，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた副作用は白血球数増加（1.2%，3/247 例）及び肝機能異常（0.8%，2/247 例）であった。

表 2.7.4-26　メコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
有害事象合計	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	242 (98.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	9 (7.3)	14 (11.3)	14 (11.4)	28 (11.3)
胃腸障害				
便秘	79 (64.2)	65 (52.4)	67 (54.5)	132 (53.4)
下痢	28 (22.8)	30 (24.2)	28 (22.8)	58 (23.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位疼痛	22 (17.9)	21 (16.9)	20 (16.3)	41 (16.6)
疼痛	23 (18.7)	22 (17.7)	19 (15.4)	41 (16.6)
肝胆道系障害				
肝機能異常	11 (8.9)	14 (11.3)	13 (10.6)	27 (10.9)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	50 (40.7)	57 (46.0)	49 (39.8)	106 (42.9)
肺炎	18 (14.6)	18 (14.5)	19 (15.4)	37 (15.0)
気管支炎	12 (9.8)	14 (11.3)	14 (11.4)	28 (11.3)
傷害，中毒および処置合併症				
転倒	77 (62.6)	64 (51.6)	65 (52.8)	129 (52.2)
挫傷	46 (37.4)	50 (40.3)	47 (38.2)	97 (39.3)
処置後合併症	17 (13.8)	19 (15.3)	13 (10.6)	32 (13.0)
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	18 (14.6)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	22 (17.9)	22 (17.7)	13 (10.6)	35 (14.2)
関節痛	13 (10.6)	21 (16.9)	10 (8.1)	31 (12.6)
四肢痛	14 (11.4)	18 (14.5)	12 (9.8)	30 (12.1)
精神障害				
不眠症	40 (32.5)	37 (29.8)	39 (31.7)	76 (30.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	26 (21.1)	17 (13.7)	26 (21.1)	43 (17.4)
誤嚥性肺炎	17 (13.8)	20 (16.1)	19 (15.4)	39 (15.8)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	13 (10.6)	25 (20.2)	21 (17.1)	46 (18.6)
紅斑	14 (11.4)	17 (13.7)	22 (17.9)	39 (15.8)
そう痒症	16 (13.0)	13 (10.5)	15 (12.2)	28 (11.3)
過剰肉芽組織	14 (11.4)	12 (9.7)	15 (12.2)	27 (10.9)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-25 を引用）

表 2.7.4-27　副作用（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
副作用[a]合計	5 (4.1)	9 (7.3)	7 (5.7)	16 (6.5)
心臓障害				
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位疼痛	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害				
肝機能異常	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症				
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
臨床検査				
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害				
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害				
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
（表 2.7.6.6-26 を引用）

2.7.4.2.2.1.3 国内 762 試験

国内 762 試験の安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で認められた発現率 5.0%以上の有害事象及び全ての副作用（52 週評価最終日までの集計）について，SOC/PT 別の集計結果をそれぞれ表 2.7.4-28 及び表 2.7.4-29 に示した。また，全ての有害事象の集計結果を付録 2.7.6-4 に示した。

発現率が高かった主な有害事象（10.0%以上）は，鼻咽頭炎（18.1%，26/144 例），便秘（16.0%，23/144 例），湿疹（12.5%，18/144 例），下痢（11.8%，17/144 例），肺炎，転倒（各 11.1%，16/144 例），発熱，紅斑，気管支炎（各 10.4%，15/144 例）であった。また，2 例以上

に認められた副作用は尿中蛋白陽性（2.1%，3/144 例）であった。

表 2.7.4-28　発現率 5.0%以上の有害事象（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
全有害事象	136 (94.4)
眼障害	
結膜炎	14 (9.7)
胃腸障害	
便秘	23 (16.0)
下痢	17 (11.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	15 (10.4)
疼痛	10 (6.9)
適用部位疼痛	8 (5.6)
肝胆道系障害	
肝機能異常	12 (8.3)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	26 (18.1)
肺炎	16 (11.1)
気管支炎	15 (10.4)
足部白癬	13 (9.0)
尿路感染	11 (7.6)
膀胱炎	10 (6.9)
傷害，中毒および処置合併症	
転倒	16 (11.1)
挫傷	12 (8.3)
精神障害	
不眠症	13 (9.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
呼吸不全	13 (9.0)
上気道の炎症	9 (6.3)
誤嚥性肺炎	8 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	18 (12.5)
紅斑	15 (10.4)
過剰肉芽組織	14 (9.7)
接触性皮膚炎	13 (9.0)
褥瘡性潰瘍	12 (8.3)
そう痒症	12 (8.3)
脂漏性皮膚炎	10 (6.9)
血管障害	
高血圧	8 (5.6)

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.7-15 を引用）

表 2.7.4-29　副作用（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
副作用 [a]	5 (3.5)
心臓障害	1 (0.7)
上室性期外収縮	1 (0.7)
臨床検査	4 (2.8)
尿中蛋白陽性	3 (2.1)
血中尿素増加	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)
高血圧	1 (0.7)

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
（表 2.7.6.7-16 を引用）

2.7.4.2.2.1.4 国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で発現率 10.0%以上の有害事象及び全ての副作用について，SOC/PT 別の集計結果をそれぞれ表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31 に示した。また，全ての有害事象の集計結果を付録 2.7.4.7-1 に示した。

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で特に発現率が高かった有害事象（30.0%以上）は，便秘（51.2%，149/291 例），転倒（48.1%，140/291 例），鼻咽頭炎（42.3%，123/291 例），挫傷（36.8%，107/291 例），不眠症（30.2%，88/291 例）であった。また，2 例以上に認められた副作用は白血球数増加，尿中蛋白陽性（各 1.0%，3/291 例），肝機能異常，血中尿素増加（各 0.7%，2/291 例）であった。

表 2.7.4-30　国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体で発現率 10.0%以上の有害事象（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
有害事象合計	42 (95.5)	122 (98.4)	121 (98.4)	285 (97.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (4.5)	17 (13.7)	20 (16.3)	39 (13.4)
眼障害				
結膜炎	5 (11.4)	12 (9.7)	12 (9.8)	29 (10.0)
胃腸障害				
便秘	7 (15.9)	72 (58.1)	70 (56.9)	149 (51.2)
下痢	6 (13.6)	37 (29.8)	32 (26.0)	75 (25.8)
悪心	3 (6.8)	15 (12.1)	11 (8.9)	29 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	3 (6.8)	26 (21.0)	22 (17.9)	51 (17.5)
適用部位疼痛	3 (6.8)	22 (17.7)	21 (17.1)	46 (15.8)
発熱	4 (9.1)	17 (13.7)	13 (10.6)	34 (11.7)
肝胆道系障害				
肝機能異常	2 (4.5)	18 (14.5)	19 (15.4)	39 (13.4)

表 2.7.4-30　国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体で発現率 10.0%以上の有害事象（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	12 (27.3)	62 (50.0)	49 (39.8)	123 (42.3)
肺炎	4 (9.1)	23 (18.5)	23 (18.7)	50 (17.2)
気管支炎	5 (11.4)	20 (16.1)	17 (13.8)	42 (14.4)
足部白癬	5 (11.4)	23 (18.5)	9 (7.3)	37 (12.7)
尿路感染	6 (13.6)	10 (8.1)	16 (13.0)	32 (11.0)
傷害，中毒および処置合併症				
転倒	7 (15.9)	67 (54.0)	66 (53.7)	140 (48.1)
挫傷	5 (11.4)	53 (42.7)	49 (39.8)	107 (36.8)
処置後合併症	3 (6.8)	21 (16.9)	13 (10.6)	37 (12.7)
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	3 (6.8)	15 (12.1)	14 (11.4)	32 (11.0)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	1 (2.3)	25 (20.2)	13 (10.6)	39 (13.4)
四肢痛	2 (4.5)	21 (16.9)	13 (10.6)	36 (12.4)
関節痛	0 (0.0)	24 (19.4)	11 (8.9)	35 (12.0)
精神障害				
不眠症	4 (9.1)	41 (33.1)	43 (35.0)	88 (30.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	5 (11.4)	23 (18.5)	29 (23.6)	57 (19.6)
誤嚥性肺炎	5 (11.4)	23 (18.5)	24 (19.5)	52 (17.9)
上気道の炎症	1 (2.3)	16 (12.9)	15 (12.2)	32 (11.0)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	6 (13.6)	32 (25.8)	24 (19.5)	62 (21.3)
紅斑	8 (18.2)	21 (16.9)	26 (21.1)	55 (18.9)
そう痒症	2 (4.5)	18 (14.5)	21 (17.1)	41 (14.1)
過剰肉芽組織	3 (6.8)	17 (13.7)	21 (17.1)	41 (14.1)
褥瘡性潰瘍	3 (6.8)	20 (16.1)	14 (11.4)	37 (12.7)
血管障害				
高血圧	0 (0.0)	15 (12.1)	16 (13.0)	31 (10.7)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験の治験薬投与開始後のデータを集計対象とした。

（付録 2.7.4.7-1 を引用）

表 2.7.4-31 副作用（国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内 761 試験の投与群 [a]			国内 761/762 試験メコバラミン投与例全体 (n=291)
	プラセボ群 [b] (n=44)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	
副作用 [c] 合計	0 (0.0)	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (6.5)
心臓障害				
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害				
肝機能異常	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症				
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
臨床検査				
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
神経系障害				
感覚障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害				
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管障害				
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験の治験薬投与開始後のデータを集計対象とした。
c: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
（添付資料 5.3.5.3.1 の表 3-4 を引用）

2.7.4.2.2.2 有害事象及び副作用の重症度

2.7.4.2.2.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，重度の有害事象の発現率はプラセボ群 1.6%（1/64 例），50 mg 群 1.5%（1/65 例）であった。50 mg 群で認められた重度の有害事象は足骨折，プラセボ群

で認められた重度な有害事象は脳梗塞であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.3.1）。重度な副作用は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.3.2）。

国内 763 試験の全期間において，本薬投与開始後の重度の有害事象の発現率はメコバラミン投与例全体で 30.2%（38/126 例）であった。2 例以上に認められた重度の有害事象は呼吸不全（9.5%，12/126 例），誤嚥性肺炎（6.3%，8/126 例），肺炎（4.0%，5/126 例），心停止（2.4%，3/126 例），窒息，高炭酸ガス血症（各 1.6%，2/126 例）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.10.1）。重度な副作用は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.10.2）。

2.7.4.2.2.2 国内 761 試験

国内 761 試験の重症度別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4-32 に示した。また，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた高度の有害事象を表 2.7.4-33 に示した。

高度の有害事象発現率は，プラセボ群 40.7%（50/123 例），25 mg 群 41.1%（51/124 例），50 mg 群 42.3%（52/123 例）であり，各投与群とも同程度であった。

メコバラミン群合計で発現率が高かった（2.0%以上）高度の有害事象は，呼吸不全（16.2%，40/247 例），肺炎（7.7%，19/247 例），誤嚥性肺炎（6.1%，15/247 例），気管支炎及び急性呼吸不全（各 2.4%，6/247 例）であった。このうちプラセボ群より発現率が 2 倍以上高かったのは，気管支炎及び急性呼吸不全（プラセボ群：各 0.8%，1/123 例）であった。

高度の副作用は 50 mg 群の 1 例に認められた心停止による死亡であった。

表 2.7.4-32　重症度別の有害事象及び副作用発現率（国内 761 試験）

重症度	プラセボ群 (n=123)		25 mg 群 (n=124)		50 mg 群 (n=123)		メコバラミン群 合計 (n=247)	
	有害事象	副作用 [a]	有害事象	副作用 [a]	有害事象	副作用 [a]	有害事象	副作用 [a]
総発現例数	122 (99.2)	5 (4.1)	121 (97.6)	9 (7.3)	121 (98.4)	7 (5.7)	242 (98.0)	16 (6.5)
軽度	36 (29.3)	5 (4.1)	35 (28.2)	8 (6.5)	38 (30.9)	6 (4.9)	73 (29.6)	14 (5.7)
中等度	36 (29.3)	0 (0.0)	35 (28.2)	1 (0.8)	31 (25.2)	0 (0.0)	66 (26.7)	1 (0.4)
高度	50 (40.7)	0 (0.0)	51 (41.1)	0 (0.0)	52 (42.3)	1 (0.8)	103 (41.7)	1 (0.4)

発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（表 2.7.6.6-27 を引用）

表 2.7.4-33　メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた高度の有害事象（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
高度の全有害事象	50 (40.7)	51 (41.1)	52 (42.3)	103 (41.7)
感染症および寄生虫症				
肺炎	5 (4.1)	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (7.7)
気管支炎	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
神経系障害				
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	26 (21.1)	15 (12.1)	25 (20.3)	40 (16.2)
誤嚥性肺炎	7 (5.7)	6 (4.8)	9 (7.3)	15 (6.1)
急性呼吸不全	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
無気肺	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-28 を引用）

2.7.4.2.2.2.3 国内 762 試験

国内 762 試験の重症度別の有害事象及び副作用発現率（52 週評価最終日までの集計）を表 2.7.4-34 に示した。

高度の有害事象発現率は 22.9%（33/144 例）であった。2 例以上に発現した高度の有害事象は，呼吸不全（9.0%，13/144 例），肺炎，誤嚥性肺炎（各 2.1%，3/144 例）であった。副作用はいずれも軽度であった（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.3.1.2.3.1 及び表 14.3.1.2.3.2）。

表 2.7.4-34　重症度別の有害事象及び副作用発現率
（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

重症度	n=144	
	有害事象	副作用 [a]
総発現例数	136 (94.4)	5 (3.5)
軽度	79 (54.9)	5 (3.5)
中等度	24 (16.7)	0 (0.0)
高度	33 (22.9)	0 (0.0)

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
発現例数（発現率%）
a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 29 を引用）

2.7.4.2.2.3 初発時期別の有害事象の集計

2.7.4.2.2.3.1 国内 763 試験

国内 763 試験の全期間を対象に，有害事象及び副作用の初発時期別集計を実施した。国内 763 試験メコバラミン投与例全体で発現率 10.0%以上であった有害事象の初発時期別集計を表 2.7.4-35 に示し，全有害事象及び副作用の初発時期別集計を添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-6 及び表 4-7 にそれぞれ示した。

投与期間が長くなるに従って初発頻度が明らかに上昇した有害事象又は副作用はなかった。

表 2.7.4-35　メコバラミン投与例全体で発現率 10.0%以上の有害事象に対する初発時期別集計（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］）

基本語（PT）	投与群	全期間	二重盲検期	継続投与期（週）												
				≤12	>12 ≤24	>24 ≤36	>36 ≤48	>48 ≤60	>60 ≤72	>72 ≤84	>84 ≤96	>96 ≤108	>108 ≤120	>120 ≤132	>132 ≤144	>144 ≤156
対象例数	全例	126	65	124	116	97	80	70	58	53	50	44	37	34	25	20
	プラセボ群	61	–	61	58	45	39	31	26	25	23	18	14	14	9	7
	50 mg 群	65	65	63	58	52	41	39	32	28	27	26	23	20	16	13
全有害事象	全例	113 (89.7)	40 (61.5)	65 (52.4)	50 (43.1)	46 (47.4)	40 (50.0)	33 (47.1)	22 (37.9)	20 (37.7)	19 (38.0)	12 (27.3)	10 (27.0)	11 (32.4)	6 (24.0)	6 (30.0)
	プラセボ群	54 (88.5)	–	37 (60.7)	26 (44.8)	20 (44.4)	16 (41.0)	15 (48.4)	14 (53.8)	9 (36.0)	12 (52.2)	7 (38.9)	2 (14.3)	3 (21.4)	4 (44.4)	1 (14.3)
	50 mg 群	59 (90.8)	40 (61.5)	28 (44.4)	24 (41.4)	26 (50.0)	24 (58.5)	18 (46.2)	8 (25.0)	11 (39.3)	7 (25.9)	5 (19.2)	8 (34.8)	8 (40.0)	2 (12.5)	5 (38.5)
便秘	全例	35 (27.8)	3 (4.6)	9 (7.3)	5 (4.3)	7 (7.2)	2 (2.5)	3 (4.3)	4 (6.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	17 (27.9)	–	4 (6.6)	1 (1.7)	5 (11.1)	1 (2.6)	1 (3.2)	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	18 (27.7)	3 (4.6)	5 (7.9)	4 (6.9)	2 (3.8)	1 (2.4)	2 (5.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	全例	23 (18.3)	5 (7.7)	3 (2.4)	2 (1.7)	2 (2.1)	2 (2.5)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (1.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	8 (13.1)	–	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
	50 mg 群	15 (23.1)	5 (7.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (4.9)	1 (2.6)	1 (3.1)	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	全例	22 (17.5)	4 (6.2)	9 (7.3)	3 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	9 (14.8)	–	5 (8.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	13 (20.0)	4 (6.2)	4 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	全例	17 (13.5)	1 (1.5)	4 (3.2)	1 (0.9)	2 (2.1)	2 (2.5)	2 (2.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (10.0)
	プラセボ群	9 (14.8)	–	3 (4.9)	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (3.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	8 (12.3)	1 (1.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
転倒	全例	16 (12.7)	4 (6.2)	3 (2.4)	2 (1.7)	2 (2.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	5 (8.2)	–	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
	50 mg 群	11 (16.9)	4 (6.2)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	全例	16 (12.7)	3 (4.6)	4 (3.2)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
	プラセボ群	7 (11.5)	–	3 (4.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	50 mg 群	9 (13.8)	3 (4.6)	1 (1.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
そう痒症	全例	14 (11.1)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	5 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	9 (14.8)	–	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (6.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	5 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数 (発現率%)
プラセボ群：継続投与期以後に発現した有害事象，50 mg 群：治療期開始時以後に発現した有害事象
注：継続投与期 156 週以降については，対象例数が少ないため本表では省略した。

（表 2.7.6.8-26 を引用）

2.7.4.2.2.3.2 国内 761 試験

国内 761 試験のメコバラミン群合計で発現率が 20.0%以上であった有害事象の初発時期別集計を表 2.7.4-36 に示した。

投与期間が長くなるに従って初発頻度が明らかに上昇した有害事象はなく，また投与群間における初発時期の明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4-36　メコバラミン群合計で発現率 20.0%以上の有害事象に対する初発時期別集計（国内 761 試験）

基本語（PT）	投与群	全期間 発現例数(%)	12 週以下	12 週超 24 週以下	24 週超 36 週以下	36 週超 48 週以下	48 週超 60 週以下	60 週超 72 週以下	72 週超 84 週以下	84 週超 96 週以下	96 週超 108 週以下	108 週超 120 週以下	120 週超 132 週以下	132 週超 144 週以下	144 週超 156 週以下	156 週超 168 週以下	168 週超 180 週以下	180 週超
対象例数	プラセボ群	123	123	120	113	102	93	87	70	63	57	50	45	38	36	31	31	29
	25 mg 群	124	124	120	110	100	91	77	71	63	58	56	49	45	43	41	38	35
	50 mg 群	123	123	119	113	100	91	83	74	67	59	56	44	40	35	33	33	31
	メコバラミン群合計	247	247	239	223	200	182	160	145	130	117	112	93	85	78	74	71	66
全有害事象	プラセボ群	122 (99.2)	78	34	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	121 (97.6)	101	13	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50 mg 群	121 (98.4)	85	20	11	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	メコバラミン群合計	242 (98.0)	186	33	16	3	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	プラセボ群	79 (64.2)	13	13	13	10	8	4	4	1	4	0	2	3	3	0	1	0
	25 mg 群	65 (52.4)	12	15	15	7	2	3	2	3	1	1	0	0	2	1	1	0
	50 mg 群	67 (54.5)	10	14	8	8	9	5	2	1	2	3	1	1	1	1	1	0
	メコバラミン群合計	132 (53.4)	22	29	23	15	11	8	4	4	3	4	1	1	3	2	2	0
転倒	プラセボ群	77 (62.6)	22	23	11	10	4	2	2	0	2	0	0	1	0	0	0	0
	25 mg 群	64 (51.6)	24	14	7	5	3	1	4	0	1	1	0	2	0	1	1	0
	50 mg 群	65 (52.8)	23	13	8	6	4	5	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0
	メコバラミン群合計	129 (52.2)	47	27	15	11	7	6	5	1	2	1	1	3	0	2	1	0
鼻咽頭炎	プラセボ群	50 (40.7)	14	8	4	3	6	5	1	2	2	0	2	0	1	1	1	0
	25 mg 群	57 (46.0)	13	9	8	7	1	3	3	4	1	3	0	1	0	0	4	0
	50 mg 群	49 (39.8)	11	12	3	1	6	7	0	1	1	5	0	1	0	0	1	0
	メコバラミン群合計	106 (42.9)	24	21	11	8	7	10	3	5	2	8	0	2	0	0	5	0
挫傷	プラセボ群	46 (37.4)	6	17	7	4	3	3	1	0	3	0	1	1	0	0	0	0
	25 mg 群	50 (40.3)	14	8	9	6	4	3	2	0	1	0	1	1	0	0	1	0
	50 mg 群	47 (38.2)	10	10	7	7	3	3	2	0	2	0	1	1	0	0	1	0
	メコバラミン群合計	97 (39.3)	24	18	16	13	7	6	4	0	3	0	2	2	0	0	2	0
不眠症	プラセボ群	40 (32.5)	4	5	6	7	5	3	3	0	1	2	1	1	1	0	1	0
	25 mg 群	37 (29.8)	3	7	2	7	5	2	2	2	1	1	0	0	3	2	0	0
	50 mg 群	39 (31.7)	5	8	7	6	4	2	1	1	2	0	0	1	0	2	0	0
	メコバラミン群合計	76 (30.8)	8	15	9	13	9	4	3	3	3	1	0	1	3	4	0	0
下痢	プラセボ群	28 (22.8)	0	7	3	2	2	7	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0
	25 mg 群	30 (24.2)	6	4	3	3	3	2	1	2	2	1	0	1	1	1	0	0
	50 mg 群	28 (22.8)	3	3	2	4	1	2	1	3	2	3	0	1	2	0	1	0
	メコバラミン群合計	58 (23.5)	9	7	5	7	4	4	2	5	4	4	0	2	3	1	1	0

MedDRA（ver. 16.1），発現例数　　（表 2.7.6.6-30 を引用）

2.7.4.2.2.3.3 国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で発現率が 20.0%以上であった有害事象の初発時期別集計を表 2.7.4-37 に示した。

投与期間が長くなるに従って初発頻度が明らかに上昇した有害事象はなかった。

表 2.7.4-37　国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で発現率 20.0%以上の有害事象に対する初発時期別集計（国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）

基本語 (PT)	投与群	全期間発現例数 (%)	3 カ月以下	3 カ月超 6 カ月以下	6 カ月超 9 カ月以下	9 カ月超 12 カ月以下	12 カ月超 15 カ月以下	15 カ月超 18 カ月以下	18 カ月超 21 カ月以下	21 カ月超 24 カ月以下	24 カ月超 27 カ月以下	27 カ月超 30 カ月以下	30 カ月超 33 カ月以下	33 カ月超 36 カ月以下	36 カ月超 39 カ月以下	39 カ月超 42 カ月以下	42 カ月超 45 カ月以下	45 カ月超 48 カ月以下	48 カ月超 51 カ月以下	51 カ月超 54 カ月以下	54 カ月超
対象例数	761 試験の投与群[a]																				
	プラセボ群[b]	44	44	42	37	32	29	26	23	22	19	17	16	13	12	12	9	8	8	7	7
	25 mg 群	124	124	122	111	104	93	85	77	72	67	60	57	53	52	49	46	41	38	35	30
	50 mg 群	123	123	118	113	102	95	88	80	71	67	57	51	46	45	45	45	41	40	37	32
	メコバラミン投与例全体	291	291	282	261	238	217	199	180	165	153	134	124	112	109	106	100	90	86	79	69
全有害事象	761 試験の投与群[a]																				
	プラセボ群[b]	42 (95.5)	37	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	122 (98.4)	104	13	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50 mg 群	121 (98.4)	88	18	10	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	メコバラミン投与例全体	285 (97.9)	229	35	15	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	761 試験の投与群[a]																				
	プラセボ群[b]	7 (15.9)	3	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	72 (58.1)	13	18	14	6	2	3	3	3	0	1	1	1	2	1	2	1	1	0	0
	50 mg 群	70 (56.9)	11	13	9	12	5	4	3	0	4	2	1	1	1	1	2	0	0	1	0
	メコバラミン投与例全体	149 (51.2)	27	31	24	20	7	8	6	3	4	3	2	2	3	2	4	1	1	1	0
転倒	761 試験の投与群[a]																				
	プラセボ群[b]	7 (15.9)	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	67 (54.0)	24	14	7	7	3	3	1	0	2	0	2	1	1	1	0	0	0	1	0
	50 mg 群	66 (53.7)	24	13	10	5	4	4	0	2	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	メコバラミン投与例全体	140 (48.1)	50	31	18	12	7	7	1	2	2	1	3	1	2	1	1	0	0	1	0
鼻咽頭炎	761 試験の投与群[a]																				
	プラセボ群[b]	12 (27.3)	4	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	62 (50.0)	13	13	10	2	1	5	5	3	4	0	1	0	0	4	0	1	0	0	0
	50 mg 群	49 (39.8)	13	11	3	1	7	5	0	2	4	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	メコバラミン投与例全体	123 (42.3)	30	29	13	6	8	10	5	5	8	1	2	0	0	5	0	1	0	0	0
挫傷	761 試験の投与群[a]																				
	プラセボ群[b]	5 (11.4)	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	53 (42.7)	14	8	10	6	5	2	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1
	50 mg 群	49 (39.8)	10	10	9	6	4	1	2	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0
	メコバラミン投与例全体	107 (36.8)	25	20	21	12	9	3	3	2	1	2	2	1	0	2	0	1	1	1	1

表 2.7.4-37　国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で発現率 20.0%以上の有害事象に対する初発時期別集計（国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）（続き）

基本語 (PT)	投与群	全期間発現例数 (%)	3 カ月以下	3 カ月超 6 カ月以下	6 カ月超 9 カ月以下	9 カ月超 12 カ月以下	12 カ月超 15 カ月以下	15 カ月超 18 カ月以下	18 カ月超 21 カ月以下	21 カ月超 24 カ月以下	24 カ月超 27 カ月以下	27 カ月超 30 カ月以下	30 カ月超 33 カ月以下	33 カ月超 36 カ月以下	36 カ月超 39 カ月以下	39 カ月超 42 カ月以下	42 カ月超 45 カ月以下	45 カ月超 48 カ月以下	48 カ月超 51 カ月以下	51 カ月超 54 カ月以下	54 カ月超
不眠症	761 試験の投与群 [a]																				
	プラセボ群 [b]	4 (9.1)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	41 (33.1)	3	7	6	4	5	3	3	2	1	0	1	3	2	0	0	1	0	0	0
	50 mg 群	43 (35.0)	6	8	6	6	5	3	1	3	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1
	メコバラミン投与例全体	88 (30.2)	10	16	12	10	10	6	4	5	3	0	3	3	4	0	0	1	0	0	1
下痢	761 試験の投与群 [a]																				
	プラセボ群 [b]	6 (13.6)	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	25 mg 群	37 (29.8)	7	5	3	3	4	2	0	4	2	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1
	50 mg 群	32 (26.0)	5	1	3	5	2	2	3	3	3	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
	メコバラミン投与例全体	75 (25.8)	13	8	7	9	6	4	3	7	5	0	2	3	1	1	1	1	1	1	2
湿疹	761 試験の投与群 [a]																				
	プラセボ群 [b]	6 (13.6)	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25 mg 群	32 (25.8)	4	5	2	0	2	6	3	1	0	1	1	0	3	1	1	0	0	0	2
	50 mg 群	24 (19.5)	4	2	1	2	2	3	3	0	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	メコバラミン投与例全体	62 (21.3)	10	8	4	4	4	9	6	1	2	3	2	1	4	1	1	0	0	0	2

MedDRA（ver. 16.1），発現例数
国内 762 試験の GCP 違反例については，国内 762 試験のデータを解析対象から除外した。
a: 国内 762 試験に移行した被験者は国内 762 試験開始後 50 mg を週 2 回投与した。
b: 国内 762 試験の治験薬投与開始後のデータを集計対象とした。

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 3-3，表 3-5 を引用）

2.7.4.2.2.4 国内 761 試験の ALS 発症から治験開始日までの期間別解析

国内 761 試験で ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）までの期間が 12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の部分集団について，いずれかの部分集団のメコバラミン群合計で発現率が 10.0%以上であった有害事象の SOC・PT 別集計を表 2.7.4-38 に示した。また，副作用を対象とした集計を表 2.7.4-39 に示した。これらの部分集団での全ての有害事象の集計結果を付録 2.7.4.7-2 に示した。

ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団における有害事象発現率は，プラセボ群 97.9%（47/48 例），25 mg 群 96.3%（52/54 例），50 mg 群 97.6%（41/42 例）であり，副作用発現率はプラセボ群 2.1%（1/48 例），25 mg 群 3.7%（2/54 例），50 mg 群 4.8%（2/42 例）であった。一方，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団における有害事象発現率は，プラセボ群 100.0%（75/75 例），25 mg 群 98.6%（69/70 例），50 mg 群 98.8%（80/81 例）であり，副作用発現率はプラセボ群 5.3%（4/75 例），25 mg 群 10.0%（7/70 例），50 mg 群 6.2%（5/81 例）であった。12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の部分集団間で有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

各 PT 別にみると，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団と比較して，12 ヵ月以下の部分集団でメコバラミン群合計の発現率が 2 倍以上高かった有害事象は，高血圧（12 ヵ月以下：12.5%，12 ヵ月超：6.0%）であった。また，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団と比較して，12 ヵ月超の部分集団でメコバラミン群合計の発現率が 2 倍以上高かった有害事象は，栄養障害（12 ヵ月以下：3.1%，12 ヵ月超：10.6%），四肢痛（12 ヵ月以下：7.3%，12 ヵ月超：15.2%），筋骨格痛（12 ヵ月以下：5.2%，12 ヵ月超：10.6%）であった。

表 2.7.4-38　ALS 発症から治験開始日までの期間別（12 ヵ月以下/12 ヵ月超）有害事象（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ALS 発症から治験開始日までの期間							
	12 ヵ月以下				12 ヵ月超			
	プラセボ群 (n=48)	25 mg 群 (n=54)	50 mg 群 (n=42)	メコバラミン群合計 (n=96)	プラセボ群 (n=75)	25 mg 群 (n=70)	50 mg 群 (n=81)	メコバラミン群合計 (n=151)
有害事象合計	47 (97.9)	52 (96.3)	41 (97.6)	93 (96.9)	75 (100.0)	69 (98.6)	80 (98.8)	149 (98.7)
血液およびリンパ系障害								
貧血	6 (12.5)	4 (7.4)	5 (11.9)	9 (9.4)	3 (4.0)	10 (14.3)	9 (11.1)	19 (12.6)
胃腸障害								
便秘	31 (64.6)	31 (57.4)	26 (61.9)	57 (59.4)	48 (64.0)	34 (48.6)	41 (50.6)	75 (49.7)
下痢	13 (27.1)	14 (25.9)	7 (16.7)	21 (21.9)	15 (20.0)	16 (22.9)	21 (25.9)	37 (24.5)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位疼痛	11 (22.9)	12 (22.2)	10 (23.8)	22 (22.9)	11 (14.7)	9 (12.9)	10 (12.3)	19 (12.6)
疼痛	9 (18.8)	10 (18.5)	5 (11.9)	15 (15.6)	14 (18.7)	12 (17.1)	14 (17.3)	26 (17.2)
肝胆道系障害								
肝機能異常	3 (6.3)	8 (14.8)	1 (2.4)	9 (9.4)	8 (10.7)	6 (8.6)	12 (14.8)	18 (11.9)

表 2.7.4-38　ALS 発症から治験開始日までの期間別（12 ヵ月以下/12 ヵ月超）有害事象（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ALS 発症から治験開始日までの期間							
	12 ヵ月以下				12 ヵ月超			
	プラセボ群 (n=48)	25 mg 群 (n=54)	50 mg 群 (n=42)	メコバラミン群合計 (n=96)	プラセボ群 (n=75)	25 mg 群 (n=70)	50 mg 群 (n=81)	メコバラミン群合計 (n=151)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	15 (31.3)	25 (46.3)	15 (35.7)	40 (41.7)	35 (46.7)	32 (45.7)	34 (42.0)	66 (43.7)
肺炎	11 (22.9)	8 (14.8)	4 (9.5)	12 (12.5)	7 (9.3)	10 (14.3)	15 (18.5)	25 (16.6)
気管支炎	4 (8.3)	5 (9.3)	4 (9.5)	9 (9.4)	8 (10.7)	9 (12.9)	10 (12.3)	19 (12.6)
足部白癬	1 (2.1)	6 (11.1)	1 (2.4)	7 (7.3)	9 (12.0)	12 (17.1)	4 (4.9)	16 (10.6)
傷害，中毒および処置合併症								
転倒	28 (58.3)	31 (57.4)	21 (50.0)	52 (54.2)	49 (65.3)	33 (47.1)	44 (54.3)	77 (51.0)
挫傷	15 (31.3)	22 (40.7)	15 (35.7)	37 (38.5)	31 (41.3)	28 (40.0)	32 (39.5)	60 (39.7)
処置後合併症	6 (12.5)	12 (22.2)	5 (11.9)	17 (17.7)	11 (14.7)	7 (10.0)	8 (9.9)	15 (9.9)
裂傷	1 (2.1)	6 (11.1)	2 (4.8)	8 (8.3)	4 (5.3)	8 (11.4)	8 (9.9)	16 (10.6)
臨床検査								
尿中ブドウ糖陽性	8 (16.7)	4 (7.4)	4 (9.5)	8 (8.3)	10 (13.3)	10 (14.3)	8 (9.9)	18 (11.9)
代謝および栄養障害								
栄養障害	7 (14.6)	2 (3.7)	1 (2.4)	3 (3.1)	9 (12.0)	7 (10.0)	9 (11.1)	16 (10.6)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	7 (14.6)	10 (18.5)	3 (7.1)	13 (13.5)	6 (8.0)	11 (15.7)	7 (8.6)	18 (11.9)
背部痛	7 (14.6)	8 (14.8)	3 (7.1)	11 (11.5)	15 (20.0)	14 (20.0)	10 (12.3)	24 (15.9)
四肢痛	4 (8.3)	6 (11.1)	1 (2.4)	7 (7.3)	10 (13.3)	12 (17.1)	11 (13.6)	23 (15.2)
筋骨格痛	3 (6.3)	5 (9.3)	0 (0.0)	5 (5.2)	11 (14.7)	9 (12.9)	7 (8.6)	16 (10.6)
神経系障害								
頭痛	7 (14.6)	7 (13.0)	5 (11.9)	12 (12.5)	9 (12.0)	3 (4.3)	7 (8.6)	10 (6.6)
精神障害								
不眠症	18 (37.5)	14 (25.9)	11 (26.2)	25 (26.0)	22 (29.3)	23 (32.9)	28 (34.6)	51 (33.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
呼吸不全	10 (20.8)	8 (14.8)	9 (21.4)	17 (17.7)	16 (21.3)	9 (12.9)	17 (21.0)	26 (17.2)
誤嚥性肺炎	5 (10.4)	10 (18.5)	6 (14.3)	16 (16.7)	12 (16.0)	10 (14.3)	13 (16.0)	23 (15.2)
上気道の炎症	3 (6.3)	8 (14.8)	3 (7.1)	11 (11.5)	11 (14.7)	3 (4.3)	10 (12.3)	13 (8.6)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	3 (6.3)	8 (14.8)	9 (21.4)	17 (17.7)	10 (13.3)	17 (24.3)	12 (14.8)	29 (19.2)
過剰肉芽組織	7 (14.6)	10 (18.5)	5 (11.9)	15 (15.6)	7 (9.3)	2 (2.9)	10 (12.3)	12 (7.9)
紅斑	7 (14.6)	9 (16.7)	4 (9.5)	13 (13.5)	7 (9.3)	8 (11.4)	18 (22.2)	26 (17.2)
そう痒症	6 (12.5)	5 (9.3)	5 (11.9)	10 (10.4)	10 (13.3)	8 (11.4)	10 (12.3)	18 (11.9)
褥瘡性潰瘍	4 (8.3)	5 (9.3)	2 (4.8)	7 (7.3)	7 (9.3)	9 (12.9)	8 (9.9)	17 (11.3)
血管障害								
高血圧	3 (6.3)	5 (9.3)	7 (16.7)	12 (12.5)	9 (12.0)	5 (7.1)	4 (4.9)	9 (6.0)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
12 ヵ月以下又は 12 ヵ月超のいずれかのメコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象を本表に含めた。
（付録 2.7.4.7-2 を引用）

表 2.7.4-39 ALS 発症から治験開始日までの期間別（12 ヵ月以下/12 ヵ月超）副作用（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ALS 発症から治験開始日までの期間							
	12 ヵ月以下				12 ヵ月超			
	プラセボ群 (n=48)	25 mg 群 (n=54)	50 mg 群 (n=42)	メコバラミン群合計 (n=96)	プラセボ群 (n=75)	25 mg 群 (n=70)	50 mg 群 (n=81)	メコバラミン群合計 (n=151)
副作用[a]合計	1 (2.1)	2 (3.7)	2 (4.8)	4 (4.2)	4 (5.3)	7 (10.0)	5 (6.2)	12 (7.9)
心臓障害								
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態								
注射部位硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位疼痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害								
肝機能異常	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.7)
臨床検査								
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (2.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害								
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害								
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）

（付録 2.7.4.7-2 を引用）

2.7.4.2.2.5 国内 762 試験の ALS 重症度別解析

国内 761 試験では ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度の被験者を対象とした。一方，国内 762 試験では ALS 重症度に関する選択基準を設けなかった。国内 762 試験の投与前の ALS 重症度基準

は，3 度以上の被験者が 85.4%（123/144 例），1 度又は 2 度の被験者が 14.6%（21/144 例）であった（表 2.7.4-15）。国内 762 試験投与開始前の ALS 重症度（1 度又は 2 度/3 度以上）別かつ国内 761 試験の投与群別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4-40 に示した。

国内 761 試験の投与群別の有害事象発現率は，プラセボ群（国内 762 試験で初めて本薬を投与された被験者）で 95.5%（42/44 例），25 mg 群で 94.1%（48/51 例），50 mg 群で 93.9%（46/49 例）であった。また，国内 761 試験の投与群別の副作用発現率は，プラセボ群で 0.0%（0/44 例），25 mg 群で 3.9%（2/51 例），50 mg 群で 6.1%（3/49 例）であった。

国内 762 試験投与開始前の ALS 重症度基準別の有害事象発現率は，国内 761 試験のプラセボ群（国内 762 試験で初めて本薬を投与された被験者）及びメコバラミン群合計の順に，3 度以上の被験者で 94.9%（37/39 例）及び 95.2%（80/84 例），1 度又は 2 度の被験者で 100.0%（5/5 例）及び 87.5%（14/16 例）であった。また，ALS 重症度基準別の副作用発現率は，同じく国内 761 試験のプラセボ群及びメコバラミン群合計の順に，3 度以上の被験者で 0.0%（0/39 例）及び 4.8%（4/84 例），1 度又は 2 度の被験者で 0.0%（0/5 例）及び 6.3%（1/16 例）であった。

すなわち，国内 762 試験で初めて本薬の投与を受けたプラセボ群の患者のうち，投与開始時に ALS 重症度基準が 3 度以上であった被験者においても，本薬投与時の有害事象及び副作用発現率は ALS 重症度基準が 1 度又は 2 度であった被験者と同程度であり，ALS 重症度基準が 3 度以上の被験者における本薬の安全性上の懸念は示唆されなかった。

表 2.7.4-40　ALS 重症度による有害事象及び副作用発現率（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

項目	国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	国内 761 試験の投与群			
		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	メコバラミン群合計
有害事象	総発現例数	42/44 (95.5)	48/51 (94.1)	46/49 (93.9)	94/100 (94.0)
	1 度・2 度	5/5 (100.0)	6/7 (85.7)	8/9 (88.9)	14/16 (87.5)
	3 度・4 度・5 度	37/39 (94.9)	42/44 (95.5)	38/40 (95.0)	80/84 (95.2)
副作用	総発現例数	0/44 (0.0)	2/51 (3.9)	3/49 (6.1)	5/100 (5.0)
	1 度・2 度	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	1/16 (6.3)
	3 度・4 度・5 度	0/39 (0.0)	1/44 (2.3)	3/40 (7.5)	4/84 (4.8)

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び [redacted]）除外
発現例数/対象例数（発現率%）

（表 2.7.6.7-17，表 2.7.6.7-18 を引用）

2.7.4.2.2.6 死亡

2.7.4.2.2.6.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，死亡に至った有害事象は認められなかった（付録 2.7.4.7-9）。

国内 763 試験の全期間のメコバラミン投与例において，死亡に至った有害事象は治験薬投与期間中 20 例に 20 件（呼吸不全が 10 件，誤嚥性肺炎，肺炎，窒息及び心停止が各 2 件，高炭酸ガス血症及び気管支炎が各 1 件），治験薬投与終了後に 1 例に 1 件（誤嚥性肺炎）認められた。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

国内 763 試験で認められた全ての死亡例一覧表を付録 2.7.4.7-9 に示した。

2.7.4.2.2.6.2 国内 761 試験

国内 761 試験では，死亡及び重篤な有害事象の解析は，全ての事象を対象とした解析及び原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く事象を対象とした解析の 2 通りの解析を行った。

国内 761 試験の死亡例は，プラセボ群 33 例，25 mg 群 27 例，50 mg 群 34 例であった。

死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）の一覧を

表 2.7.4-41 に示した。

死亡に至った有害事象はプラセボ群で 1 例 1 件（胆管癌），25 mg 群で 2 例 2 件（食道癌，脊柱損傷），50 mg 群で 3 例 3 件（敗血症，心停止，自殺既遂）認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は 50 mg 群の心停止であった。同事象は，担当医師により，「心筋梗塞や不整脈等が原因と考えられるが死因の特定は困難。治験薬投与との関連はない可能性が高いが治験薬投与期間中に発現した事象であり，完全には否定できない」と判断され，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

国内 761 試験で認められた全ての死亡例一覧表を付録 2.7.4.7-3 に示した。

表 2.7.4-41　死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）一覧（国内 761 試験）

症例 ID 年齢，性別	有害事象 基本語（PT）	有害事象 症例報告書記載名	発現日 [a]	重症度 因果関係	死因	投与開始から 死亡までの日数
プラセボ群						
[redacted]，女性	胆管癌	総胆管癌	418 日目	高度 関連なし	総胆管癌	467 日
25 mg 群						
[redacted]，女性	食道癌	食道癌	228 日目	高度 関連なし	食道癌	423 日
[redacted]，男性	脊柱損傷	転落による頚髄損傷	87 日目	高度 関連なし	呼吸不全	90 日
50 mg 群						
[redacted]，男性	敗血症	敗血症	290 日目	高度 関連なし	敗血症性 ショック	293 日
[redacted]，男性	心停止	心停止	256 日目	高度 関連あるかも しれない	心停止	256 日
[redacted]，男性	自殺既遂	縊死	523 日目	高度 関連なし	縊死	523 日

MedDRA（ver. 16.1）

a: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（表 2.7.6.6-33 を引用）

2.7.4.2.2.6.3 国内 762 試験

国内 762 試験で治験薬投与開始後，52 週評価最終日までの死亡例は 20 例であった（GCP 違反例 1 例を含む）。また，全治験期間の死亡例は 44 例であった（GCP 違反例 1 例を含む）。本治験で認められたいずれの死亡も治験薬との因果関係が否定された。

国内 762 試験で 52 週評価最終日までに認められた死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）は，各 1 例に認められた偶発的死亡及び肺の悪性新生物であった。

全治験期間における死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）一覧を表 2.7.4-42 に示した。

死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）は 9 例に 12 件認められた。内訳は低酸素性虚血性脳症が 2 例，偶発的死亡，肺塞栓症，肺の悪性新生物，不整脈及び誤嚥性肺炎が各 1 例，ストレス心筋症及び敗血症が 1 例，感染性胸水，敗血症及び腎不全が 1 例であった。

国内 762 試験で認められた全ての死亡例一覧表を付録 2.7.4.7-6 に示した。

表 2.7.4-42　死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）一覧（国内 762 試験，全治験期間）

症例 ID 年齢，性別	有害事象 基本語	有害事象 症例報告書記載名	発現日 [a] 発現時期	重症度 因果関係	死因	投与開始から死亡までの日数
[redacted]，男性	偶発的死亡	事故死	159 日目 52 週評価最終日以前	高度 関連なし	事故	170 日
[redacted]歳，男性	低酸素性虚血性脳症	低酸素脳症	1051 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	低酸素脳症	1057 日
[redacted]歳，女性	低酸素性虚血性脳症	低酸素脳症	1523 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	低酸素脳症	1525 日
[redacted]歳，男性	肺塞栓症	肺塞栓	1341 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	肺塞栓	1341 日
[redacted]，男性	ストレス心筋症	たこつぼ心筋症	1546 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	たこつぼ心筋症，敗血症	1563 日
	敗血症	敗血症	1558 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし		
[redacted]，男性	感染性胸水	膿胸	1266 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	膿胸	1309 日
	敗血症	敗血症	1280 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし		
	腎不全	腎不全	1296 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし		
[redacted]，男性	肺の悪性新生物	肺癌	341 日目 52 週評価最終日以前	高度 関連なし	肺癌	429 日
[redacted]，男性	不整脈	不整脈	603 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	不整脈	603 日
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	622 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	誤嚥性肺炎	625 日

MedDRA（ver. 16.1）
a: 発現日は国内 762 試験の投与開始日を 1 日目として起算

（表 2.7.6.7-19 を引用）

2.7.4.2.2.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.2.7.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期における重篤な有害事象を表 2.7.4-43 に示した。

治療期に発現した重篤な有害事象は，50 mg 群で痔核手術が 1 例（1.5%），プラセボ群で脳梗塞及び気管狭窄が各 1 例（1.6%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.4-43　重篤な有害事象（国内 763 試験，治療期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=64) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	2 (3.1)	1 (1.5)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (1.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0 (0.0)
気管狭窄	1 (1.6)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
痔核手術	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1）

（表 2.7.6.8-29 を引用）

全期間（治療期及び継続投与期）の本薬投与開始後において，2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-44 に示した。

本薬投与開始後の重篤な有害事象の発現率は 42.9%（54/126 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，呼吸不全が 12 例（9.5%），誤嚥性肺炎が 11 例（8.7%），肺炎が 8 例（6.3%），心停止が 3 例（2.4%），痔核，気管支炎，窒息及び高炭酸ガス血症が各 2 例（1.6%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

国内 763 試験で認められた重篤な有害事象の一覧表を付録 2.7.4.7-10 に示した。

表 2.7.4-44　2 例以上に認められた重篤な有害事象（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	54 (42.9)	27 (44.3)	27 (41.5)
心臓障害	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
心停止	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
胃腸障害	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
痔核	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	15 (11.9)	7 (11.5)	8 (12.3)
肺炎	8 (6.3)	4 (6.6)	4 (6.2)
気管支炎	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	26 (20.6)	13 (21.3)	13 (20.0)
呼吸不全	12 (9.5)	6 (9.8)	6 (9.2)
誤嚥性肺炎	11 (8.7)	7 (11.5)	4 (6.2)
窒息	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.1)

MedDRA（ver. 22.1）
プラセボ群：継続投与期以後に発現した有害事象，50 mg 群：治療期開始時以後に発現した有害事象

（表 2.7.6.8-30 を引用）

2.7.4.2.2.7.2 国内 761 試験

国内 761 試験のメコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を含む）を表 2.7.4-45 に示し，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）を表 2.7.4-46 に示した。

重篤な有害事象は，プラセボ群 79 例（64.2%），25 mg 群 77 例（62.1%），50 mg 群 80 例（65.0%）に認められた。このうち原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象は，プラセボ群 61 例（49.6%），25 mg 群 66 例（53.2%），50 mg 群 61 例（49.6%）に認められた。原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象のうち，メコバラミン群合計で発現率が高かった（2.0%以上）のは，誤嚥性肺炎（13.4%，33/247 例），肺炎（10.5%，26/247 例），気管支炎（3.2%，8/247 例）及び尿路感染（2.0%，5/247 例）であった。このうちプラセボ群より発現率が 2 倍以上高かったのは尿路感染（プラセボ群：0.8%，1/123 例）であった。メコバラミン群合計で最も発現率が高かった誤嚥性肺炎の各投与群における発現率は，プラセボ群 8.9%（11/123 例），25 mg 群 12.9%（16/124 例），50 mg 群 13.8%（17/123 例）であった。重篤な副作用は 50 mg 群の 1 例に認められた心停止による死亡のみであった。

重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）の一覧を表 2.7.6.6-36 に示した。また，全ての重篤な有害事象の一覧表を付録 2.7.4.7-4 に示した。

表 2.7.4-45　メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
総発現例数	79 (64.2)	77 (62.1)	80 (65.0)	157 (63.6)
耳および迷路障害				
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
胃腸障害				
下痢	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症				
肺炎	15 (12.2)	16 (12.9)	15 (12.2)	31 (12.6)
気管支炎	3 (2.4)	5 (4.0)	3 (2.4)	8 (3.2)
尿路感染	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
気管支肺炎	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腎盂腎炎	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
上腕骨骨折	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
頚椎骨折	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
代謝および栄養障害				
脱水	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
神経系障害				
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腎および尿路障害				
尿路結石	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	26 (21.1)	16 (12.9)	26 (21.1)	42 (17.0)
誤嚥性肺炎	13 (10.6)	17 (13.7)	17 (13.8)	34 (13.8)
急性呼吸不全	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
上気道の炎症	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
無気肺	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
気胸	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-34 を引用）

表 2.7.4-46　メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
総発現例数	61 (49.6)	66 (53.2)	61 (49.6)	127 (51.4)
耳および迷路障害				
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
胃腸障害				
下痢	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症				
肺炎	14 (11.4)	13 (10.5)	13 (10.6)	26 (10.5)
気管支炎	3 (2.4)	5 (4.0)	3 (2.4)	8 (3.2)
尿路感染	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
気管支肺炎	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腎盂腎炎	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
上腕骨骨折	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
頚椎骨折	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
代謝および栄養障害				
脱水	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
神経系障害				
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
腎および尿路障害				
尿路結石	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
誤嚥性肺炎	11 (8.9)	16 (12.9)	17 (13.8)	33 (13.4)
上気道の炎症	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
呼吸不全	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
気胸	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-35 を引用）

2.7.4.2.2.7.3 国内 762 試験

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で 52 週評価最終日までに認められた有害事象を対象とした PT 別の 2 例以上に発現した重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.4-48 に示し，重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）の一覧を表 2.7.6.7-21 に示した。重篤な有害事象は 49 例（34.0%）に認められた。また，「原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡」を除いた重篤な有害事象は 40 例（27.8%）に認められ，このうち 2 例以上に認められた事象は，肺炎 9 例（6.3%），誤嚥性肺炎 7 例（4.9%），胆石症，気管支炎，気管支肺炎，蜂巣炎，気道感染，脳梗塞，無気肺が各 2 例（1.4%）であった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で認められた全治験期間を対象とした集計において，重篤な有害事象（死亡を含む）は 104 例（72.2%）に認められた。このうち，重篤な副作用は 1 例に認められ，52 週評価最終日以降に発現した尿路結石であった（表 2.7.4-47）。尿路結石は，担当医師により，「治験薬投与中に少しずつ増大しており，治験薬との因果関係は否定できない」と判断された。

全ての重篤な有害事象の一覧表を付録 2.7.4.7-7 に示した。

表 2.7.4-47　52 週評価最終日以降に発現した重篤な副作用（国内 762 試験）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日 [a]	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の 処置
	基本語	症例報告書記載名				
[redacted]，女性	尿路結石	尿路結石の悪化	445 日目	中等度 おそらく関連あり	回復 9 日間	休薬

MedDRA（ver. 16.1）
a: 発現日は国内 762 試験の投与開始日を 1 日目として起算

（表 2.7.6.7-22 を引用）

表 2.7.4-48　2 例以上に発現した重篤な有害事象（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

基本語	n=144	
	重篤な有害事象	原疾患の進行に伴う症状の悪化による「死亡」を除いた重篤な有害事象
総発現例数	49 (34.0)	40 (27.8)
呼吸不全	13 (9.0)	1 (0.7)
肺炎	9 (6.3)	9 (6.3)
誤嚥性肺炎	7 (4.9)	7 (4.9)
胆石症	2 (1.4)	2 (1.4)
気管支炎	2 (1.4)	2 (1.4)
気管支肺炎	2 (1.4)	2 (1.4)
蜂巣炎	2 (1.4)	2 (1.4)
気道感染	2 (1.4)	2 (1.4)
脳梗塞	2 (1.4)	2 (1.4)
無気肺	2 (1.4)	2 (1.4)

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.7-20 を引用）

2.7.4.2.2.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.8.1 中止に至った有害事象

2.7.4.2.2.8.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

国内 763 試験の全期間の本薬投与開始後に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-49 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）の本薬投与開始後に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例（15.1%）に認められた。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，呼吸不全が 8 例（6.3%），誤嚥性肺炎が 4 例（3.2%），肺炎，窒息及び高炭酸ガス血症が各 2 例（1.6%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。