表 2.7.4-49　治験薬の投与中止に至った有害事象（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(%)	50mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	19 (15.1)	12 (19.7)	7 (10.8)
心臓障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
心停止	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (2.4)	3 (4.9)	0 (0.0)
肺炎	2 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16 (12.7)	9 (14.8)	7 (10.8)
呼吸不全	8 (6.3)	5 (8.2)	3 (4.6)
誤嚥性肺炎	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.5)
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 2.7.6.8-31 を引用）

2.7.4.2.2.8.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を表 2.7.4-50 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ群 6 例（4.9%），25 mg 群 4 例（3.2%），50 mg 群 1 例（0.8%）に認められた。メコバラミン群合計で 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，薬疹（0.8%，2/247 例）であった（1 例はロキソニンによる薬疹，別の 1 例では六君子湯の中止により薬疹の症状が回復）。なお，治験薬の投与中止に至った薬疹はプラセボ群では 1/123 例（0.8%）に認められた（サラゾピリン坐薬による薬疹）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかったのは，プラセボ群で 1 例に認められたアレルギー性皮膚炎のみであった。

国内 761 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-51 に示した。

表 2.7.4-50　治験薬の投与中止に至った有害事象（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	6 (4.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
乳癌	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃癌	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
食道癌	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆管癌	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
薬疹	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-37 を引用）

表 2.7.4-51　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（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 重篤/非重篤	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の処置
プラセボ群						
[redacted] 7[redacted]，男性	結腸癌	盲腸癌	197 日目 重篤	高度 関連なし	回復 39 日間	中止
[redacted] 6[redacted]，男性	胃癌	早期胃癌	36 日目 重篤	中等度 関連なし	回復 46 日間	中止
[redacted] 6[redacted]，男性	薬疹	薬疹	805 日目 非重篤	軽度 関連なし	回復 13 日間	中止
[redacted] 8[redacted]，女性	胆管癌	総胆管癌	418 日目 重篤	高度 関連なし	死亡 50 日間	中止
[redacted] 6[redacted]，男性	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性皮膚炎	67 日目 非重篤	軽度 関連あるかもしれない	回復 153 日間	中止
[redacted] 4[redacted]，男性	呼吸不全	呼吸不全	453 日目 重篤	高度 関連なし	死亡 7 日間	中止
25 mg 群						
[redacted] 6[redacted]，男性	薬疹	薬疹	159 日目 非重篤	中等度 関連なし	回復 41 日間	中止
[redacted] 6[redacted]，男性	薬疹	薬疹	393 日目 非重篤	軽度 関連なし	回復 67 日間	中止
[redacted] 6[redacted]，女性	乳癌	乳癌	407 日目 重篤	高度 関連なし	未回復 —	中止
[redacted] 7[redacted]，女性	食道癌	食道癌	228 日目 重篤	高度 関連なし	死亡 196 日間	中止
50 mg 群						
[redacted] 7[redacted]，男性	胃癌	胃癌	953 日目 重篤	高度 関連なし	未回復 —	中止

MedDRA（ver. 16.1）
a: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（表 2.7.6.6-38 を引用）

2.7.4.2.2.8.1.3 国内 762 試験

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週評価最終日までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.4-52 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.4%）に認められた。内訳は胆管癌，呼吸困難各 1 例であった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の全治験期間を対象とした集計において，治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（4.2%）に認められた。内訳は胆管癌，膵癌，呼吸困難，結腸癌，胃癌，痙攣が各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4-20）。

表 2.7.4-52　52 週評価最終日までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象（国内 762 試験）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日 [a] 重篤/非重篤	重症度 因果関係	転帰	治験薬の処置
	基本語	症例報告書記載名				
[redacted] 歳，男性	胆管癌	胆管癌	126 日目 重篤	高度 関連なし	未回復	中止
[redacted] 歳，女性	呼吸困難	呼吸困難	7 日目 重篤	高度 関連なし	未回復	中止

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 2.7.6.7-23 を引用）

2.7.4.2.2.8.2 減量に至った有害事象

2.7.4.2.2.8.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，割り付けられた固定用量を投与するデザインであったため，治験薬の減量例は認められなかった。また，全期間のメコバラミン投与例において，減量に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2.8.2.2 国内 761 試験

国内 761 試験は，割り付けられた固定用量を投与する試験であったため，治験薬の減量例は認められなかった。

2.7.4.2.2.8.2.3 国内 762 試験

国内 762 試験では，本薬 50 mg を筋肉内投与し，安全性及び有効性の観点に基づき，治験責任医師等が必要と判断した場合は，25 mg への減量も可能とした。国内 762 試験では全治験期間で治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-20）。

2.7.4.2.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.2.9.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用について，器官別大分類別の集計を表 2.7.4-53 及び表 2.7.4-54 に示した。

50 mg 群で最も発現率が高かった有害事象の器官別大分類は，感染症および寄生虫症（18.5%，12/65 例）であり，次いで胃腸障害，傷害，中毒および処置合併症（各 15.4%，10/65 例）であった。これらの器官別大分類別の有害事象は，プラセボ群でも同様に認められた。

50 mg 群で 2 例以上に認められた副作用の器官別大分類は一般・全身障害および投与部位の状態（3.1%，2/65 例）であった。

表 2.7.4-53　器官別大分類別の有害事象発現率（国内 763 試験，治療期）

器官別大分類（SOC）	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)
耳および迷路障害	2 (3.1)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (18.8)	10 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.9)	7 (10.8)
肝胆道系障害	1 (1.6)	4 (6.2)
感染症および寄生虫症	12 (18.8)	12 (18.5)
傷害，中毒および処置合併症	14 (21.9)	10 (15.4)
臨床検査	1 (1.6)	9 (13.8)
代謝および栄養障害	1 (1.6)	3 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (18.8)	8 (12.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	5 (7.8)	0 (0.0)
精神障害	5 (7.8)	1 (1.5)
腎および尿路障害	2 (3.1)	2 (3.1)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (9.4)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (12.5)	6 (9.2)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.2.1 を引用）

表 2.7.4-54　器官別大分類別の副作用発現率（国内 763 試験，治療期）

器官別大分類（SOC）	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (3.1)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.2.2 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有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を表 2.7.4-55 及び表 2.7.4-56 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，最も発現率が高かった有害事象の器官別大分類は，胃腸障害（51.6%，65/126 例），次いで，感染症および寄生虫症（49.2%，62/126 例），傷害，中毒および処置合併症（41.3%，52/126 例）であった。2 例以上に認められた副作用の器官別大分類は一般・全身障害および投与部位の状態（2.4%，3/126 例），皮膚および皮下組織障害，血管障害（各 1.6%，2/126 例）であった。

表 2.7.4-55　器官別大分類別の有害事象発現率（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）	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)
心臓障害	10 (7.9)	4 (6.6)	6 (9.2)
耳および迷路障害	6 (4.8)	0 (0.0)	6 (9.2)
眼障害	10 (7.9)	6 (9.8)	4 (6.2)
胃腸障害	65 (51.6)	31 (50.8)	34 (52.3)
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)
肝胆道系障害	10 (7.9)	4 (6.6)	6 (9.2)
免疫系障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	62 (49.2)	25 (41.0)	37 (56.9)
傷害，中毒および処置合併症	52 (41.3)	20 (32.8)	32 (49.2)
臨床検査	20 (15.9)	6 (9.8)	14 (21.5)
代謝および栄養障害	18 (14.3)	8 (13.1)	10 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	39 (31.0)	17 (27.9)	22 (33.8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
神経系障害	20 (15.9)	11 (18.0)	9 (13.8)
精神障害	27 (21.4)	14 (23.0)	13 (20.0)
腎および尿路障害	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
生殖系および乳房障害	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	40 (31.7)	21 (34.4)	19 (29.2)
皮膚および皮下組織障害	47 (37.3)	25 (41.0)	22 (33.8)
外科および内科処置	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.1)
血管障害	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)

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%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.9.1 を引用）

表 2.7.4-56　器官別大分類別の副作用発現率（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）	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)
胃腸障害	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)
臨床検査	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	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)
血管障害	2 (1.6)	1 (1.6)	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%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.9.2 を引用）

2.7.4.2.2.9.2 国内 761 試験

国内 761 試験の有害事象及び副作用について，器官別大分類別の集計を表 2.7.4-57 及び表 2.7.4-58 に示した。

メコバラミン群合計で最も発現率が高かった有害事象の器官別大分類は，胃腸障害（78.1%，193/247 例）であり，次いで感染症および寄生虫症（72.5%，179/247 例），傷害，中毒および処置合併症（68.0%，168/247 例），皮膚および皮下組織障害（66.4%，164/247 例）であった。眼障害の発現率は，プラセボ群（18.7%，23/123 例）と比較して 25 mg 群（25.8%，32/124 例）及び 50 mg 群（26.8%，33/123 例）でやや高かった。

メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた副作用の器官別大分類は臨床検査（2.8%，7/247 例），皮膚および皮下組織障害（1.6%，4/247 例），肝胆道系障害（1.2%，3/247 例）であった。

表 2.7.4-57　器官別大分類別の有害事象発現率（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC）	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)
胃腸障害	104 (84.6)	95 (76.6)	98 (79.7)	193 (78.1)
感染症および寄生虫症	84 (68.3)	90 (72.6)	89 (72.4)	179 (72.5)
傷害，中毒および処置合併症	89 (72.4)	86 (69.4)	82 (66.7)	168 (68.0)
皮膚および皮下組織障害	75 (61.0)	87 (70.2)	77 (62.6)	164 (66.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (59.3)	73 (58.9)	64 (52.0)	137 (55.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	68 (55.3)	60 (48.4)	71 (57.7)	131 (53.0)
筋骨格系および結合組織障害	65 (52.8)	72 (58.1)	52 (42.3)	124 (50.2)
臨床検査	51 (41.5)	62 (50.0)	58 (47.2)	120 (48.6)
精神障害	55 (44.7)	50 (40.3)	50 (40.7)	100 (40.5)
代謝および栄養障害	47 (38.2)	38 (30.6)	43 (35.0)	81 (32.8)
神経系障害	42 (34.1)	33 (26.6)	37 (30.1)	70 (28.3)
眼障害	23 (18.7)	32 (25.8)	33 (26.8)	65 (26.3)
腎および尿路障害	21 (17.1)	20 (16.1)	27 (22.0)	47 (19.0)
肝胆道系障害	20 (16.3)	20 (16.1)	24 (19.5)	44 (17.8)
心臓障害	26 (21.1)	19 (15.3)	21 (17.1)	40 (16.2)
血管障害	16 (13.0)	16 (12.9)	17 (13.8)	33 (13.4)
血液およびリンパ系障害	11 (8.9)	17 (13.7)	14 (11.4)	31 (12.6)
耳および迷路障害	11 (8.9)	14 (11.3)	13 (10.6)	27 (10.9)
生殖系および乳房障害	8 (6.5)	7 (5.6)	4 (3.3)	11 (4.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (4.9)	5 (4.0)	4 (3.3)	9 (3.6)
免疫系障害	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
妊娠，産褥および周産期の状態	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1.2.2.1 を引用）

表 2.7.4-58　器官別大分類別の副作用発現率（国内 761 試験）

器官別大分類（SOC）	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)
臨床検査	1 (0.8)	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	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	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

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」）
（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.3.1.2.2.2 を引用）

2.7.4.2.2.9.3 国内 762 試験

国内 762 試験の有害事象及び副作用について，器官別大分類別の集計を表 2.7.4-59 及び表 2.7.4-60 に示した。

国内 762 試験で最も発現率が高かった有害事象の器官別大分類は感染症および寄生虫症（63.2%，91/144 例）であり，次いで胃腸障害（56.3%，81/144 例），皮膚および皮下組織障害（53.5%，77/144 例）であった。

2 例以上に認められた副作用の器官別大分類は臨床検査（2.8%，4/144 例）であった。

表 2.7.4-59　器官別大分類別の有害事象発現率（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

器官別大分類（SOC）	n=144
有害事象合計	136 (94.4)
感染症および寄生虫症	91 (63.2)
胃腸障害	81 (56.3)
皮膚および皮下組織障害	77 (53.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (34.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	48 (33.3)
傷害，中毒および処置合併症	37 (25.7)
眼障害	35 (24.3)
臨床検査	30 (20.8)
精神障害	23 (16.0)
筋骨格系および結合組織障害	23 (16.0)
代謝および栄養障害	19 (13.2)
肝胆道系障害	17 (11.8)
神経系障害	16 (11.1)
腎および尿路障害	13 (9.0)
心臓障害	13 (9.0)
血管障害	11 (7.6)
血液およびリンパ系障害	8 (5.6)
耳および迷路障害	5 (3.5)
生殖系および乳房障害	5 (3.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.8)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.3.1.2.2.1 を引用）

表 2.7.4-60　器官別大分類別の副作用発現率（国内 762 試験，52 週評価最終日までの集計）

器官別大分類（SOC）	n=144
副作用[a]合計	5 (3.5)
臨床検査	4 (2.8)
血管障害	1 (1.7)
心臓障害	1 (0.7)

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

2.7.4.2.2.9.4 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の有害事象及び副作用について，器官別大分類別の集計を表 2.7.4-61 及び表 2.7.4-62 に示した。

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で最も発現率が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害（77.3%，225/291 例）であり，次いで，感染症および寄生虫症（76.3%，222/291 例），皮膚および皮下組織障害（67.4%，196/291 例），傷害，中毒および処置合併症（64.9%，189/291 例）であった。

国内 761/762 試験のメコバラミン投与例全体で 2 例以上に認められた副作用の器官別大分類は臨床検査（3.4%，10/291 例），皮膚および皮下組織障害（1.4%，4/291 例），肝胆道系障害（1.0%，3/291 例），心臓障害（0.7%，2/291 例）であった。

表 2.7.4-61　器官別大分類別の有害事象発現率（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）	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)
胃腸障害	26 (59.1)	98 (79.0)	101 (82.1)	225 (77.3)
感染症および寄生虫症	32 (72.7)	95 (76.6)	95 (77.2)	222 (76.3)
皮膚および皮下組織障害	24 (54.5)	90 (72.6)	82 (66.7)	196 (67.4)
傷害，中毒および処置合併症	15 (34.1)	89 (71.8)	85 (69.1)	189 (64.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (34.1)	74 (59.7)	79 (64.2)	168 (57.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (31.8)	77 (62.1)	70 (56.9)	161 (55.3)
臨床検査	9 (20.5)	64 (51.6)	66 (53.7)	139 (47.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (15.9)	77 (62.1)	53 (43.1)	137 (47.1)
精神障害	9 (20.5)	56 (45.2)	54 (43.9)	119 (40.9)
代謝および栄養障害	5 (11.4)	43 (34.7)	49 (39.8)	97 (33.3)
眼障害	10 (22.7)	37 (29.8)	47 (38.2)	94 (32.3)
神経系障害	7 (15.9)	37 (29.8)	42 (34.1)	86 (29.6)
肝胆道系障害	4 (9.1)	28 (22.6)	31 (25.2)	63 (21.6)
腎および尿路障害	4 (9.1)	24 (19.4)	31 (25.2)	59 (20.3)
心臓障害	2 (4.5)	28 (22.6)	25 (20.3)	55 (18.9)
血管障害	1 (2.3)	22 (17.7)	23 (18.7)	46 (15.8)
血液およびリンパ系障害	3 (6.8)	20 (16.1)	20 (16.3)	43 (14.8)
耳および迷路障害	0 (0.0)	18 (14.5)	14 (11.4)	32 (11.0)
生殖系および乳房障害	3 (6.8)	8 (6.5)	5 (4.1)	16 (5.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (9.1)	6 (4.8)	5 (4.1)	15 (5.2)
免疫系障害	0 (0.0)	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	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。

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 3-3 を引用）

表 2.7.4-62 器官別大分類別の副作用発現率（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）	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)
臨床検査	0 (0.0)	6 (4.8)	4 (3.3)	10 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
血管障害	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）

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

国内 763 試験では因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められなかった。国内 761 試験及び国内 762 試験で報告された因果関係の否定できない重篤な有害事象の個別の叙述は 2.7.6.6.8.4 項及び 2.7.6.7.7.4 項に記載した。

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験における重篤な有害事象の叙述（文章による説明）を付録 2.7.4.7-11，付録 2.7.4.7-5 及び付録 2.7.4.7-8 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，AST 及び BUN でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，いずれの項目も一時点のみで変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。また，いくつかの臨床検査項目で臨床的に重要な異常変動が少数例に認められたが，いずれの項目でも有意な群間差は認められなかった。いずれの尿検査項目のいずれの評価時期でも正異判定に有意な群間差は認められなかった。また，治療期において，臨床検査値に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期）において，白血球数で継続投与期 24 週から 192 週までベースラインからの変化量に有意差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。その他のいくつかの臨床検査項目で，ベースラインからの変化量に有意差が認められたものの，いずれも一過性のわずかな変動であった。いくつかの臨床検査項目で臨床的に重要な異常変動が少数例に認められたが，投与期間が長くなるに従って異常変動の頻度が上昇した項目はなかった。全期間（治療期及び継続投与期）において，尿糖–定性で継続投与期 12 週及び 24 週でベースラインと比較した正異判定に有意差が認められた。臨床検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は，継続投与期に認められた中等度の尿中ウロビリノーゲン増加 1 例のみ

であり，治験薬との関連性は否定された。

2.7.4.3.2 国内 761 試験

国内 761 試験の各臨床検査項目の各評価時期の観察期終了時からの変化量について，2 標本 Wilcoxon 検定（有意水準：両側 5%）を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。25 mg 群又は 50 mg 群のいずれかでベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められた臨床検査項目及び評価時期を表 2.7.4-63（血液学的検査及び血液生化学検査）並びに表 2.7.4-64（尿検査）に示した。

各検査項目の観察期終了時からの変化量についてプラセボ群との有意差が認められたのは数時点のみであり，一過性と考えられた。

尿検査の正異判定の経時的変化について，観察期終了時と比較して最終時で悪化した被験者の割合は，尿糖でプラセボ群 16.3%（20/123 例），25 mg 群 12.9%（16/124 例），50 mg 群 16.4%（20/123 例），尿蛋白でプラセボ群 5.7%（7/123 例），25 mg 群 4.8%（6/124 例），50 mg 群 6.6%（8/123 例），尿ウロビリノーゲンでプラセボ群 7.3%（9/123 例），25 mg 群 6.5%（8/124 例），50 mg 群 4.1%（5/123 例）であり，各検査項目とも投与群間での明らかな違いは認められなかった。

また，国内 761 試験において，臨床検査値に関連する重篤な副作用及び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。

表 2.7.4-63　ベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められた臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学検査）及び評価時期（国内 761 試験）

検査項目	評価時期	ベースライン（観察期終了時）の測定値（例数）の中央値及びベースラインからの変化量の中央値（例数）						Wilcoxon 順位和検定（対 プラセボ群）	
		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		25 mg 群	50 mg 群
赤血球数（$\times10^4/\mu L$）	ベースライン	448.0	(123)	451.0	(124)	430.0	(123)		
	投与後 4 週	3.0	(121)	–2.0	(123)	–0.5	(120)	*P*=0.043	*P*=0.308
	投与後 64 週	3.0	(81)	–7.5	(76)	4.0	(81)	*P*=0.013	*P*=0.474
ヘモグロビン（g/dL）	ベースライン	13.80	(123)	13.80	(124)	13.30	(123)		
	投与後 64 週	0.10	(81)	–0.20	(76)	0.00	(81)	*P*=0.020	*P*=0.273
ヘマトクリット値（%）	ベースライン	41.70	(123)	41.80	(124)	40.50	(123)		
	投与後 64 週	0.60	(81)	–0.65	(76)	0.30	(81)	*P*=0.005	*P*=0.281
AST (U/L)	ベースライン	27.0	(123)	27.0	(124)	25.0	(123)		
	投与後 4 週	0.0	(121)	–1.0	(123)	–1.0	(120)	*P*=0.034	*P*=0.129
	投与後 136 週	–4.0	(37)	1.0	(44)	0.5	(40)	*P*=0.031	*P*=0.021
ALT (U/L)	ベースライン	27.0	(123)	26.0	(124)	24.0	(123)		
	投与後 4 週	0.0	(121)	–2.0	(123)	–1.0	(120)	*P*=0.015	*P*=0.189
γ-GTP (U/L)	ベースライン	30.0	(123)	32.5	(124)	25.0	(123)		
	投与後 16 週	1.0	(117)	–2.0	(119)	0.0	(118)	*P*=0.004	*P*=0.100
Al-P (U/L)	ベースライン	213.0	(123)	214.0	(124)	213.0	(123)		
	投与後 28 週	7.0	(109)	2.0	(103)	2.0	(110)	*P*=0.151	*P*=0.048
	投与後 76 週	9.5	(68)	–0.5	(70)	11.0	(72)	*P*=0.037	*P*=0.492
	投与後 88 週	16.0	(63)	8.0	(61)	5.5	(64)	*P*=0.029	*P*=0.087
BUN (mg/dL)	ベースライン	14.70	(123)	13.90	(124)	14.10	(123)		
	投与後 182 週	–1.40	(29)	–1.20	(35)	0.70	(31)	*P*=0.725	*P*=0.019
血清クレアチニン（mg/dL）	ベースライン	0.570	(123)	0.560	(124)	0.550	(123)		
	投与後 182 週	–0.210	(29)	–0.180	(35)	–0.130	(31)	*P*=0.376	*P*=0.045
	最終時	–0.210	(123)	–0.180	(124)	–0.160	(122)	*P*=0.011	*P*=0.012
総コレステロール（mg/dL）	ベースライン	215.0	(123)	206.0	(124)	207.0	(123)		
	投与後 16 週	–7.0	(117)	–4.0	(119)	1.5	(118)	*P*=0.065	*P*=0.008
	投与後 112 週	–19.0	(49)	–2.5	(56)	–5.0	(51)	*P*=0.022	*P*=0.049
	最終時	–24.0	(123)	–15.0	(124)	–12.0	(122)	*P*=0.549	*P*=0.018
トリグリセライド（mg/dL）	ベースライン	139.0	(123)	143.0	(124)	125.0	(123)		
	投与後 16 週	–11.0	(117)	–2.0	(119)	3.0	(118)	*P*=0.387	*P*=0.017
	最終時	–34.0	(123)	–25.0	(124)	–14.0	(122)	*P*=0.125	*P*=0.022
Na (mEq/L)	ベースライン	140.0	(123)	140.0	(124)	140.0	(123)		
	投与後 16 週	0.0	(117)	0.0	(119)	–1.0	(118)	*P*=0.027	*P*=0.897
	投与後 100 週	–1.0	(57)	0.0	(56)	0.0	(59)	*P*=0.035	*P*=0.425
	最終時	–2.0	(123)	–1.0	(124)	–1.0	(122)	*P*=0.051	*P*=0.030
K (mEq/L)	ベースライン	4.10	(123)	4.20	(124)	4.20	(123)		
	最終時	0.10	(123)	0.00	(124)	0.00	(122)	*P*=0.078	*P*=0.028
Cl (mEq/L)	ベースライン	103.0	(123)	103.0	(124)	103.0	(123)		
	投与後 124 週	–1.0	(40)	–1.0	(47)	0.0	(42)	*P*=0.472	*P*=0.039
	投与後 182 週	–2.0	(29)	–1.0	(35)	0.0	(31)	*P*=0.250	*P*=0.046

25 mg 群又は 50 mg 群のいずれかでベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められた評価時期を抜粋し，ベースラインの測定値とともに示した。

（表 2.7.6.6-39 を引用）

表 2.7.4-64 ベースラインからの変化にプラセボ群との有意差が認められた臨床検査項目（尿検査）及び評価時期（国内 761 試験）

検査項目	評価時期	ベースライン（観察期終了時）からの変化				Wilcoxon 順位和検定（対 プラセボ群）	
		変化	プラセボ群 例数（%）	25 mg 群 例数（%）	50 mg 群 例数（%）	25 mg 群	50 mg 群
尿糖	投与後 4 週	改善	13 (10.7)	4 (3.3)	12 (10.0)		
		変化なし	100 (82.6)	106 (86.2)	97 (80.8)		
		悪化	8 (6.6)	13 (10.6)	11 (9.2)	*P*=0.024	*P*=0.553
	投与後 40 週	改善	9 (9.1)	6 (6.2)	6 (6.2)		
		変化なし	84 (84.8)	82 (84.5)	75 (77.3)		
		悪化	6 (6.1)	9 (9.3)	16 (16.5)	*P*=0.275	*P*=0.030
尿蛋白	投与後 28 週	改善	0 (0.0)	3 (2.9)	6 (5.5)		
		変化なし	101 (92.7)	98 (96.1)	102 (92.7)		
		悪化	8 (7.3)	1 (1.0)	2 (1.8)	*P*=0.004	*P*=0.002
	投与後 52 週	改善	1 (1.1)	5 (5.7)	4 (4.8)		
		変化なし	85 (92.4)	80 (90.9)	79 (94.0)		
		悪化	6 (6.5)	3 (3.4)	1 (1.2)	*P*=0.075	*P*=0.022

25 mg 群又は 50 mg 群のいずれかでベースラインからの変化にプラセボ群との有意差が認められた評価時期を抜粋して示した。

（表 2.7.6.6-40 を引用）

2.7.4.3.3 国内 762 試験

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週最終評価日までを対象とした血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査について，いずれの検査項目も臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，全治験期間において，臨床検査値に関連する重篤な副作用及び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。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期において，脈拍数でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。バイタルサインに関連する重篤な有害事象及び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（治療期及び継続投与期）において，いくつかのバイタルサイン項目でベースラインからの変化量に一過性の有意差が認められた。脈拍数でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。また，収縮期血圧では継続投与期 24 週から 36 週及び 60 週で有意差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。バイタルサインに関連する重篤な有害事象及び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。

2.7.4.4.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験の各バイタルサイン項目の各評価時期の観察期終了時からの変化量について，2 標本 Wilcoxon 検定（有意水準：両側 5%）を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。25 mg 群又は 50 mg 群の少なくともいずれかでベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められたバイタルサイン項目及び評価時期を表 2.7.4-65 に示した。

拡張期血圧では 50 mg 群の投与後 16 週及び 148 週，脈拍数では，25 mg 群の投与後 64 週，124 週，136 週及び最終時でプラセボ群に対する有意差が認められたものの，一過性と考えられた。

国内 761 試験において，バイタルサインに関連する重篤な副作用及び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。

表 2.7.4-65 ベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められたバイタルサイン及び評価時期（国内 761 試験）

検査項目	評価時期	ベースライン（観察期終了時）の測定値（例数）の中央値及びベースラインからの変化量の中央値（例数）						Wilcoxon 順位和検定（対 プラセボ群）	
		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		25 mg 群	50 mg 群
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	82.0	(123)	81.0	(124)	79.0	(123)		
	投与後 16 週	–2.0	(117)	–3.0	(119)	1.0	(118)	*P*=0.737	*P*=0.024
	投与後 148 週	–5.0	(35)	0.0	(43)	4.5	(34)	*P*=0.165	*P*=0.010
脈拍数 (回/分)	ベースライン	78.0	(123)	80.0	(124)	78.0	(123)		
	投与後 64 週	6.5	(82)	1.0	(77)	6.0	(81)	*P*=0.043	*P*=0.522
	投与後 124 週	7.0	(40)	0.0	(48)	2.0	(42)	*P*=0.002	*P*=0.200
	投与後 136 週	9.0	(37)	–1.0	(43)	6.0	(40)	*P*=0.001	*P*=0.567
	最終時	8.0	(123)	2.5	(124)	6.0	(122)	*P*=0.031	*P*=0.562

25 mg 群又は 50 mg 群の少なくともいずれかでベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められた評価時期を抜粋し，ベースラインの測定値とともに示した。

（表 2.7.6.6-41 を引用）

2.7.4.4.1.3 国内 762 試験

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週最終評価日までを対象としたバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）について，臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，全治験期間において，バイタルサインに関連する重篤な副作用及び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。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期における心電図指標の投与前と投与 2 時間後の変化について，いずれの指標でも有意な群間差は認められなかった。ベースラインに異常所見が認められなかった被験者のうち，治療期 16 週で異常所見ありと判定された被験者はプラセボ群で 1/53 例であり，50 mg 群では認められなかった。心電図に関連する重篤な有害事象及び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（治療期及び継続投与期）においてベースラインに異常所見が認められなかった被験者のうち，各評価時期で異常所見ありと判定された被験者は継続投与期 12 週で 4/110 例，24 週で 3/95 例，36 週で 3/75 例，48 週で 3/68 例，60 週で 3/54 例，72 週で 2/50 例，84 週で 2/44 例，120 週で 1/32 例，192 週で 1/7 例であり，96 週，108 週，132 週から 180 週及び 204 週では認められなかった。心電図検査に関連する重篤な有害事象及び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。

本薬の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについてさらに検討するため，追加解析として Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）に基づくカテゴリカル解析を実施した。国内 763 試験の治療期の心電図検査は，初回投与時及び治療期 8 週（±1 週）から 15 週の最終投与日（又は中止時）の間に，投与前及び投与 2 時間後（±1 時間）にそれぞれ 1 分間隔で 2 回測定した。

国内 763 試験の治療期において，中央判読結果に基づく QTcF（投与開始後）のカテゴリカル解析結果を表 2.7.4-66 に示した。

投与開始後に QTcF が>450 ms となった被験者の割合は，プラセボ群で 6.3%（4/64 例），50 mg

群で 10.8%（7/65 例）であった。また，QTc 間隔>480 ms 又は QTc 間隔のベースラインからの変化が>30 ms の少なくとも一方に該当した被験者は，下記の 4 例（プラセボ群 2 例，50 mg 群 2 例）であった。

- 被験者[redacted]（50 mg 群）：QTcF >480 ms に該当
- 被験者[redacted]（50 mg 群）：QTcF >500 ms，QTcF のベースラインからの変化>60 ms に該当
- 被験者[redacted]（プラセボ群）：QTcF のベースラインからの変化>30 ms に該当
- 被験者[redacted]（プラセボ群）：QTcF のベースラインからの変化>30 ms に該当

表 2.7.4-66 QTcF（中央判読結果）カテゴリカル解析（国内 763 試験，治療期）

項目	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
QTc interval >450 ms	4 (6.3)	7 (10.8)
QTc interval >480 ms	0 (0.0)	2 (3.1)
QTc interval >500 ms	0 (0.0)	1 (1.5)
QTc interval increase from baseline >30 ms	2 (3.1)	1 (1.5)
QTc interval increase from baseline >60 ms	0 (0.0)	1 (1.5)

該当例数（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-9 を引用）

上記の 4 例について，詳細な経過を示す。なお，以下の経過の叙述において，「Day」は治療期の投与開始日を Day 1 としたときの日数を示す。

被験者[redacted]（50 mg 群）5[redacted] 歳，男性，身長 165.4 cm，体重 68.1 kg，BMI 24.89 kg/m^2

- 既往歴：報告なし
- 合併症（MedDRA ver 22.1）：心房細動，高脂血症，頭蓋内動脈瘤
- 薬物代謝能又はクリアランスに影響を及ぼす障害（腎機能・肝機能）の有無：なし
- 治療期の併用薬：ピタバスタチンカルシウム，フレカイニド酢酸塩（以上，観察期開始前から投与開始），ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン（Day 15 に投与開始）
- 治療期の併用薬のうち，QTc 延長作用を有する薬剤：フレカイニド酢酸塩
- QTcF の推移
  - Day 1 投与前（ベースライン）： 460.5 ms
  - Day 1 投与 2 時間後： 482.5 ms
  - Day 57 投与前： 467.5 ms
  - Day 57 投与 2 時間後： 472.5 ms
- QT 延長の有害事象：なし
- 循環器系の有害事象：心停止（発現日：Day 523）

被験者[redacted]（50 mg 群）7[redacted] 歳，女性，身長 147.2 cm，体重 57.7 kg，BMI 26.63 kg/m^2

- 既往歴：報告なし
- 合併症（MedDRA ver 22.1）：高血圧，背部痛
- 薬物代謝能又はクリアランスに影響を及ぼす障害（腎機能・肝機能）の有無：あり（軽度腎機能障害）
- 治療期の併用薬：アムロジピンベシル酸塩，デュロキセチン塩酸塩（以上，観察期開始前から投与開始），セフジニル（Day 71 に投与開始）
- 治療期の併用薬のうち，QTc 延長作用を有する薬剤：なし
- QTcF の推移

Day 1 投与前（ベースライン）： 395.5 ms
Day 1 投与 2 時間後： 374.0 ms
Day 106 投与前： 529.5 ms（ベースラインからの QTcF の延長>60 ms に該当）
Day 106 投与 2 時間後： 544.5 ms（ベースラインからの QTcF の延長>60 ms に該当）

- QT 延長の有害事象：なし
- 循環器系の有害事象：なし

被験者[redacted]（プラセボ群）6[redacted] 歳，女性，身長 159.5 cm，体重 52.1 kg，BMI 20.48 kg/m^2

- 既往歴：報告なし
- 合併症（MedDRA ver 22.1）：高脂血症，背部痛，湿疹
- 薬物代謝能又はクリアランスに影響を及ぼす障害（腎機能・肝機能）の有無：なし
- 治療期の併用薬：レバミピド，セレコキシブ，プレガバリン，メキシレチン塩酸塩，タクロリムス水和物，白色ワセリン（以上，観察期開始前から投与開始）
- 治療期の併用薬のうち，QTc 延長作用を有する薬剤：タクロリムス水和物
- QTcF の推移

Day 1 投与前（ベースライン）： 412.0 ms
Day 1 投与 2 時間後： 448.5 ms（ベースラインからの QTcF の延長>30 ms に該当）
Day 85 投与前： 427.0 ms
Day 85 投与 2 時間後： 442.0 ms

- QT 延長の有害事象：なし
- 循環器系の有害事象：なし

被験者[redacted]（プラセボ群）6[redacted] 歳，女性，身長 161.0 cm，体重 46.0 kg，BMI 17.75 kg/m^2

- 既往歴：報告なし
- 合併症（MedDRA ver 22.1）：高血圧
- 薬物代謝能又はクリアランスに影響を及ぼす障害（腎機能・肝機能）の有無：なし
- 治療期の併用薬：ビソプロロールフマル酸塩，アムロジピンベシル酸塩（以上，観察期開始前から投与開始）
- 治療期の併用薬のうち，QTc 延長作用を有する薬剤：なし
- QTcF の推移

Day 1 投与前（ベースライン）： 405.0 ms
Day 1 投与 2 時間後： 437.5 ms（ベースラインからの QTcF の延長>30 ms に該当）
Day 50 投与前： 401.0 ms
Day 50 投与 2 時間後： 404.5 ms

- QT 延長の有害事象：なし
- 循環器系の有害事象：なし

50 mg 群で QTcF が 480 ms を超えた 2 例の被験者のうち，被験者[redacted]については，投与開始日に，投与前（ベースライン）の 460.5 ms から投与 2 時間後に 482.5 ms に間隔延長を認めたものの，ベースラインの値が高く，Day 57 では投与前の 467.5 ms から投与 2 時間後に 472.5 ms と投与後の変化はわずかであった。また，当該被験者は QTc 延長作用を有するフレカイニド酢酸塩の投与を観察期開始前から開始し，治療期を通じて投与されていた。当該被験者は心停止により死亡したが，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。被験者[redacted]では，投与開始日は投与 2 時間後の QTcF 延長が認められていないが，Day 106 の投与前及び投与 2 時間後の QTcF はそれぞれ 529.5 ms 及び 544.5 ms であり，いずれも 500 ms を超えていた。当該被験者には QT 延長及び循環器系に関連する有害事象の発現は認められず，QTcF の延長が認められた後

も継続して治験薬を投与された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点で投与継続中；同時点での投与期間は約 4 年間）。

2.7.4.4.2.2 国内 761 試験

国内 761 試験で観察期終了時に異常所見が認められなかった被験者のうち，最終時に異常所見ありと判定された被験者は，プラセボ群 14/99 例（14.1%），25 mg 群 7/98 例（7.1%），50 mg 群 10/102 例（9.8%）であった。また，全治験期間において，心電図検査に関連する重篤な副作用及び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。

2.7.4.4.2.3 国内 762 試験

投与開始前に異常所見が認められなかった被験者 90 例のうち，最終評価日（52 週）に異常所見ありと判断された被験者は 7 例であった。また，全治験期間において，心電図検査に関連する重篤な副作用及び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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用発現率について，内因性要因に基づく部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.4-67 及び表 2.7.4-68 に示した。なお，部分集団のうち，クレアチニンクリアランスに基づく腎機能重症度分類については，本承認申請にあたって実施した追加解析に基づく結果である。クレアチニンクリアランスに基づく腎機能重症度分類に基づく部分集団について，治療期の SOC/PT 別の有害事象及び副作用についての部分集団解析結果を添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-2 及び表 4-3 にそれぞれ示し，全期間（治療期及び継続投与期）の本薬投与開始後の SOC/PT 別の有害事象及び副作用についての部分集団解析結果を添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-4 及び表 4-5 にそれぞれ示した。

被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった。

表 2.7.4-67　内因性要因に基づく部分集団の有害事象発現率（国内 763 試験，治療期）

	部分集団	プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
		発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団全体		42	(65.6)	64	40	(61.5)	65
年齢	65 歳未満	24	(72.7)	33	22	(64.7)	34
	65 歳以上	18	(58.1)	31	18	(58.1)	31
性別	男	29	(72.5)	40	23	(67.6)	34
	女	13	(54.2)	24	17	(54.8)	31
Body Mass Index	18.5 kg/m^2 未満	7	(77.8)	9	6	(66.7)	9
	18.5 kg/m^2 以上	35	(63.6)	55	34	(60.7)	56
スクリーニング時の肝機能障害の程度 [a]	正常	31	(66.0)	47	33	(62.3)	53
	グレード 1	11	(64.7)	17	7	(58.3)	12
スクリーニング時の腎機能障害の程度 [a]	正常	34	(70.8)	48	32	(68.1)	47
	グレード 1	6	(50.0)	12	8	(53.3)	15
	グレード 2 以上	2	(50.0)	4	0	(0.0)	3
観察期終了時のクレアチニンクリアランスに基づく腎機能重症度分類 [b]	正常	25	(71.4)	35	23	(63.9)	36
	軽度	12	(57.1)	21	11	(52.4)	21
	中等度又は重度	5	(62.5)	8	6	(75.0)	8

a: スクリーニング時の肝機能障害の程度及び腎機能障害の程度は，医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局安全課長通知）に従って判定した。

b: 開鍵後，本承認申請にあたって実施した追加解析に基づく結果。観察期終了時（観察期 12 週；治験薬投与直前）のクレアチニンクリアランスに基づく分類（正常：≥90 mL/min，軽度腎機能障害：60～89 mL/min，中等度腎機能障害：30～59 mL/min，重度腎機能障害：15～29 mL/min）

（表 2.7.6.8-27，添付資料 5.3.5.3.1　表 4-2 を引用）

表 2.7.4-68　内因性要因に基づく部分集団の副作用発現率（国内 763 試験，治療期）

	部分集団	プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
		発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団全体		1	(1.6)	64	5	(7.7)	65
年齢	65 歳未満	1	(3.0)	33	4	(11.8)	34
	65 歳以上	0	(0.0)	31	1	(3.2)	31
性別	男	1	(2.5)	40	3	(8.8)	34
	女	0	(0.0)	24	2	(6.5)	31
Body Mass Index	18.5 kg/m^2 未満	0	(0.0)	9	1	(11.1)	9
	18.5 kg/m^2 以上	1	(1.8)	55	4	(7.1)	56
スクリーニング時の肝機能障害の程度 [a]	正常	1	(2.1)	47	5	(9.4)	53
	グレード 1	0	(0.0)	17	0	(0.0)	12
スクリーニング時の腎機能障害の程度 [a]	正常	1	(2.1)	48	5	(10.6)	47
	グレード 1	0	(0.0)	12	0	(0.0)	15
	グレード 2 以上	0	(0.0)	4	0	(0.0)	3
観察期終了時のクレアチニンクリアランスに基づく腎機能重症度分類 [b]	正常	1	(2.9)	35	5	(13.9)	36
	軽度	0	(0.0)	21	0	(0.0)	21
	中等度又は重度	0	(0.0)	8	0	(0.0)	8

a: スクリーニング時の肝機能障害の程度及び腎機能障害の程度は，医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局安全課長通知）に従って判定した。

b: 開鍵後，本承認申請にあたって実施した追加解析に基づく結果。観察期終了時（観察期 12 週；治験薬投与直前）のクレアチニンクリアランスに基づく分類（正常：≥90 mL/min，軽度腎機能障害：60～89 mL/min，中等度腎機能障害：30～59 mL/min，重度腎機能障害：15～29 mL/min）

（表 2.7.6.8-28，添付資料 5.3.5.3.1　表 4-3 を引用）

国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用発現率について，疾患背景に基づく部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.4-69 及び表 2.7.4-70 に示した。

被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった。

表 2.7.4-69　疾患背景別の有害事象発現率（国内 763 試験，治療期）

	部分集団	プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
		発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団全体		42	(65.6)	64	40	(61.5)	65
初発症状	四肢発症型	31	(68.9)	45	29	(63.0)	46
	球発症型	11	(57.9)	19	11	(57.9)	19
ALS 発症から治療期開始までの期間	9 ヵ月以下	18	(56.3)	32	22	(59.5)	37
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	24	(75.0)	32	18	(64.3)	28
観察期終了時の%FVC	90%未満	19	(70.4)	27	19	(67.9)	28
	90%以上	23	(62.2)	37	21	(56.8)	37
観察期間 %FVC 変化量	0%未満	30	(65.2)	46	31	(66.0)	47
	0%以上	12	(66.7)	18	9	(50.0)	18
ALS 発症年齢	60 歳未満	22	(73.3)	30	13	(52.0)	25
	60 歳以上	20	(58.8)	34	27	(67.5)	40
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	8	(50.0)	16	11	(47.8)	23
	probable 及び probable-laboratory supported	34	(70.8)	48	29	(69.0)	42
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	clinically definite ALS	6	(60.0)	10	6	(50.0)	12
	clinically probable ALS	22	(73.3)	30	22	(73.3)	30
	clinically probable-laboratory-supported ALS	12	(60.0)	20	11	(57.9)	19
	clinically possible ALS	2	(50.0)	4	1	(25.0)	4
観察期終了時 頸部屈筋の筋力	MRC score 4 以下	10	(62.5)	16	17	(68.0)	25
	MRC score 5	32	(66.7)	48	23	(57.5)	40
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	15	(71.4)	21	8	(38.1)	21
	2 度	27	(62.8)	43	32	(72.7)	44
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–2 点	18	(64.3)	28	20	(64.5)	31
	–1 点	24	(66.7)	36	20	(58.8)	34
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	1	(33.3)	3	1	(100.0)	1
	38～42 点	15	(62.5)	24	21	(67.7)	31
	43 点以上	26	(70.3)	37	18	(54.5)	33

（表 2.7.6.8-27 を引用）

表 2.7.4-70　疾患背景別の副作用発現率（国内 763 試験，治療期）

	部分集団	プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
		発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団全体		1	(1.6)	64	5	(7.7)	65
初発症状	四肢発症型	1	(2.2)	45	5	(10.9)	46
	球発症型	0	(0.0)	19	0	(0.0)	19
ALS 発症から治療期開始までの期間	9 ヵ月以下	0	(0.0)	32	3	(8.1)	37
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	1	(3.1)	32	2	(7.1)	28
観察期終了時の%FVC	90%未満	1	(3.7)	27	3	(10.7)	28
	90%以上	0	(0.0)	37	2	(5.4)	37
観察期間 %FVC 変化量	0%未満	1	(2.2)	46	4	(8.5)	47
	0%以上	0	(0.0)	18	1	(5.6)	18
ALS 発症年齢	60 歳未満	1	(3.3)	30	3	(12.0)	25
	60 歳以上	0	(0.0)	34	2	(5.0)	40
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	1	(6.3)	16	1	(4.3)	23
	probable 及び probable-laboratory supported	0	(0.0)	48	4	(9.5)	42
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	clinically definite ALS	0	(0.0)	10	1	(8.3)	12
	clinically probable ALS	1	(3.3)	30	1	(3.3)	30
	clinically probable-laboratory-supported ALS	0	(0.0)	20	3	(15.8)	19
	clinically possible ALS	0	(0.0)	4	0	(0.0)	4
観察期終了時 頸部屈筋の筋力	MRC score 4 以下	0	(0.0)	16	1	(4.0)	25
	MRC score 5	1	(2.1)	48	4	(10.0)	40
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	0	(0.0)	21	0	(0.0)	21
	2 度	1	(2.3)	43	5	(11.4)	44
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–2 点	0	(0.0)	28	2	(6.5)	31
	–1 点	1	(2.8)	36	3	(8.8)	34
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	0	(0.0)	3	0	(0.0)	1
	38～42 点	0	(0.0)	24	3	(9.7)	31
	43 点以上	1	(2.7)	37	2	(6.1)	33

（表 2.7.6.8-28 を引用）

2.7.4.5.1.2 国内 761 試験

国内 761 試験の有害事象及び副作用発現率について，内因性要因に基づく部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.4-71 及び表 2.7.4-72 に示した。

被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった。

表 2.7.4-71　内因性要因に基づく部分集団の有害事象発現率（国内 761 試験）

項目	分類	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（安全性解析対象集団全体）		122/123 (99.2)	121/124 (97.6)	121/123 (98.4)	242/247 (98.0)
年齢	65 歳未満	61/61 (100.0)	75/77 (97.4)	64/65 (98.5)	139/142 (97.9)
	65 歳以上	61/62 (98.4)	46/47 (97.9)	57/58 (98.3)	103/105 (98.1)
性別	男	70/71 (98.6)	78/81 (96.3)	69/71 (97.2)	147/152 (96.7)
	女	52/52 (100.0)	43/43 (100.0)	52/52 (100.0)	95/95 (100.0)
スクリーニング時の肝機能障害の程度別 [a]	正常	99/100 (99.0)	93/96 (96.9)	101/103 (98.1)	194/199 (97.5)
	グレード 1	17/17 (100.0)	15/15 (100.0)	12/12 (100.0)	27/27 (100.0)
	グレード 2 以上	6/6 (100.0)	13/13 (100.0)	8/8 (100.0)	21/21 (100.0)
スクリーニング時の腎機能障害の程度別 [a]	正常	103/104 (99.0)	103/106 (97.2)	101/103 (98.1)	204/209 (97.6)
	グレード 1	17/17 (100.0)	10/10 (100.0)	13/13 (100.0)	23/23 (100.0)
	グレード 2 以上	2/2 (100.0)	8/8 (100.0)	7/7 (100.0)	15/15 (100.0)

発現例数/対象例数（発現率%）

a: スクリーニング時の肝機能障害の程度及び腎機能障害の程度は，医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局安全課長通知）に従って判定した。

（表 2.7.6.6-31 を引用）

表 2.7.4-72　内因性要因に基づく部分集団の副作用発現率（国内 761 試験）

項目	分類	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]（安全性解析対象集団全体）		5/123 (4.1)	9/124 (7.3)	7/123 (5.7)	16/247 (6.5)
年齢	65 歳未満	3/61 (4.9)	6/77 (7.8)	2/65 (3.1)	8/142 (5.6)
	65 歳以上	2/62 (3.2)	3/47 (6.4)	5/58 (8.6)	8/105 (7.6)
性別	男	3/71 (4.2)	4/81 (4.9)	4/71 (5.6)	8/152 (5.3)
	女	2/52 (3.8)	5/43 (11.6)	3/52 (5.8)	8/95 (8.4)
スクリーニング時の肝機能障害の程度別 [b]	正常	4/100 (4.0)	6/96 (6.3)	6/103 (5.8)	12/199 (6.0)
	グレード 1	0/17 (0.0)	2/15 (13.3)	1/12 (8.3)	3/27 (11.1)
	グレード 2 以上	1/6 (16.7)	1/13 (7.7)	0/8 (0.0)	1/21 (4.8)
スクリーニング時の腎機能障害の程度別 [b]	正常	3/104 (2.9)	8/106 (7.5)	5/103 (4.9)	13/209 (6.2)
	グレード 1	2/17 (11.8)	1/10 (10.0)	2/13 (15.4)	3/23 (13.0)
	グレード 2 以上	0/2 (0.0)	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)

発現例数/対象例数（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」）

b: スクリーニング時の肝機能障害の程度及び腎機能障害の程度は，医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局安全課長通知）に従って判定した。

（表 2.7.6.6-32 を引用）

国内 761 試験の有害事象及び副作用発現率について，疾患背景に基づく部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.4-73 及び表 2.7.4-74 に示した。

被験者数が少ないため，明確な比較ができない集団もあったが，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった。

表 2.7.4-73　疾患背景別の有害事象発現率（国内 761 試験）

項目	分類	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)
安全性解析対象集団全体		122/123 (99.2)	121/124 (97.6)	121/123 (98.4)	242/247 (98.0)
初発症状	球発症型	30/30 (100.0)	28/29 (96.6)	28/28 (100.0)	56/57 (98.2)
	四肢発症型	92/93 (98.9)	93/95 (97.9)	93/95 (97.9)	186/190 (97.9)
ALS 発症型	孤発性	116/117 (99.1)	119/122 (97.5)	116/118 (98.3)	235/240 (97.9)
	家族性	6/6 (100.0)	2/2 (100.0)	5/5 (100.0)	7/7 (100.0)
ALS 発症から 治療期開始までの期間	18 ヵ月未満	56/57 (98.2)	61/63 (96.8)	57/59 (96.6)	118/122 (96.7)
	18 ヵ月以上	66/66 (100.0)	60/61 (98.4)	64/64 (100.0)	124/125 (99.2)
観察期終了時の%FVC	90%未満	57/57 (100.0)	58/60 (96.7)	61/63 (96.8)	119/123 (96.7)
	90%以上	65/66 (98.5)	63/64 (98.4)	60/60 (100.0)	123/124 (99.2)
観察期間%FVC 変化量	0%未満	89/90 (98.9)	83/85 (97.6)	78/80 (97.5)	161/165 (97.6)
	0%以上	33/33 (100.0)	38/39 (97.4)	43/43 (100.0)	81/82 (98.8)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	32/33 (97.0)	42/43 (97.7)	49/49 (100.0)	91/92 (98.9)
	clinically probable ALS	62/62 (100.0)	58/60 (96.7)	47/49 (95.9)	105/109 (96.3)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	28/28 (100.0)	21/21 (100.0)	25/25 (100.0)	46/46 (100.0)
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	14/14 (100.0)	20/20 (100.0)	17/17 (100.0)	37/37 (100.0)
	2 度	108/109 (99.1)	101/104 (97.1)	104/106 (98.1)	205/210 (97.6)
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	42/42 (100.0)	43/45 (95.6)	42/42 (100.0)	85/87 (97.7)
	–2 点	45/46 (97.8)	40/41 (97.6)	44/45 (97.8)	84/86 (97.7)
	–3 点	35/35 (100.0)	38/38 (100.0)	35/36 (97.2)	73/74 (98.6)

発現例数/対象例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-31 を引用）

表 2.7.4-74　疾患背景別の副作用発現率（国内 761 試験）

項目	分類	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)
安全性解析対象集団全体		5/123 (4.1)	9/124 (7.3)	7/123 (5.7)	16/247 (6.5)
初発症状	球発症型	0/30 (0.0)	2/29 (6.9)	3/28 (10.7)	5/57 (8.8)
	四肢発症型	5/93 (5.4)	7/95 (7.4)	4/95 (4.2)	11/190 (5.8)
ALS 発症型	孤発性	5/117 (4.3)	8/122 (6.6)	7/118 (5.9)	15/240 (6.3)
	家族性	0/6 (0.0)	1/2 (50.0)	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)
ALS 発症から治療期開始までの期間	18 ヵ月未満	1/57 (1.8)	3/63 (4.8)	4/59 (6.8)	7/122 (5.7)
	18 ヵ月以上	4/66 (6.1)	6/61 (9.8)	3/64 (4.7)	9/125 (7.2)
観察期終了時の%FVC	90%未満	3/57 (5.3)	2/60 (3.3)	5/63 (7.9)	7/123 (5.7)
	90%以上	2/66 (3.0)	7/64 (10.9)	2/60 (3.3)	9/124 (7.3)
観察期間%FVC 変化量	0%未満	4/90 (4.4)	6/85 (7.1)	6/80 (7.5)	12/165 (7.3)
	0%以上	1/33 (3.0)	3/39 (7.7)	1/43 (2.3)	4/82 (4.9)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	0/33 (0.0)	3/43 (7.0)	5/49 (10.2)	8/92 (8.7)
	clinically probable ALS	4/62 (6.5)	2/60 (3.3)	2/49 (4.1)	4/109 (3.7)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	1/28 (3.6)	4/21 (19.0)	0/25 (0.0)	4/46 (8.7)
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	1/14 (7.1)	0/20 (0.0)	1/17 (5.9)	1/37 (2.7)
	2 度	4/109 (3.7)	9/104 (8.7)	6/106 (5.7)	15/210 (7.1)
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	2/42 (4.8)	5/45 (11.1)	3/42 (7.1)	8/87 (9.2)
	–2 点	3/46 (6.5)	2/41 (4.9)	1/45 (2.2)	3/86 (3.5)
	–3 点	0/35 (0.0)	2/38 (5.3)	3/36 (8.3)	5/74 (6.8)

発現例数/対象例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-32 を引用）

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 国内 763 試験

国内 763 試験の治療期の有害事象及び副作用発現率について，外因性要因に基づく部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.4-75 及び表 2.7.4-76 に示した。

エダラボン投与歴あり，リルゾール併用なしの各部分集団の被験者数が少ないため，明確な比較ができなかったものの，全体の結果と大きく異なる傾向を示す部分集団はなかった。

表 2.7.4-75　外因性要因別の有害事象発現率（国内 763 試験，治療期）

		プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
	部分集団	発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団全体		42	(65.6)	64	40	(61.5)	65
年齢	65 歳未満	24	(72.7)	33	22	(64.7)	34
	65 歳以上	18	(58.1)	31	18	(58.1)	31
エダラボン投与歴	なし	37	(63.8)	58	38	(62.3)	61
	あり	5	(83.3)	6	2	(50.0)	4
リルゾールの併用	なし	3	(50.0)	6	4	(57.1)	7
	あり	39	(67.2)	58	36	(62.1)	58

（表 2.7.6.8-27 を引用）

表 2.7.4-76　外因性要因別の副作用発現率（国内 763 試験，治療期）

	部分集団	プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
		発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団全体		1	(1.6)	64	5	(7.7)	65
エダラボン投与歴	なし	0	(0.0)	58	5	(8.2)	61
	あり	1	(16.7)	6	0	(0.0)	4
リルゾールの併用	なし	0	(0.0)	6	0	(0.0)	7
	あり	1	(1.7)	58	5	(8.6)	58

（表 2.7.6.8-28 を引用）

2.7.4.5.2.2 国内 761 試験

国内 761 試験の有害事象及び副作用発現率について，外因性要因別の部分集団解析結果をそれぞれ表 2.7.4-77 及び表 2.7.4-78 に示した。なお，観察期間にリルゾールを服用していた被験者は，原則として観察期開始時から完了時又は中止時までリルゾールの 1 日投与量を変更しないこととしていた。

観察期リルゾール服用なしの被験者数が少ないため，明確な比較はできないものの，リルゾール服用の有無により全体の結果と大きく異なる傾向を示すことはなかった。

表 2.7.4-77　外因性要因別の有無別有害事象発現率（国内 761 試験）

項目	分類	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)
安全性解析対象集団全体		122/123 (99.2)	121/124 (97.6)	121/123 (98.4)	242/247 (98.0)
観察期リルゾール服用の有無	なし	13/13 (100.0)	12/12 (100.0)	13/13 (100.0)	25/25 (100.0)
	あり	109/110 (99.1)	109/112 (97.3)	108/110 (98.2)	217/222 (97.7)

発現例数/対象例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-31 を引用）

表 2.7.4-78　外因性要因別の有無別副作用発現率（国内 761 試験）

項目	分類	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)
安全性解析対象集団全体		5/123 (4.1)	9/124 (7.3)	7/123 (5.7)	16/247 (6.5)
観察期リルゾール服用の有無	なし	1/13 (7.7)	2/12 (16.7)	1/13 (7.7)	3/25 (12.0)
	あり	4/110 (3.6)	7/112 (6.3)	6/110 (5.5)	13/222 (5.9)

発現例数/対象例数（発現率%）

（表 2.7.6.6-32 を引用）

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請において，新たな臨床薬物相互作用試験は実施していない。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 実験系で，本薬は検討した全ての CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A）の代謝活性に対してメコバラミンの阻害率は低いことが示された。また，ヒト培養肝細胞を用いて本薬の CYP 分子種の誘導能を検討した結果，本薬は，検討した全ての CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 発現にほとんど影響しないことが示された（2.7.2.2.1 項）。

また，各ヒト薬物トランスポーターを発現する膜ベシクル又は HEK293 細胞を用いて，典型基質の輸送に対するメコバラミンの阻害作用を検討した（検討濃度範囲：1～100 μmol/L）結果，全ての薬物トランスポーター（P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，

OCT2，MATE1 及び MATE2-K）の輸送活性に対してメコバラミンの阻害率は低いことが示された（2.7.2.2.1 項）。

ALS の治療薬として承認されているリルゾールは，CYP 分子種である CYP1A2 が主要な代謝酵素であることが示唆されている。上記の非臨床試験結果に加え，国内 761 試験及び国内 763 試験において，リルゾール服用の有無により有害事象及び副作用発現率が大きく異なることはなかったことから（2.7.4.5.2 項），リルゾールと本薬の併用について，安全性上特に懸念すべき点はないと考える。同じく ALS の治療薬として承認されているエダラボンについては，国内 761 試験の実施時にはまた国内で承認されておらず，国内 763 試験では，観察期登録前 4 週間以内にエダラボンを使用している患者を治療期に登録しなかった。なお，国内 763 試験において，エダラボン投与歴の有無により有害事象及び副作用発現率が大きく異なることはなかった（2.7.4.5.2.1 2.7.4.5.1 項）。

また，最新の定期的安全性最新報告（PSUR）において，調査期間中に本薬の経口剤（錠剤，細粒，カプセル），注射剤のいずれも薬物相互作用に関する報告はなかった。

以上より，本薬はリルゾールだけでなく，CYP の阻害又は誘導に起因する薬物－薬物相互作用の可能性が低いことが示唆された。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験では，妊婦又は妊娠している可能性のある患者を臨床試験の対象から除外し，さらに，国内 761 試験及び国内 762 試験では本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない患者は臨床試験の対象から除外した。いずれの試験においても治験期間中に被験者の妊娠の報告はなかった。そのため，妊婦における本薬投与時の安全性に関する情報は得られていない。

非臨床試験の結果から，本薬はラットの乳汁中に移行することが報告されている（2.6.4.6.2 項）。一方，ラットの静脈内投与による周産期・授乳期投与試験（0.5，5 及び 50 mg/kg）では，いずれの投与群においても母動物の死亡はみられず，妊娠後期及び授乳期間における母動物，出生児（F1）の生後発育及び生殖機能並びに第三世代（F2）の発生及び発育に対する影響はみられなかった。したがって，母動物，出生児（F1）及び胎児（F2）に対するメコバラミンの NOAEL は 50 mg/kg と考えられた（2.6.6.6.4 項）。

2.7.4.5.5 過量投与

本薬の効果を中和する薬剤はない。したがって，過量投与によって重篤又は望ましくない影響が生じた場合，患者に適切な処置を施し，投与を中止するべきである。なお，国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験で過量投与に関連すると思われる事象は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

国内 763 試験，国内 761 試験及び国内 762 試験で薬物乱用に該当する事象は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内外において，離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内外において，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.9 自己投与時の安全性

国内 763 試験では，継続投与期に移行した被験者については，治験薬投与者として指名を受けたかかりつけの医師等の治験協力者に加え，治験薬投与のトレーニングを受けた被験者又は家族による被験者宅での治験薬投与（家族による投与も含めて，「自己投与」と定義）も可能とした。被験者又は家族は，自己投与に際して，治験薬の投与日，投与部位，治験薬投与者名，投与前の血圧，脈拍数及び安全性に関する情報を「E0302 自己投与実施シート」に記載することとした。

継続投与期における本薬投与開始後に発現した有害事象を表 2.7.4-79 に示した。なお，自己投与例については，自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象のみを対象とした。

有害事象発現率は，継続投与期に 1 回以上自己投与が行われた自己投与例で 82.5%（47/57 例）（49.5/100 人・年），非自己投与例で 89.6%（60/67 例）（71.8/100 人・年）であった。自己投与例の 10%以上に発現した有害事象は，便秘が 21.1%（12/57 例），挫傷が 15.8%（9/57 例），創合併症が 14.0%（8/57 例），上咽頭炎が 12.3%（7/57 例），転倒が 10.5%（6/57 例）であった。自己投与例で，非自己投与例と比べて発現率が 5%以上高かった有害事象は，創合併症が自己投与例で 14.0%（8/57 例）及び非自己投与例で 3.0%（2/67 例）（以下同順），白内障が 5.3%（3/57 例）及び 0%（0/67 例），発疹が 8.8%（5/57 例）及び 1.5%（1/67 例）であった。

副作用発現率は自己投与例で 3.5%（2/57 例）（2.1/100 人・年），非自己投与例で 3.0%（2/67 例）（2.4/100 人・年）であった。自己投与例に認められた副作用は，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群及び頭痛が各 1.8%（1/57 例）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.15.2）。

表 2.7.4-79　いずれかの部分集団で 5%以上に認められた自己投与の有無に基づく部分集団別の有害事象（国内 763 試験，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）	自己投与例 (n=57)		非自己投与例 (n=67)	
	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)
発現例数	47 (82.5)	49.5	60 (89.6)	71.8
眼障害	7 (12.3)	7.4	3 (4.5)	3.6
白内障	3 (5.3)	3.2	0 (0.0)	－
胃腸障害	26 (45.6)	27.4	33 (49.3)	39.5
便秘	12 (21.1)	12.6	18 (26.9)	21.5
口内炎	4 (7.0)	4.2	6 (9.0)	7.2
下痢	3 (5.3)	3.2	4 (6.0)	4.8
痔核	1 (1.8)	1.1	4 (6.0)	4.8
感染症および寄生虫症	18 (31.6)	18.9	36 (53.7)	43.1
上咽頭炎	7 (12.3)	7.4	11 (16.4)	13.2
肺炎	0 (0.0)	－	8 (11.9)	9.6
気管支炎	4 (7.0)	4.2	3 (4.5)	3.6
傷害，中毒および処置合併症	22 (38.6)	23.2	23 (34.3)	27.5
挫傷	9 (15.8)	9.5	9 (13.4)	10.8
転倒	6 (10.5)	6.3	7 (10.4)	8.4
創合併症	8 (14.0)	8.4	2 (3.0)	2.4
筋骨格系および結合組織障害	10 (17.5)	10.5	22 (32.8)	26.3
背部痛	3 (5.3)	3.2	9 (13.4)	10.8
筋骨格痛	3 (5.3)	3.2	2 (3.0)	2.4
神経系障害	7 (12.3)	7.4	12 (17.9)	14.4
浮動性めまい	3 (5.3)	3.2	6 (9.0)	7.2
精神障害	10 (17.5)	10.5	14 (20.9)	16.8
不眠症	5 (8.8)	5.3	11 (16.4)	13.2
うつ病	3 (5.3)	3.2	1 (1.5)	1.2
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (24.6)	14.7	25 (37.3)	29.9
呼吸不全	5 (8.8)	5.3	7 (10.4)	8.4
誤嚥性肺炎	3 (5.3)	3.2	8 (11.9)	9.6
咳嗽	3 (5.3)	3.2	1 (1.5)	1.2
皮膚および皮下組織障害	17 (29.8)	17.9	26 (38.8)	31.1
そう痒症	5 (8.8)	5.3	9 (13.4)	10.8
湿疹	4 (7.0)	4.2	3 (4.5)	3.6
褥瘡性潰瘍	3 (5.3)	3.2	3 (4.5)	3.6
発疹	5 (8.8)	5.3	1 (1.5)	1.2
接触皮膚炎	3 (5.3)	3.2	1 (1.5)	1.2

MedDRA（ver. 22.1）
集計対象事象：自己投与例では自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象，非自己投与例では継続投与期に認められた有害事象
人年法に基づく発現率の分母：自己投与例では自己投与を開始した以後の期間，非自己投与例では継続投与期の投与期間

（表 2.7.6.8-32 を引用）

継続投与期における本薬自己投与開始後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-80 に示した。

継続投与期の自己投与開始後に発現した重篤な有害事象の発現率は 29.8%（17/57 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 5 例（8.8%）及び誤嚥性肺炎が 3 例（5.3%）であった。重篤な副作用は認められなかった。