付録 2.7.4.7-3 死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：25mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 5[redacted], 女性	[redacted] / 297	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 293 - / 297	5	高度 / 関連なし	原疾患によるもの。治験薬との因果関係なし
[redacted], 5[redacted], 男性	[redacted] / 535	021	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 慢性呼吸不全 急性増悪 / 慢性呼吸不全急性増悪	[redacted] / 535 - / 535	1	高度 / 関連なし	ALS進行に伴ない換気能が低下。慢性呼吸不全の状態であった。さらに筋力低下と、易疲労から換気が不能（呼吸停止）となり急性増悪した。挿管の希望が無かったため死亡された。治験薬との関連なし
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 126	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 慢性呼吸不全 急性増悪 / 慢性呼吸不全の急性増悪	[redacted] / 126 - / 126	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行に伴う事象で、治験薬との因果関係はないと考えた。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 253	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 慢性呼吸不全 / 慢性呼吸不全 / 慢性呼吸不全	[redacted] / 165 - / 253	89	高度 / 関連なし	ALSの進行に併う呼吸不全であるため、治験薬と関連なし
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 282	001	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 215 - / 282	68	高度 / 関連なし	原病の進行による合併症であり、治験薬との因果関係はないものと考える。

付録 2.7.4.7-3 死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：25mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 7[redacted], 女性	[redacted] / 423	005	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） / 食道癌 / 食道癌 / 食道癌	[redacted] / 228 - / 423	196	高度 / 関連なし	病変の進行度合い、年令を考慮し、治験薬投与開始以前に癌が発現していた可能性は否定できず。メコバラミンの作用機序を考慮し、治験薬との因果関係はないと判断する。 投与開始 369日* より食道癌により嘔気が発現した。Visit6～中止時の白血球数高値は食道癌によるものである。 投与開始 372日* 検査にて食道癌と診断。食道癌発現による全身状態悪化のため継続困難と判断し、治験中止とした。
[redacted], 5[redacted], 女性	[redacted] / 574	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 574 - / 574	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるものであり治験薬との因果関係はない。
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 360	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 359 - / 360	2	高度 / 関連なし	原疾患の進行による呼吸不全によるものであり、治験薬との因果関係はない。
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 390	029	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 386 - / 390	5	高度 / 関連なし	原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるものであり、治験薬との因果関係はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：25mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 5[redacted], 男性	[redacted] / 330	004	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 318 - / 330	13	高度 / 関連なし	原疾患による球麻痺の可能性も考えられる。治験薬との薬効と時間的推移から、本事象と治験薬との因果関係はないものと考える。重度の肺炎のため血圧低下および脱水による頻脈を伴う
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 1065	015	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 1065 - [redacted] / 1065	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行による呼吸不全であり治験薬との因果関係はない
[redacted], 4[redacted], 女性	[redacted] / 610	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 610 - / 610	1	高度 / 関連なし	原疾患の病状進行による自然経過と考え、治験薬との因果関係はないと考える
[redacted], 5[redacted], 男性	[redacted] / 90	002	傷害、中毒および処置合併症 / 脊柱損傷 / 転落による頚髄損傷 / 呼吸不全	[redacted] / 87 - / 90	4	高度 / 関連なし	本事象の経過において四肢麻痺、両肩痛、呼吸苦、体熱感、喀痰、血圧高値が認められたが、いずれも頚髄損傷に随伴するもので、全て併せて一事象と考える。治験薬の最終投与から1日経過しており、かつ治験薬投与開始から12週以上経過しているが、これまでに治験薬の副作用と疑われる転倒等の発現なく、治験薬との因果関係はなし。

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：25mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 176	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 / 呼吸不全	[redacted] / 166 - / 176	11	高度 / 関連なし	頚椎椎弓骨折により自己喀痰が低下したことから偶発的におこったものであり治験薬と関連なし。本事象により、ALSで弱った呼吸筋が疲弊したために呼吸不全になった。ため死亡した。
[redacted], 8[redacted], 女性	[redacted] / 679	017	一般・全身障害および投与部位の状態 / 低体温 / 低体温症 / 低体温症	[redacted] / 678 - / 679	2	高度 / 関連なし	季節による気温低下に加え、老衰による体力低下によっておきたものであり因果関係なし。
[redacted], 5[redacted], 女性	[redacted] / 896	047	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 894 - / 896	3	高度 / 関連なし	原疾患の進行。

1) 本人もしくは代諾者同意取得日における被験者の年齢

MedDRA Version 16.1

付録 2.7.4.7-3 死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 118	005	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 原疾患の進行に伴う呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 118 - / 118	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行によるものであり、治験薬との関係はないと思われた。
[redacted], 7[redacted], 女性	[redacted] / 298	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 298 - / 298	1	高度 / 関連なし	原疾患によるもので治験薬との因果関係なし。
[redacted], 6[redacted], 女性	[redacted] / 986	016	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 本事象のため	[redacted] / 986 - / 986	1	高度 / 関連なし	ALSの進行によるもので因果関係なし
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 291	015	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 291 - / 291	1	高度 / 関連なし	病状悪化に伴う呼吸不全。治験薬との関連は無いと判断する。
[redacted], 6[redacted], 女性	[redacted] / 2	001	心臓障害 / 急性心不全 / 急性心不全 / 急性心不全	[redacted] / 2 - / 2	1	高度 / 関連なし	今回の有害事象発症については筋力低下のみならず、球麻痺症状の進行が認められていた事、治験薬の急性アレルギー性変化を含む生体の反応は認めなかった事から現病による進行によっておきた障害であり、治験薬との因果関係は無いものと判断する。
[redacted], 5[redacted], 女性	[redacted] / 1016	023	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / ALSによる死亡	[redacted] / 1013 - [redacted] / 1016	4	高度 / 関連なし	ALSによる死亡

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 179	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 原疾患の進行	[redacted] / 174 - / 179	6	高度 / 関連なし	ALS進行に伴う呼吸不全の悪化によるもので、治験薬との因果関係なし。転帰死亡のため追跡不可
[redacted], 5[redacted], 女性	[redacted] / 367	008	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 334 - / 367	34	高度 / 関連なし	ALSに起因する呼吸機能低下により発現した事象であり、治験薬との因果関はない。
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 293	008	感染症および寄生虫症 / 敗血症 / 敗血症 / 敗血症性ショック	[redacted] / 290 - / 293	4	高度 / 関連なし	感染症による死亡であり、治験薬との因果関係は関連なし 随伴症状：発熱
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 526	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 526 - / 526	1	高度 / 関連なし	ALS進行によるものであり、治験薬との因果関係はない
[redacted], 6[redacted], 女性	[redacted] / 891	026	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 本事象のため	[redacted] / 891 - / 891	1	高度 / 関連なし	ALSに伴う呼吸不全のため死亡した。治験薬との因果関係はないと判断する。
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 256	014	心臓障害 / 心停止 / 心停止 / 心停止	[redacted] / 256 - / 256	1	高度 / 関連あるかもしれない	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。

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 7[redacted], 女性	[redacted] / 492	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 慢性呼吸不全の急性増悪 / 慢性呼吸不全の急性増悪	[redacted] / 492 - / 492	1	高度 / 関連なし	原疾患進行による呼吸不全にて死亡したと考え、治験薬との因果関係はない。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 811	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 急性呼吸不全 / 急性呼吸不全	[redacted] / 811 - / 811	1	高度 / 関連なし	ALSの病状進行に伴う呼吸状態悪化によるものであり、治験薬との因果関係はない。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 325	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 325 - / 325	1	高度 / 関連なし	ALSの進行に伴うものであり、治験薬との関連はなし。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 593	006	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 593 - / 593	1	高度 / 関連なし	治験薬終了後かつALSの進行に伴う呼吸不全と考えられることから治験薬との因果関係はなしと考える。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 523	010	精神障害 / 自殺既遂 / 縊死 / 縊死	[redacted] / 523 - / 523	1	高度 / 関連なし	投与開始 522日*治験薬投与予定であったが、「体調不良のため来院しない」と妻から電話で連絡があった。投与開始 523日*7時25分妻が出勤。投与開始523日*11時に訪問看護師が来訪したとき、玄関が施錠されていたため妻へ連絡。妻からの指示に従って開錠し訪室したところ、心肺停止状態であった。縊死であり、治験薬との因果関係はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 6[redacted], 女性	[redacted] / 172	004	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 172 - / 172	1	高度 / 関連なし	投与開始 127日*よりNIPPVを導入しており、以前より呼吸機能が著しく低下傾向であった。従って当該事象原疾患の進行に伴うものと考えられる。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 362	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 慢性呼吸不全 急性増悪 / 慢性呼吸不全急性 増悪	[redacted] / 362 - / 362	1	高度 / 関連なし	ALSの進行に伴ない拘束性換気障害が進行し慢性呼吸不全が急性増悪した。ALSの自然経過であり、治験薬との関連なし
[redacted], 6[redacted], 女性	[redacted] / 620	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 619 - / 620	2	高度 / 関連なし	原疾患による呼吸筋麻痺が原因であって、治験薬とは関連しない。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 782	016	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全急性増悪 / 呼吸不全急性増悪	[redacted] / 782 - / 782	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行によるもので、治験薬との関連なし。
[redacted], 5[redacted], 男性	[redacted] / 184	006	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 原疾患の進行に伴 う呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 184 - / 184	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行による呼吸不全が死亡原因であり、治験薬との因果関係はない。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 764	027	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 752 - / 764	13	高度 / 関連なし	原疾患の進行によるものであり、治験薬との因果関係はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 224	006	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 219 - / 224	6	高度 / 関連なし	肺活量が71%（投与開始前*）→60.8%（投与開始29日*）→46.5%（投与開始113日*）→32.2%（投与開始197日*）→27.2%（投与開始203日*）と急激に低下してきていることから、原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるものと考え、本事象と治験薬との因果関係はない。
[redacted], 5[redacted], 男性	[redacted] / 224	006	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 221 - / 224	4	高度 / 関連なし	原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるものであり、治験薬との因果関係はない。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 636	023	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 / ALSによる呼吸不全	[redacted] / 623 - / 636	14	高度 / 関連なし	ALS進行による合併症であり治験薬の薬理作用から直接的な影響とは考えにくく関連なし。被験者死亡の要因に本事象の影響がなかった事を否定できないため転帰を死亡とする
		024	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / ALSによる呼吸不全 / ALSによる呼吸不全	[redacted] / 636 - / 636	1	高度 / 関連なし	ALS進行による呼吸機能低下により生じたものであり関連なし。
[redacted], 4[redacted], 男性	[redacted] / 363	004	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 363 - / 363	1	高度 / 関連なし	原疾患によるものの為治験薬との因果関係は無い。
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 419	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 419 - / 419	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行による呼吸不全であり、治験薬との因果関係はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 303	024	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 301 - / 303	3	高度 / 関連なし	原疾患の悪化による呼吸機能低下のため、喀痰排出困難となったことが原因と考え治験薬との関連なし。投与開始日* 301 より発熱 投与開始日* 302 院内検査にてWBC19000、CRP23.2X-Pにて肺炎像認めた。解熱剤、抗生剤にて肺炎治療するも 投与開始日* 303 早朝に被験者死亡。原疾患悪化による呼吸機能低下も認めていたが死因としては肺炎が主体であると判断。
[redacted], 7[redacted], 女性	[redacted] / 227	005	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 227 - / 227	1	高度 / 関連なし	原疾患の悪化による呼吸不全が原因と考えられるため、治験薬との因果関係は関連なしと判断
[redacted], 5[redacted], 男性	[redacted] / 855	029	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 855 - / 855	1	高度 / 関連なし	原疾患の進行に伴うものであり、治験薬との因果関係はなしと判断
[redacted], 7[redacted], 男性	[redacted] / 528	007	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / ALSによる呼吸不全 / ALS	[redacted] / 527 - / 528	2	高度 / 関連なし	ALSによる呼吸筋力低下が原因であり因果関係なし
[redacted], 6[redacted], 男性	[redacted] / 587	005	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 540 - / 587	48	高度 / 関連なし	原疾患の進行による呼吸不全であり治験薬との関連はないと考えた

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-3　死亡例一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：50mg群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	死亡日 / 投与開始日から 死亡までの日数	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載) / 死因	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間 (日)	重症度 / 因果関係	コメント
[redacted], 7[redacted], 女性	[redacted] / 127	002	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 124 - / 127	4	高度 / 関連なし	原疾患進行に伴い起こった事象であり、治験薬との因果関係はない。

1) 本人もしくは代諾者同意取得日における被験者の年齢

MedDRA Version 16.1

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 7[redacted], 女性	003	筋骨格系および結合組織障害 / 背部痛 / 腰痛	[redacted] / 257 - 186 / 442		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ボルタレンゲル1%,ボルタレン坐薬)	軽快		原疾患による筋力低下のため転倒し発症、治験薬との関連なし
	004	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 352 - 19 / 370		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (フルマリンキット静注用)	回復		上気道炎から波及したもので治験薬と関連なし
	016	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 442 - 1 / 442		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (オプソ内服液,塩酸モルヒネ注射液1%)	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患によるもので治験薬との因果関係なし
[redacted], 6[redacted], 男性	001	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 上気道の炎症 / 上気道炎	[redacted] / 84 - 267	184	重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ムコダイン錠,クラビット錠,ロキソニン錠,ムコソルバンLカプセル,アスベリン錠), その他 (酸素療法)	回復		偶発的に起きた事象であり、治験薬の作用機序を考慮した結果、治験薬との因果関係はなしと判断した。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	002	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 59 - / 85	27	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	投与終了後 / 薬剤処置 (ファーストシン静注用,クラビット細粒,ボルタレンサポ)	回復		偶発的に起きた事象であり また治験薬投与終了後に発生した事象であることから治験薬との因果関係なし
[redacted], 4[redacted], 女性	003	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 原疾患の進行に伴う呼吸不全	[redacted] / 117 - / 117	1	重篤 / 1	高度 / 関連なし	投与終了後 / 薬剤処置 (塩酸モルヒネ注射液10mg)	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患によるもので治験薬との因果関係なし
[redacted], 5[redacted], 男性	018	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 1064 - [redacted] / 1076	13	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (フルマリンキット1g,クラビット細粒10%)	回復		原疾患の進行に伴う機能低下によって発現した事象であり治験薬との因果関係なし。原疾患の進行に伴う機能低下とは、喀痰喀出困難のことである
	021	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 1201 - [redacted] / 1201	1	重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行による事象であり治験薬との因果関係なし
[redacted], 6[redacted], 男性	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 声帯障害 / 声帯閉鎖	[redacted] / 512 - / 517	6	重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / その他 (気管切開、酸素吸入)	回復		胃ろう造設時の内視鏡操作時咽頭が刺激され声帯れん縮のため生じた事象と考えられ、原疾患の進行に伴う事象であると考えられるため治験薬との因果関係なしと判断する。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間(日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の進行に伴う死亡	コメント
	021	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 706 - 1 / 706		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行による事象であり治験薬との因果関係なし
[redacted], 6[redacted], 男性	005	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 386 - 47 / 432		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (クラビット錠250mg,パンスポリン静注用1g)	回復		原疾患によりね返りがやりにくく、臥床による沈下性の肺炎を生じたものと思われ治験薬との因果関係なし
	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 622 - 61 / 682		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (チエナム点滴静注用キット0.5g,クラビット細粒,ボルタレンサポ25mg,クラビット細粒10%100mg) , その他 (酸素療法)	回復		原疾患の進行に伴う嚥下障害によって発現した事象であることから治験薬との因果関係なし
[redacted], 7[redacted], 女性	007	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 180 - 13 / 192		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (フルマリンキット静注用)	回復		原疾患の進行に伴い唾液の誤嚥を生じ発生した事象であり治験薬との因果関係はないと判断する。
[redacted], 6[redacted], 女性	009	傷害、中毒および処置合併症 / 創傷 / 頭部挫創	[redacted] / 488 - 8 / 495		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (イソジン)	回復		原疾患による筋力低下による転倒に起因するものであるため因果関係なし

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	015	感染症および寄生虫症 / 気管支肺炎 / 気管支肺炎	[redacted] / 580 - 53 / 632		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (アセトアミノフェン,タイペラシリン), その他 (O2療法)	回復		感染症であるため又、治験薬投与期間との時間的関連より因果関係無し。白血球数（V10）上昇が認められる。
[redacted], [redacted],	女性 003	一般・全身障害および投与部位の状態 / 医療機器機能不良 / 胃瘻施術後不良	[redacted] / 104 - 16 / 119		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (シプロキサン,アズノール,リンデロンV-G軟膏,ゲンタシン軟膏,ボルタレン坐薬), その他 (シリコンバルーンカテーテル、NGtube)	回復		胃瘻造設後に一般的に出現する合併症の1つである胃液の漏出か原因と考えられたため、因果関係は無しと考えた。胃液漏出とその後の胃瘻自然抜去を認める。PEG部の出血、炎症、と本事象によるストレスのためV4のRBC↓、ヘモグロビン↓、血小板↑、尿タンパク（+）を認める。
[redacted], [redacted],	女性 006	心臓障害 / ストレス心筋症 / たこつぼ型心筋症	[redacted] / 445 - 9 / 453		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (カコージン,ボスミン,ヘパリン), その他 (O2療法)	回復		PEGのストレスによるもので、治験薬との関連なし
[redacted], [redacted],	男性 012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 285 - 3 / 287		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / その他 (O2療法)	死亡 (呼吸不全)	該当	ALSの呼吸機能低下によるもの。治験薬との関連なし

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	005	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 507 - 524	18	重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (タイペラシリン注射用2g,パブロンゴールドA錠,フィニバックスキット点滴用,ピリナジン末0.5g) , その他 (O2療法)	回復		原疾患の進行に伴う排痰困難と季節性によるもの
[redacted], 3[redacted], 男性	001	胃腸障害 / 腸炎 / 急性腸炎	[redacted] / 89 - 102	14	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (エンテロノン-R散,セフメタゾールNa静注用1g)	回復		治験薬投与を継続するも症状が、回復したため因果関係なしと判断した。細菌感染が原因と考えられる
[redacted], 9[redacted], 男性	009	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 644 - 654	11	重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡により中止) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の症状進行による呼吸筋麻痺が原因であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。
[redacted], 7[redacted], 女性	004	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 286 - 286	1	重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡により中止) /	死亡 (呼吸不全)	該当	病状の進行により、球麻痺及び呼吸筋筋力低下は強く、痰の排出困難により急性の呼吸不全を呈した。今回の有害事象は原病の進行によるものであり治験薬との因果関係は無いと判断する。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 男性	014	傷害、中毒および処置合併症 / 挫傷 / 頭部打撲	[redacted] / 371 - 6 / 376		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (MS冷湿布)	回復		AE13の2次的事象
	023	精神障害 / 不眠症 / 不眠	[redacted] / 503 - 342 / 844		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	その他 (死亡終了) / 薬剤処置 (テグレトール錠200mg,レキシン錠200mg,アモバンテス錠7.5mg,エチゾラム錠0.5mg「EMEC」,レスミット錠5mg,ジェイゾロフト錠50mg,ガバペン錠300mg,アナフラニール錠25mg,アナフラニール錠10mg,レンドルミンD錠0.25mg,マイスリー錠5mg)	未回復		原疾患に伴う疼痛に起因する事象。死亡に伴いフォロー終了
	035	感染症および寄生虫症 / 尿路感染 / 尿路感染症	[redacted] / 612 - 14 / 625		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (クラフォラン注射用1g)	回復		尿閉（AE31）を起因とする事象。Visit10のWBCの高値は本事象によるもの

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間(日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の進行に伴う死亡	コメント
	036	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 844 - 1 / 844		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡終了) / その他 (酸素療法)	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行による呼吸筋マヒによるもの
	038	筋骨格系および結合組織障害 / 背部痛 / 背部疼痛	[redacted] / 671 - 174 / 844		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	その他 (死亡終了) / 薬剤処置 (レキシン錠200mg,SG配合顆粒,アドフィードパップ,ボンフェナック坐剤,エチゾラム錠0.5mg「EMEC」,レスミット錠5mg,ジェイゾロフト錠50mg,ガバペン錠300mg,アナフラニール錠25mg,アナフラニール錠10mg,ロルフェナミン錠60mg,MS冷湿布)	未回復		原疾患の進行で筋量に減少しベッドなどの接触面に痛みを生じたもの

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 4[redacted], 男性	004	腎および尿路障害 / 尿管結石 / 左尿管結石	[redacted] / 50 - / 213	164	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ブスコパン,ペンタジン,メリカット坐剤,クラビット錠,ボルタレン坐薬)	回復		本事象に伴い、腹痛、及び嘔吐、発熱あり、水腎症、腎盂腎炎も併発していたが、本事象に伴う事象であると考えられる。4日間の入院、処置により軽快。時折痛みを伴うこともあったが、その後の容態は安定していた。CTにて回復を確認。治験薬投与前に結石及び結石を有していると考えられる症状・兆候が認められなかったこと、治験薬投与開始後7週間余りで本事象が発現していることから、治験薬との因果関係は否定しきれないものと考える。しかし投与継続中症状の悪化が認められず回復に至った事、その後再発も認められないことから再考の結果因果関係なしと判断する。
[redacted], 7[redacted], 男性	011	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 380 - 7 / 386	重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (チエナム点滴静注用0.5g)	回復			原疾患の進行により、球麻痺、四肢筋力低下、呼吸困難、喀痰喀出困難な状態にあり、体力が低下してきているため、本事象を発現した。と考え、治験薬との因果関係はない。と判断する。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	019	感染症および寄生虫症 / 細菌感染 / 細菌感染症	[redacted] / 478 - 3 / 480		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (チエナム点滴静注用キット0.5g)	回復		原疾患の進行により、球麻痺、四肢筋力低下、呼吸困難、喀痰喀出困難な状態にあり、体力が低下しているために本事象を発現した。と考え、治験薬との因果関係はないと判断する。
[redacted], 7[redacted], 男性	006	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） / 結腸癌 / 盲腸癌	[redacted] / 197 - 39 / 235		重篤 / 3	高度 / 関連なし	中止 / 薬剤処置 (セルベックスカプセル,アルロイドG)	回復		病理診断の結果f-stage IIIa ly2 V2 n1であったことから治験投与開始以降に発現したとは時間的に考えにくく治験薬との因果関係は関連なし。随伴症状：胃部不快感 検討の結果 投与開始218日* をもって治験を中止した。
[redacted], 6[redacted], 女性	002	傷害、中毒および処置合併症 / 上腕骨骨折 / 左上腕部骨幹部骨折	[redacted] / 169 - 66 / 234		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 /	回復		原疾患進行による筋力低下のため転倒し、骨折したものであり、治験薬との関連性はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 男性	022	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 470 - 23 / 492		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (セフタジジム1g,ハベカシン注射液75mg,ピシリバクタ静注用1.5g,メロペン点滴用0.5g,アミカシン硫酸塩100mg,ゾシン静注用4.5g,ファンガード点滴用50mg) , その他 (O2)	死亡 (肺炎)	該当	原疾患進行のため誤嚥機会増加と気道クリアランス低下し肺炎にかかりやすい。
	029	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 肺塞栓症 / 肺塞栓	[redacted] / 487 - 6 / 492		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ノボヘパリン5000単位/mL)	未回復		長期臥床の被験者の終末期の循環不全によって生じ、体位変換をきっかけに遊離した血栓が肺塞栓をおこしたもの。
[redacted], [redacted], 女性	001	傷害、中毒および処置合併症 / 脊椎圧迫骨折 / 腰椎圧迫骨折	[redacted] / 111 - 471 / 581		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ロルカム4mg錠) , その他 (コルセット)	回復		日常動作中の圧迫骨折の為、治験薬との因果関係なし
	007	代謝および栄養障害 / 脱水 / 脱水	[redacted] / 835 - 15 / 849		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ソルデム1号,ソルデム3A)	回復		ALSによる嚥下障害悪化で経口摂取困難となり脱水をおこした。治験薬との因果関係なし

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	008	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 894 - 2 / 895		重篤 / 1	高度 / 関連なし	投与終了後 /	死亡 (呼吸不全)	該当	ALS進行による呼吸不全であり、治験薬との因果関係なし
[redacted], 6[redacted], 男性	001	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） / 胃癌 / 早期胃癌	[redacted] / 36 - 46 / 81		重篤 / 6	中等度 / 関連なし	中止 /	回復		治験薬の薬効から考えて、本事象と治験薬の因果関係はないと考える。PEG造設前の胃カメラ（投与開始36日*）にて発見。（PEG造設は延期）投与開始81日*胃部分切除術にて、悪性腫瘍摘出、転移みられず、回復と判断した。
[redacted], 5[redacted], 男性	015	血管障害 / 上腸間膜動脈症候群 / SMA症候群	[redacted] / 839 - 5 / 843		重篤 / 1,3	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (重質酸化マグネシウム, プリンペラン錠)	死亡 (本事象およびAE16のため)	該当	ALSによるるい痩がSMA症候群の原因であり、治験薬との因果関係はない。
	016	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 839 - 5 / 843		重篤 / 1,3	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (スルバシリン静注用), その他 (酸素療法)	死亡 (本事象およびAE15のため)	該当	ALSの進行による嚥下機能低下によるものと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。投与開始840日*WBC↑10800、CRP↑0.3含む
[redacted], 7[redacted], 男性	003	感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎	[redacted] / 77 - 7 / 83		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (スルペラゾンキット)	回復		筋力低下、嚥下困難あり、炎症反応陽性などにより、誤嚥による気管支炎と診断。治験薬との因果関係はなしと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	005	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 86 - 88	3	重篤 / 1	高度 / 関連なし	休薬 / その他 (痰吸引)	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患による呼吸低下から起こった事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断する。
[redacted], 6[redacted], 男性	014	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 睡眠時無呼吸症候群 / 睡眠時無呼吸症候群	[redacted] / 697 - 1276	580	重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 /	未回復		ビタミンB12が睡眠時無呼吸症候群を誘発するとは考えにくい762試験にてfollow
[redacted], 6[redacted], 男性	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 378 - 390	13	重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (スルバシリン静注用1.5g), その他 (酸素療法)	回復		ALS進行に伴う喀痰喀出困難が原因となり、発現したと考えられ、治験薬との因果関係はなしと考える。
	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 気胸 / 右気胸	[redacted] / 380 - 390	11	重篤 / 3	高度 / 関連なし	投与終了後 / その他 (胸腔ドレナージ)	回復		CV施行により併発した事象であり、治験薬との因果関係はない。
[redacted], 8[redacted], 男性	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 229 - 229	1	重篤 / 1	高度 / 関連なし	投与終了後 / 薬剤処置 (アトロピン注0.05%シリンジ「テルモ」,ボスミン注1mg), その他 (心肺蘇生、酸素吸入)	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患による呼吸不全と考えられるため、因果関係なし

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 男性	001	心臓障害 / 心肺停止 / 心肺停止	[redacted] / 182 - 1 / 182		重篤 / 2	高度 / 関連なし	投与終了後 /	軽快		原疾患による呼吸不全の進行によるものであり、治験薬との因果関係なしと考える 被験者の状態に変化はなく、回復の見込みはないため、転帰軽快とし、追跡調査不要とする。
	002	神経系障害 / 低酸素性虚血性脳症 / 低酸素脳症	[redacted] / 182 - 124 / 305		重篤 / 2	高度 / 関連なし	投与終了後 /	未回復		原疾患の呼吸不全進行により心肺停止状態に陥った。結果、酸素供給の停止により併発した事象であることから治験薬との因果関係はないと考える 被験者の状態に変化なく回復の見込みはないため、転帰を未回復とし、追跡調査不要とする。
[redacted], [redacted], 男性	001	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 118 - 14 / 131		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡終了) / 薬剤処置 (クラビット,ユナシンS, ムコソルバン), その他 (酸素療法)	死亡 (誤嚥性肺炎)	該当	ALSの進行による嚥下機能の低下が原因であり、治験薬との因果関係は“関連なし”と判断する
	006	代謝および栄養障害 / 脱水 / 脱水	[redacted] / 110 - 13 / 122		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ソルデム3AG, ビーフリード)	回復		ALS進行に伴う嚥下困難による水分摂取低下により生じた事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 60, 男性	011	胃腸障害 / 潰瘍性大腸炎 / 潰瘍性大腸炎の再燃	[redacted] / 753 - 76 / 828		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ステロネマ注腸液,リンデロン坐薬,サラゾピリン坐薬（500）,ラクトリンゲル液「フソー」,クラビット錠（500）,ユナシンS)	未回復		合併症「潰瘍性大腸炎」の再燃と考えられるが、治験薬投与開始後2yr以上経過してからの再燃であることから、治験薬との因果関係はなしと判断未回復ではあるが薬物治療で症状は安定しているので治験としてのフォローは不要であると判断「低Na血症の悪化」・「高CRP血症」・「貧血」はいずれも本事象に付随するものと判断。「院内検査にて」 投与開始754日*Na=117、CRP=3.69 投与開始778日*RBC=342、Hb=9.8、Ht=28.1
[redacted], 60, 男性	002	心臓障害 / 心肺停止 / 心肺停止	[redacted] / 452 - 2 / 453		重篤 / 2	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ボスミン,硫酸アトロピン,ハルトマンPH8,生理食塩液,ソリタT1,プレドパ)	死亡 (不明)	該当	原疾患の進行によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断した。
[redacted], 60, 女性	009	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 449 - 1 / 449		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡終了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	ALSの進行に伴う呼吸不全と考えられる。治験薬投与時期と時間的関連性から考え治験薬との因果関係はなし

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 6[redacted], 男性	001	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 41 - / 60	20	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ペントシリン注射用1g,ミノマイシン点滴静注用,ファーストシン静注用1g)	回復		細菌感染を起こしたことによる事象と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。
	002	感染症および寄生虫症 / 腎盂腎炎 / 腎盂腎炎	[redacted] / 41 - / 60	20	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ペントシリン注射用1g,ミノマイシン点滴静注用,ファーストシン静注用1g)	回復		細菌感染を起こしたことによる事象と考えられ因果関係なし
[redacted], 7[redacted], 男性	002	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 141 - / 165	25	重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (フロモックス錠100mg,ブルフェン錠100mg,アストミン錠10mg,ムコソレート錠15mg,ホクナリンテープ1mg,ペンマリン注射用2g,ネオフィリン注250mg,モダシン静注用1g) , その他 (酸素療法)	回復		感冒（AE1）の悪化により「肺炎」を生じたと考え、治験薬との因果関係はなしと判断する。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	003	胃腸障害 / 出血性胃潰瘍 / 出血性胃潰瘍	[redacted] / 165 - 7 / 171		重篤 / 3	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (オメプラール注用20,アドナ注（静注用）100mg,トランサミン注10%,照射赤血球濃厚液-LR「日赤」,トロンビン液モチダソフトボトル5千)	未回復		入院や原疾患の進行への不安といった精神的ストレスによって生じたと思われるため、治験薬との因果関係はなしと考える。なお、死亡完了のためフォロー不要。
	004	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 171 - 1 / 171		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行による事象と考え、治験薬との因果関係はなしと考える。
[redacted], 6[redacted], 男性	006	一般・全身障害および投与部位の状態 / 医療機器機能不良 / 胃瘻チューブ不具合	[redacted] / 380 - 2 / 381		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 /	回復		胃瘻チューブを固定する水球から水を引けなくなり、胃瘻チューブの交換が必要となったため入院した。チューブ交換後には不具合はなかった。胃瘻チューブの不具合による有害事象であり、本治験との因果関係はなく、治験継続は可能と判断した。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 4[redacted], 女性	022	傷害、中毒および処置合併症 / 下肢骨折 / 右下腿骨折	[redacted] / 424 - 40 / 463		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / その他 (ギプス固定)	回復		有害事象No.021「転倒」により生じた事象である。投与開始 425日*他院整形外科を外来受診し、右下腿X線撮影にて右脛骨骨折と診断。投与開始 425日～ 430日*同院に入院した。投与開始 425日*よりギプス固定、投与開始 456日*にギプスを除去しシーネ固定に変更　投与開始 463日*にシーネ除去し回復した。治験薬との因果関係はない。
[redacted], 5[redacted], 男性	020	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 嚥下性肺炎	[redacted] / 620 - 120 / 739		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ユナシンS), その他 (酸素療法)	軽快		自宅でSpO2 85%に低下し、訪問看護師が呼吸補助しても改善しないため当院に入院した。院内検査で白血球数10770/μl、CRP3.08mg/dlと炎症反応を認め、抗生剤の投与を開始した。SpO2低下に対し、鼻マスク式人工呼吸と酸素投与を実施した。検査所見が改善し、投与開始 684日＊軽快退院した。原疾患の進行による嚥下機能低下に起因した事象であり、退院後は小康状態であったが、回復には至らなかった。治験薬との因果関係はない。投与開始 740日＊呼吸不全のため被験者は死亡し、転帰は軽快のままである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4 重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	024	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 740 - 1 / 740		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡により完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	投与開始 739日*までは普段と変わりなかった。 投与開始 740日* 午前6時50分に半開眼し呼びかけに反応がないことに家族が気付いた。 投与開始 740日* 午前7時54分往診医により死亡診断。死亡に至るまでSpO2は95～96%に保たれており、原疾患の進行による呼吸不全で死亡したと考える。治験薬との因果関係はない。
[redacted], 7[redacted], 女性	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 1027 - [redacted] / 1040	14	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ジスロマック錠, ポンタール散50%, キョーリンAP2配合顆粒,メジコン散10%,リン酸コデイン散10%,ファーストシン) , その他 (酸素吸入)	回復		原疾患の進行による呼吸筋筋力低下および誤嚥により生じたと考えられるため、治験薬との因果関係はなしと判断する。
	015	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 1055 - [redacted] / 1068	14	重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (セフピロム硫酸塩静注用,ピシリバクタ静注用1.5g)	回復		原疾患の進行による呼吸筋力低下及び誤嚥により生じたと考えられるため、治験薬との因果関係なしと判断する、

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 男性	006	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 131 - 1 / 131		重篤 / 3	高度 / 関連なし	その他 (死亡により中止) / 薬剤処置 (ユナスピン静注用)	未回復		原疾患の嚥下機能の低下による。治験薬とは関連なし
	007	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 131 - 1 / 131		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡により中止) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の呼吸機能の低下による。治験薬とは関連なし
[redacted], [redacted], 女性	001	一般・全身障害および投与部位の状態 / 死亡 / ALSによる死亡	[redacted] / 297 - 1 / 297		重篤 / 1	高度 / 関連なし	投与終了後 /	死亡 (ALS)	該当	進行期のALSであり、呼吸筋麻痺、が進行しており経過よりALSの進行による死亡と判断した。
[redacted], [redacted], 女性	001	代謝および栄養障害 / 脱水 / 脱水	[redacted] / 49 - 73	25	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ビタメジン静注用,ビタシミン注射液500mg,ソルデム3A,ビーフリード点滴静注用)	回復		原疾患の進行によりえん下機能が低下し、十分な水分摂取が出来なかった事により起きた事象であり治験薬との因果関係はないと判断する

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	005	胃腸障害 / 胃腸障害 / 胃腸障害	[redacted] / 247 - 32 / 278		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ソルデム3A,ラキソベロン液0.75%,ロペミンカプセル1mg,ラクテック注500ml,プリンペラン注射液10mg2ml,アミノフリード注500ml,ビオフェルミン0.6%)	回復		退院后環境の変化に伴うストレス等により引き起こされた事象であり治験薬との因果関係はなしと判断する
	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 304 - 1 / 304		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡にて完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるものであり治験薬との因果関係はないと判断する
[redacted], 77, 女性	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 痰貯留 / 喀痰排出困難	[redacted] / 461 - 27 / 487		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (パンスポリン静注用1g,ビソルボン注4mg)	回復		原疾患の増悪によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断する。
[redacted], 78, 男性	002	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 230 - 23 / 252		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ムコダイン錠500mg,フスタゾール糖衣錠10mg,ロキソニン錠,フィニバックス250,濃厚ブロチンコデイン配合シロップ,キョウニン水)	回復		患者は高齢であり原疾患による呼吸機能低下により肺炎が起こる危険性はあったと考えられ因果関係なしと考える

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	017	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 883 - 30 / 912		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ユナシンS静注用), その他 (O2療法)	回復		患者は高齢であり原疾患による呼吸機能低下により肺炎が起こる危険性はあったと考えられ因果関係なしと考える。
[redacted], [redacted], 女性	016	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 545 - 19 / 563		重篤 / 2	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ファーストシン静注用,ソルメドロール,スルペラゾン,クリンダマイシン注), その他 (酸素療法)	回復		ALSの進行に伴い%FVCが低下した結果、痰の喀出が困難となった肺に貯留した痰が、感染源となって肺炎を発症した。ALSに特有の合併症であり治験薬との関連は無いと考える。随伴症状として発熱・脱水 低栄養を認めた
[redacted], [redacted], 男性	005	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 血胸 / 外傷性血気胸	[redacted] / 221 - 50 / 270		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ロキソニン錠60mg,アドナ錠30mg), その他 (ドレナージ)	回復		AE.No4による2次的事象であり、関連なし
	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 597 - 17 / 613		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ロセフィン静注用1g)	回復		ALSによる誤嚥のため発症したと考えられ、関連なし
	012	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 691 - 17 / 707		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (メロペン点滴用バイアル0.5g)	回復		ALSによる誤嚥のため発症したと考えられ、関連なし

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間(日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の進行に伴う死亡	コメント
	016	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 856 - 6 / 861		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (メロペン点滴用バイアル0.5g)	回復		ALSによる誤嚥のため発症したと考えられ、関連なし
	021	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 1226 - [redacted] / 1247	22	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ロセフィン静注用1g,クラビット錠)	回復		ALSによる誤嚥のため発症したと考えられ、関連なし
[redacted], 7[redacted], 男性	010	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 225 - 11 / 235		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ユナシン-S静注用1.5g,スルバシリン静注用1.5g)	回復		ALS進行による誤嚥であり、関連なし
	011	代謝および栄養障害 / 栄養障害 / 低栄養状態	[redacted] / 241 - 45 / 285		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / その他 (栄養摂取量増量)	未回復		AENO10による消耗、および経管栄養を中止したことが原因で関連なし。院内検査でTP5.1、Alb2.8であり、投与開始241日* を発現日とし、V18のTPも本事象によるものである。未回復だが引き続き762試験にてフォローする。
	012	一般・全身障害および投与部位の状態 / 全身性浮腫 / 全身性浮腫	[redacted] / 241 - 52 / 292		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ラシックス注20mg,ラシックス錠20mg)	軽快		AENo11が原因で関連なし。未回復であるが、続いて762試験でフォローする。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 4[redacted], 女性	008	傷害、中毒および処置合併症 / 挫傷 / 打撲	[redacted] / 287 - 12 / 298		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 /	回復		転倒（AE：7）が原因であり因果関係はない。
[redacted], 6[redacted], 女性	005	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 221 - 1 / 221		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡のため中止) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行に伴う呼吸筋麻痺が原因で出現したものであり、治験薬との因果関係はないと判断する。
[redacted], 7[redacted], 女性	003	一般・全身障害および投与部位の状態 / 医療機器機能不良 / 胃瘻ボタンの狭窄	[redacted] / 395 - 7 / 401		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / その他 (ボタン交換)	回復		胃瘻ボタンの不具合による事象であり、治験薬との関連はない。
	009	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 505 - 3 / 507		重篤 / 2	中等度 / 関連なし	その他 (死亡により中止) / 薬剤処置 (カロナール細粒20%,ペンマリン)	未回復		終末期に生じた肺炎であって薬理作用を考慮すると治験薬との因果関係はないと考えられる。
	011	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 507 - 1 / 507		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡により中止) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行によって生じた呼吸不全であり、因果関係はない。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 女性	007	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 551 - 30 / 580		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (PL配合顆粒,ムコソルバン錠15mg,カルベニン点滴用0.5g,ダラシンS注射液600mg,クラビット錠,マーズレンS配合顆粒,ビソルボン吸入液0.2%,アレベール吸入用溶解液0.125%)	回復		肺炎の原因は、誤嚥によるものか、偶発的に発症した事象か現時点では判断できないが、治験薬の薬剤機序から、治験薬との因果関係はないと判断した。
	009	腎および尿路障害 / 尿閉 / 尿閉	[redacted] / 774 - 9 / 782		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / その他 (導尿)	回復		尿閉の原因と考えていたアーテン錠は、投与開始 779日*以降の投与量は変更していないので、今回は原疾患進行に伴う腰、腹部周囲の筋力低下によるものであると考える。治験薬との因果関係はないと判断した。
[redacted], [redacted], 女性	001	眼障害 / 白内障 / 白内障	[redacted] / 550 - 89 / 638		重篤 / 3	軽度 / 関連なし	継続 / その他 (レーザー)	回復		加齢に伴うもの

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 8[redacted], 女性	005	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） / 胆管癌 / 総胆管癌	[redacted] / 418 - 50 / 467		重篤 / 1	高度 / 関連なし	中止 / 薬剤処置 (ペンタジン,ロピオン,デュロテップMTパッチ,オプソ), その他 (酸素療法)	死亡 (総胆管癌)		被験者の状態を考慮し、病理組織検査は実施していないが、臨床的には総胆管癌と考えられる。また 投与開始437日*CTにおいてリンパ節転移や十二指腸狭窄が認められることより、既に末期癌の状況であり、発現は数年前（治験開始前）と考えるのが妥当である。よって治験薬との関連なしと判断する。 投与開始418日* ～の悪心、嘔気、嘔吐及びT-Bil、AST、ALT、γGTP、Al-P、LDH、BUNの異常変動は、本事象の随伴症状である。反応性高血圧、胸水貯留も随伴症状として認めた。本事象発現および全身状態が芳しくなく、本治験の中止が妥当と判断した。
[redacted], 7[redacted], 女性	026	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 慢性呼吸不全急性増悪	[redacted] / 691 - 1 / 691		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡終了) /	死亡 (慢性呼吸不全急性増悪)	該当	原疾患の進行に伴う呼吸不全のため急変した。治験薬との因果関係はない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4 重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続期間(日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の進行に伴う死亡	コメント
[redacted], 7[redacted], 男性	007	感染症および寄生虫症 / 気管支肺炎 / 気管支肺炎	[redacted] / 384 - 24 / 407		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (メプチン吸入液0.01%,ロセフィン静注用,ロルフェナミン錠60mg,メロペン点滴用,クラビット細粒10%) , その他 (酸素療法)	回復		原疾患進行に伴い、誤嚥、喀痰の喀出困難のため、併発した肺炎であり因果関係はないと判断した。
	008	感染症および寄生虫症 / 気管支肺炎 / 気管支肺炎	[redacted] / 419 - 13 / 431		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (モダシン静注用) , その他 (酸素療法)	回復		原疾患の進行に伴い、誤嚥や喀痰喀出困難となり生じた肺炎であり、因果関係はないと判断した。
[redacted], 6[redacted], 女性	013	感染症および寄生虫症 / ウイルス性胃腸炎 / ウイルス性胃腸炎	[redacted] / 1170 3 - [redacted] / 1172		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ヒシナルク3号)	回復		治験薬投与から3年以上経過した後の発症である 治験薬を継続して投与しているが、その後も再発はない 以上の理由により治験薬との因果関係はない。
[redacted], 5[redacted], 女性	016	感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 急性気管支炎	[redacted] / 1004 41 - [redacted] / 1044		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ゾシン静注用2.25g,クラリスドライシロップ10%) , その他 (酸素投与)	回復		本事象は原疾患の進行に伴う痰排出困難により発現したものであり、本治験薬との因果関係はない。投与開始日*1004WBC上昇あり

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 男性	002	神経系障害 / 頭痛 / 頭痛	[redacted] / 316 - 32 / 347		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ボルタレン坐薬25mg,ロキソニン錠60mg,ムコスタ錠100mg)	回復		頭部打撲をきっかけに頭痛が出現し、いったんおさまっていたものの再び悪化したため入院した。消炎鎮痛剤による対症療法を行い、症状は安定した。治験薬投与継続中も安定しており、本事象と治験薬との因果関係は否定的である。
	006	傷害、中毒および処置合併症 / 硬膜下血腫 / 左慢性硬膜下血腫	[redacted] / 358 - 32 / 389		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 /	回復		頭部打撲により発現した事象であり、本事象と治験薬との因果関係はない。
	012	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎	[redacted] / 791 - 17 / 807		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ファーストシン静注1gバッグS,ジスロマック錠250mg,カロナール錠300mg)	回復		治験薬投与期間中、抗生物質等の治療により上記事象が回復している事から、治験薬との因果関係はない。
[redacted], [redacted], 女性	033	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 1014 3 - [redacted] / 1016		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行に伴うものである。
[redacted], [redacted], 男性	007	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 424 - 1 / 424		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行に伴うもので治験薬との因果関係はなし。

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], [redacted], 女性	009	皮膚および皮下組織障害 / 過剰肉芽組織 / 気管切開部肉芽	[redacted] / 515 - 762 / 1276		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (リザベン細粒10%) , その他 (肉芽除去術酸素吸入)	軽快		気管切開部の肉芽は、カニューレの刺激によるものと考えられるため本事象と治験薬との因果関係はない。762試験にて継続フォローを行う。
[redacted], [redacted], 女性	014	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 370 - 26 / 395		重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (PL顆粒［1g/包］, ケフラールカプセル250mg,メジコン錠15mg,ポピヨドンガーグル7%,ビソルボン錠4mg,ホクナリンテープ1mg,ユナシンSキット静注用3g,ビソルボン注4mg) , その他 (酸素療法)	回復		原疾患の進行に伴う嚥下機能低下によるものであり、治験薬との因果関係はない。
[redacted], [redacted], 男性	014	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 860 - 1 / 860		重篤 / 1	高度 / 関連なし	その他 (死亡完了) /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるものと考え、治験薬との因果関係を認めない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
[redacted], 7[redacted], 女性	001	眼障害 / 白内障 / 白内障	[redacted] / 11 - 462 / 462	452	重篤 / 3	中等度 / 関連なし	継続 / その他 (白内障手術)	回復		本事象発現時（投与開始11日*）では手術適応の症状はなかったが、症状が進行し投与開始387日*に入院による手術が必要と判断。加齢に伴うもので、治験薬との因果関係はない。
	014	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 479 - 2 / 480		重篤 / 1	高度 / 関連なし	投与終了後 / その他 (酸素療法)	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行に伴う呼吸機能低下によるもので、因果関係を認めない。
[redacted], 7[redacted], 女性	001	肝胆道系障害 / 自己免疫性肝炎 / 自己免疫性肝炎	[redacted] / 106 - 33 / 138		重篤 / 3	高度 / 関連なし	休薬 / 薬剤処置 (アスコルビン酸注射液,ビタメジン静注用,プレドニン錠)	軽快		作用機序から関連あるとは考えられない。治験薬投与継続中でも肝機能改善しているため治験薬との因果関係はないと考えるVISIT4、5イベント発生時の総ビリルビン AST ALT γGPT AL-P LDHは自己免疫性肝炎による異常変動である。762試験でフォローする。自己免疫肝炎が発症したとき原因を特定できなかったため一時すべての薬剤を休薬としたため。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
治療期登録例

投与群：プラセボ群

症例ID 年齢（歳）[1], 性別	CRF AE No.	MedDRA 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) / 有害事象名(CRF記載)	発現日 / 発現までの日数 – 転帰日または 転帰確認日 / 転帰までの日数	持続 期間 (日)	重篤性 / 重篤度分類	重症度 / 因果関係	治験薬の処置 / 治験薬以外の処置	転帰	原疾患の 進行に伴う 死亡	コメント
	003	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 170 - 94 / 263		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ユナシンS静注用, プロジフ静注液, アスコルビン酸注射液,ビタメジン静注用,シプロキサン注,モダシン静注用)	未回復		原病の進行によりきたした合併症であり関連はなし。762試験でフォローする
[redacted], 6[redacted], 男性	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全	[redacted] / 917 - 1 / 917		重篤 / 1	高度 / 関連なし	投与終了後 /	死亡 (呼吸不全)	該当	原疾患の進行における呼吸不全であり、治験薬との因果関係はない
[redacted], 6[redacted], 女性	013	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 685 - 11 / 695		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (ユナシン-S静注用1.5g) , その他 (酸素療法)	回復		原疾患の進行に伴う嚥下障害から、誤嚥性肺炎をきたしたと考えられる。薬理効果からも治験薬との因果関係は否定できる。
[redacted], 6[redacted], 男性	021	傷害、中毒および処置合併症 / 外傷性頭蓋内出血 / 外傷性脳出血	[redacted] / 882 - 160 / 1041		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 /	回復		薬理作用から出血をきたすとは考えられない
[redacted], 5[redacted], 男性	002	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	[redacted] / 135 - 45 / 179		重篤 / 3	高度 / 関連なし	継続 / 薬剤処置 (メロペン) , その他 (酸素療法)	回復		原疾患の進行による嚥下障害から誤嚥をきたしたため、発症した事象であり、治験薬との因果関係はない。院内検査（投与開始135日* WBC17.6 CRP8.98）

*新薬承認情報提供時に置き換え