# 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<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 003 | 感染症および寄生虫症 / 敗血症性ショック / 敗血症性ショック | [redacted] / 135 - 45 / 179 | | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (メロペン,カコージンD), 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、敗血症になったと考えるため、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） |
| | 008 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 313 - 11 / 323 | | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ムコソルバン錠, ムコダイン錠,ユナシン-S静注用), その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行による誤嚥で発症した事象であり、治験薬との因果関係はない。院内検査値の投与開始313日*（WBC13600、CRP3.39）投与開始319日*（CRP0.61） |
| | 011 | 肝胆道系障害 / 急性胆嚢炎 / 急性胆嚢炎 | [redacted] / 480 - 19 / 498 | | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (メロペン,セフメタゾン), その他 (酸素療法) | 回復 | | 感染による症状であり、治験薬の投与を継続したが症状が回復したため、治験薬との因果関係はない。 |
| | 012 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 505 - 19 / 523 | | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシン-S静注用), 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る。薬理効果からも治験薬との因果関係は否定できる。 |

*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<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 003 | 神経系障害 / くも膜下出血 / 外傷性くも膜下出血 | [redacted] / 153 - 31 / 183 | | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 投与終了後 / | 回復 | | 飲酒によるふらつきと、原疾患による上肢機能低下から体位不安定となり転倒したことが原因であり、治験薬との関連なし。尚転倒と頭部打撲外傷性硬膜下血腫は、治験薬投与終了後の事象でありAEには該当しない |
| [redacted], [redacted], 男性 | 006 | 耳および迷路障害 / 頭位性回転性めまい / 良性発作性頭位めまい症 | [redacted] / 289 - 9 / 297 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (プリンペラン注射液10mg,メイロン静注8.4%,セファドール錠25mg) | 回復 | | 治験薬投与継続しても処置にて症状回復、以降再発もなく治験薬との因果関係は関連なしと判断する。嘔吐を認めた。 |
| | 007 | 心臓障害 / 狭心症 / 狭心症発作 | [redacted] / 293 - 4 / 296 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ニトロペン舌下錠0.3mg) | 回復 | | 狭心症を合併しており、治験薬投与前にも同症状を認めたことがあること、治験薬投与継続して症状増悪もないことから治験薬との因果関係は関連なしと判断する。 |

# 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<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], [redacted], 男性 | 021 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 731 - 41 / 771 | | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ボルタレンサポ12.5mg,メロペン点滴用バイアル0.5g,PL顆粒1g,ユナシンS静注用1.5g,ユナシン静注用1.5g) | 回復 | | 原疾患の進行に伴うものであり因果関係なしWBC上昇を伴う |
| [redacted], [redacted], 女性 | 012 | 腎および尿路障害 / 尿管結石 / 左尿管結石症 | [redacted] / 770 - 5 / 774 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ケニセフ静注用, ウロカルン錠,コスパノン錠), その他 (体外衝撃波結石破砕術) | 回復 | | 治験薬投与中に発現しているが、治験薬の薬理作用を考慮すると本事象を誘発するとは考え難く、偶発的な事象であると考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| [redacted], [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] / 453 - 7 / 459 | | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | 中止 / 薬剤処置 (塩酸モルヒネ注射液10mg（1ml/A）,アタラックスP,リントン注0.5%,ロピオン静注), その他 (非侵襲的陽圧換気療法 酸素療法) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 原病の進行によりCO2ナルコーシスを生じ、患者は人工呼吸器装着を希望しなかったため、死亡に至った。 |

# 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<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 002 | 傷害、中毒および処置合併症 / 上腕骨骨折 / 右上腕骨近位端骨折 | [redacted] / 157 - 68 / 224 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | 原疾患の進行に伴う筋力低下により転倒して起きた事象であるため治験薬との因果関係はないと判断する。ギプスによる保存的治療にて回復。 |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 010 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 443 - 1 / 443 | | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡終了) / その他 (酸素投与) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 原疾患による呼吸筋障害が原因と考えられ、治験薬との因果関係はないと考える。 |
| [redacted], 7[redacted], 男性 | 021 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / ALSによる呼吸不全 | [redacted] / 326 - 1 / 326 | | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡による完了) / その他 (酸素吸入) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | ALS進行で呼吸筋力が低下したことに起因する事象であり治験薬との因果関係なし。 |
| [redacted], 5[redacted], 女性 | 051 | 代謝および栄養障害 / 低ナトリウム血症 / 低ナトリウム血症 | [redacted] / 1115 - [redacted] / 1174 | 60 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (テルモ生食,KN1号輸液,塩化ナトリウム) | 回復 | | 原疾患に付随する栄養摂取不良であるため治験薬との因果関係はない。院内検査値（投与開始1174日*）Na133mEq/l。 |

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

重篤度分類: 1 = 死に至るもの, 2 = 生命を脅かすもの, 3 = 入院又は入院期間の延長が必要となるもの, 4 = 永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの, 5 = 先天異常を来たすもの, 6 = その他の医学的に重要な状態

MedDRA Version 16.1

*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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 5[redacted], 女性 | 006 | 感染症および寄生虫症 / 尿路感染 / 尿路感染 | [redacted] / 949 - / 1008 | 60 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (セフメタゾン静注用,クラビット細粒10%) | 回復 | | 偶発的に生じた事象であるが治験薬投与開始から2年半が経過しており、治験薬との因果関係なしと判断する。 |
| | 014 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 1025 - [redacted] / 1064 | 40 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ファーストシン静注用) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行により痰喀出が低下したことにより発生した事象と考えられ、治験薬との因果関係なし |
| [redacted], 4[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] / 28 - / 50 | 23 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ムコソルバンL,クラビット) | 回復 | | 偶発的に起きた事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| | 003 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 上気道の炎症 / 上気道炎 | [redacted] / 117 - / 127 | 11 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (クラビット) | 回復 | | 偶発的に起きた事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| | 009 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 162 - / 162 | 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], 6[redacted], 男性 | 001 | 耳および迷路障害 / 頭位性回転性めまい / 良性発作性頭位性眩暈 | [redacted] / 26 - / 36 | 11 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | 偶発的に起きた事象であり治験薬を継続するも無処置で回復していることから、治験薬との因果関係はないと判断した |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 右, 女性 | 008 | 腎および尿路障害 / 非感染性膀胱炎 / 慢性膀胱炎 | [redacted] / 722 - / 733 | 12 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (フルマリンキット静注用,アドナ注,トランサミン注5%,フロモックス100mg) | 回復 | | 治験薬休薬後約1ヵ月経過しており、薬物動態的に治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| | 015 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 796 - / 797 | 2 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (チエナム点滴静注用キット) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 「無気肺」（No.016）により発現した事象であり治験薬との因果関係なしと判断した。 |
| | 016 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 無気肺 / 無気肺 | [redacted] / 796 - / 797 | 2 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | 休薬 / | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 原疾患の進行により換気量が十分でないために生じた事象であり治験薬との因果関係はなしと判断した。 |
| | 017 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 797 - / 797 | 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 | 原疾患の進行により生じた事象であり、治験薬との因果関係なしと判断する。 |
| [redacted], 右, 女性 | 007 | 感染症および寄生虫症 / インフルエンザ / インフルエンザA | [redacted] / 284 - / 290 | 7 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (タミフルカプセル75) | 回復 | | 季節柄生じた事象と考えられることから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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 002 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 嚥下性肺炎 | [redacted] / 135 - 7 / 141 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (タイペラシリン) | 回復 | | 原病の嚥下障害による感染症であるため因果関係なしと考えられる。 |
| | 003 | 代謝および栄養障害 / 脱水 / 脱水症 | [redacted] / 135 - 7 / 141 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (フィジオ35) | 回復 | | 嚥下困難による水分摂取低下によると考えられる。 |
| | 008 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 上気道の炎症 / 上気道炎 | [redacted] / 181 - 42 / 222 | | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (アベロックス, フィニバックス, ビソルボン), その他 (クーリング) | 回復 | | 原病による排痰困難による偶発的感染症であるため因果関係なしと考えられる。投与開始181日* 上気道炎による発熱あり。08.1.4 BT上昇のため抗生剤投与開始。投与開始222日* 本事象回復し退院 |
| | 014 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 236 - 35 / 270 | | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (フィニバックス, アベロックス) | 回復 | | 原病による排痰困難による感染症であるため又治験薬投与開始日との時間的関連により因果関係なしと考えられる。762試験でfollow up。投与開始270日* 体温、症状落着き退院となる。本事象回復と判断しfollow up終了 |
| [redacted], 6[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] / 292 - 5 / 296 | | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | 継続 / その他 (BiPAP、O2) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | ALSの呼吸筋麻痺により生じたもの、治験薬との関連なし |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 4[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] / 1177 - [redacted] / 1177 | 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もので治験薬との因果関係はなし |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 013 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 978 - 995 | 18 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (フロモックス錠, スルバシリン,生食) | 回復 | | ALS進行による呼吸機能低下により生じた事象であり投与継続するも回復しており、因果関係なし |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 002 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 296 - 296 | 1 | 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 | 原疾患の悪化による |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 012 | 臨床検査 / 血中ブドウ糖減少 / 血糖値の低下 | [redacted] / 590 - 590 | 1 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (大塚糖液20%) | 回復 | | 原疾患の進行により、嚥下困難であるため、十分な栄養を摂取できない状態であったこと、さらに、食前に、アマリール、ベイスンを服用後、嚥下障害のため、すみやかに食事をとることができなかったことが原因と考えられ、因果関係は、「関連なし」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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 001 | 傷害、中毒および処置合併症 / 損傷 / 頭部外傷 | [redacted] / 68 - / 89 | 22 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ポビヨドン液,セフゾンカプセル,ゲルナート軟膏0.1%) | 回復 | | 原疾患進行による転倒のため |
| | 033 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 1133 - [redacted] / 1133 | 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 | 原因疾患（ALS）進行による。 |
| [redacted], [redacted], 男性 | 002 | 傷害、中毒および処置合併症 / 体内異物 / 気道内異物 | [redacted] / 176 - / 177 | 2 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | ALS進行による誤嚥で生じた事象であり、治験薬との因果関係はない。 |
| | 009 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 534 - / 550 | 17 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / その他 (酸素吸入) | 死亡 (呼吸不全) | 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 |
| [redacted], [redacted], 男性 | 008 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 1118 - [redacted] / 1118 | 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 | 原疾患進行による呼吸不全 |

# 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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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], 右, 女性 | 027 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 高炭酸ガス血症 / CO2ナルコーシス | [redacted] / 1231 - [redacted] / 1231 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / | 死亡 (CO2ナルコーシス) | 該当 | ALSに起因する呼吸不全による。 |
| [redacted], 右, 女性 | 007 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 391 - 400 | 10 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 投与終了後 / 薬剤処置 (セフメタゾン静注用1g) | 軽快 | | 投与開始380日* に気管切開施行しており、痰も多く、肺炎を起こしやすい状態にあった。本事例との因果関係はないものと考える。投与開始400日* のX線所見は、投与開始392日* 、投与開始396日* の所見と比べ改善している。右下肺に白い陰影はやや薄く残っているが、ALSの病態を考えると痰の貯留は今後も継続するため完全回復は見込めないと思われる。また、CRPは軽度高値を示しているもピーク時に比べかなり低下しており、白血球数は正常に戻っている。以上のことから、投与開始400日* をもって軽快とし、これ以上の追跡調査は不要と判断する 投与開始391日* 夜から発熱 投与開始392日* X線所見、血液検査（CRP↑、白血球数↑）より肺炎と診断。 |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 4[redacted], 男性 | 011 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 254 - 261 | 8 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシンSキット静注用) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 患者は原疾患により誤嚥を生じやすい状態だが、誤嚥と断定できないため肺炎とした。VB12が感染を引き起こすことは考え難く、治験薬との因果関係はないと考える |
| | 017 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 386 - 391 | 6 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ゾシン静注用4.5) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患による誤嚥および気管切開術など複数の要因が原因で、治験薬との因果関係はない。誤嚥のみと断定できないため、事象名は肺炎とした |
| [redacted], 5[redacted], 男性 | 005 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 125 - 134 | 10 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 投与終了後 / 薬剤処置 (注射用マキシピーム1g,ユナシン-Sキット静注用3g) | 回復 | | 原疾患による易感染性に加え、全身麻酔による気管内挿管下で胃瘻造設を施行したことによる影響を否定できない。治験薬最終投与から1ヶ月弱経過しており、因果関係はなしと判断する。 |
| [redacted], 7[redacted], 女性 | 007 | 胃腸障害 / 下痢 / 下痢 | [redacted] / 123 - 148 | 26 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ロペミンカプセル1mg,トランコロン錠7.5mg,ビオフェルミン) , その他 (栄養剤変更) | 回復 | | 感染性の下痢と思われる。治験薬投与開始時期からの時間的関係からも治験薬との因果関係はない。脱水症状を伴う。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 026 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 急性呼吸不全 / 慢性呼吸不全の急性増悪 | [redacted] / 389 - 389 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / その他 (酸素療法) | 死亡 (慢性呼吸不全の急性増悪) | 該当 | 原疾患による呼吸筋麻痺が進行し呼吸不全にて死亡したものであり、治験薬とは関係ない |
| [redacted], 6[redacted], 女性 | 001 | 腎および尿路障害 / 尿路結石 / 尿路結石 | [redacted] / 104 - 127 | 24 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | ビタミンB12の薬理作用から尿路結石の形成は考え難く、治験薬との因果関係はなし |
| [redacted], 7[redacted], 男性 | 003 | 代謝および栄養障害 / 糖尿病 / 糖尿病悪化 | [redacted] / 135 - 172 | 38 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (オイグルコン錠2.5mg,アクトス錠15,ヒューマリンN注,ヒューマカートN注（キット）) | 回復 | | 合併症である糖尿病のコントロール不良および生活習慣によるものであり、因果関係はなし |
| [redacted], S[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] / 163 - 180 | 18 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (PL顆粒,アズノールうがい液,アミグランド,ダーゼン,フロモックス,ペントシリン,ムコサール) | 回復 | | 原疾患の進行により誤嚥をきたし肺炎に至った可能性が高く、治験薬との因果関係はないと考えられる。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 006 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 470 - 481 | 12 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (ロセフィン) | 回復 | | 偶発的なものであり治験薬との因果関係はなしと考える。 |
| | 011 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 521 - 572 | 52 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (ロセフィン,ゲンタシン,メロペン,パシル,カルベニン,パンスポリン) | 回復 | | 投与開始 521日*より発熱あり、投与開始 526日*当院受診後帰宅。その後他院へ入院。抗生剤による治療開始。投与開始 572日*抗生剤による治療終了。偶発的なもののため治験薬との因果関係はなしと考える。 |
| [redacted], 4[redacted], 男性 | 005 | 心臓障害 / 心室細動 / 心室細動 | [redacted] / 140 - 140 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ドパラルミン注100mg,注射用ソルメルコート40,ボスミン注1mg,メイロン静注7%) | 死亡 (心室細動) | 該当 | 呼吸不全は原疾患の進行によるものと思われる。不整脈に関しては本剤の薬物動態を考慮すると治験薬との因果関係はないと思われる。 |
| [redacted], 4[redacted], 男性 | 009 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 94 - 97 | 4 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ピシリバクタ静注1.5g) | 回復 | | 原疾患の進行に伴う嚥下障害によるものであり、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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 011 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 1152 - [redacted] / 1159 | 8 | 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,オーグメンチン配合錠250RS) | 回復 | | 食物の誤嚥から発症したものと考えられるため、因果関係はなしと判断。 |
| [redacted], [redacted], 男性 | 006 | 肝胆道系障害 / 胆管結石 / 総胆管結石 | [redacted] / 789 / 831 | 43 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (スルペラゾン静注用) | 回復 | | 本事象は食事の影響等が考えられると共に、治験薬投与開始から2年経過しており、時間的経過からも、治験薬との因果関係はないと考える。 |
| [redacted], [redacted], 男性 | 011 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 436 / 446 | 11 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (スルバシリン注1.5g,ラクテック注,ソルデム3A500ml,ビーフリード点滴静注用（1000ml）,ビーフリード点滴静注用（500ml）, その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行に伴う誤嚥に起因する事象と考えられることから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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 5[redacted], 男性 | 018 | 傷害、中毒および処置合併症 / 裂傷 / 右前腕切創 | [redacted] / 499 - / 1301 | 803 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (イソジン液), その他 (縫合) | 後遺症 (しびれ) | | 原疾患の進行による筋力低下のために転倒し、生じた事象と考え、治験薬との因果関係はなしと判断。後遺症のしびれは762試験でフォロー予定 |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 003 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 151 - / 164 | 14 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (モダシン,ビソルボン,ムコフィリン,クラリシッド錠), その他 (酸素療法) | 回復 | | 偶発的な感染による投与開始 152 日*院内検査で白血球増多を認めた。 |
| | 004 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 市中肺炎 | [redacted] / 341 - / 354 | 14 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (アンヒバ坐薬,メロペン,ムコフィリン,モダシン,クラビット錠), その他 (酸素療法) | 回復 | | 偶発的な感染による投与開始 342 日*院内検査で白血球増多を認めた |
| | 007 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 510 - / 520 | 11 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (モダシン,ユナシンS3gキット,クラビット錠), その他 (酸素療法) | 回復 | | 偶発的な感染による |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 011 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 642 - / 701 | 60 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシンS,アンヒバ坐薬,ムコダイン細粒,ビソルボン注,ムコフィリン,クラビット細粒10%,ビソルボン) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 偶発的な感染による |
| | 012 | 胃腸障害 / 十二指腸潰瘍 / 十二指腸潰瘍 | [redacted] / 654 - / 701 | 48 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ガモファーD錠20mg,ムコスタ顆粒20%200mg,タケプロンOD錠,オメプラール注20) | 回復 | | ストレスによる |
| | 016 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 728 - / 752 | 25 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシンS3gキット,ムコフィリン) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 偶発的な感染による |

# 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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 022 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 市中肺炎 | [redacted] / 1198<br>-[redacted] /<br>1209 | 12 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシンS) | 回復 | | 偶発的な感染による投与開始 1198日*院内検査、投与開始 1199日* Visit17にて白血球増多を認めた。 |
| [redacted], 女, 男性 | 002 | 胃腸障害 / 下部消化管出血 / 下部消化管出血 | [redacted] / 186 -<br>/ 197 | 12 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (アドナ注射用50mg,トランサミン注10%,ネリプロクト坐剤,アドナ25mg,トランサミン250mg,ファモチジン注射用20mg) | 回復 | | 治験薬の最終投与から時間的経過と薬理作用から、治験薬との因果関係はなし |
| [redacted], S, 女性 | 007 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 低酸素症 / 低酸素血症 | [redacted] / 257 -<br>/ 261 | 5 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | 原疾患の進行による呼吸困難等により生じたものであり因果関係はない |
| | 008 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 206 -<br>/ 246 | 41 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナスピン静注用1.5g,ピシリバクタ静注用1.5g) | 回復 | | 原疾患の悪化による誤嚥のため生じたものであり、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 2.7.4.7-4 重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
## 治療期登録例

投与群 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 009 | 胃腸障害 / 下痢 / 下痢 | [redacted] / 261 - 32 / 292 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (塩酸バンコマイシン散0.5g,フラジール内服錠250mg,ビオフェルミンR,ビオラクチス散,ミヤBM細粒) | 回復 | | 抗生剤使用により生じたものと考えられ、治験薬との因果関係はない |
| | 010 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 沈下性肺炎 | [redacted] / 265 - 19 / 283 | | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (クラビット細粒,クラリス錠200,カロナール錠200) | 回復 | | 原疾患の進行により臥床状態なり生じたものであり治験薬との因果関係はない |
| | 013 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 293 - 5 / 297 | | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 原疾患によるもの。治験薬との因果関係なし |
| [redacted], 6[redacted], 女性 | 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） / 乳癌 / 乳癌 | [redacted] / 407 - 55 / 461 | | 重篤 / 6 | 高度 / 関連なし | 中止 / その他 (乳房全摘術) | 未回復 | | 薬理学的な観点から、治験薬との因果関係はなしと判断した。再発の可能性もあるため「未回復」とするが、全摘術施行し、経過良好と報告を受けたため、今後は他院フォローとし、治験としてこれ以上の追跡は不要とする |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 有, 女性 | 009 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 315 - / 338 | 24 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (クラビット細粒10%) | 回復 | | レスパイト入院中に偶発的に合併したため入院を延長する必要があったが、因果関係はなし。SAEと考えられた。以前より喀痰困難、易感染状態であり入院中に発症したと思われる。関連はない |
| | 012 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 348 - / 366 | 19 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ピシリバクタ静注用) | 回復 | | 気切部からの吸引が不十分であり偶発的に合併したもので因果関係なし。 |
| | 013 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 368 - / 377 | 10 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (クラリスロマイシン錠200mg,クラビット細粒) | 回復 | | 気切部からの吸引が不十分であり偶発的に合併したもので因果関係なし |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 011 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 上気道の炎症 / 上気道炎 | [redacted] / 685 - 695 | 11 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ビソルボン錠4mg,ムコダイン錠250mg,クラリス錠200,ロキソニン錠60mg,SPトローチ0.25mg「明治」,クラビット錠500mg,リン酸コデイン散1%) | 回復 | | 偶発的なものであり、治験薬の作用等から判断して関連なし |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 005 | 感染症および寄生虫症 / 尿路感染 / 尿路感染症 | [redacted] / 194 - 215 | 22 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (パンスポリン静注用0.25g,ミノマイシン点滴静注用100mg) | 回復 | | 右尿管結石、右水腎症に由来する事象であり治験薬との関連はない |
| | 006 | 胃腸障害 / 出血性腸憩室 / 憩室出血 | [redacted] / 197 - 216 | 20 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ボラザG坐剤,アドナ注（静脈用）25mg,トランサミン注5%,赤血球濃厚液) | 回復 | | 治療のため他院入院し一旦治験薬中断していた。その後治験薬再開も当該事象の再発なく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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 6[redacted], 女性 | 015 | 傷害、中毒および処置合併症 / 大腿骨骨折 / 左大腿骨顆上骨折 | [redacted] / 1157 - [redacted] / 1260 | 104 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / その他 (ギブス固定) | 回復 | | 原疾患の進行による筋力低下のため転倒したことによって生じたもので治験薬との因果関係はない |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 025 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸困難 / 誤嚥による呼吸困難感 | [redacted] / 731 - / 732 | 2 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | リルテックの錠剤が服用の際、ひっかかったことによるもので治験薬との因果関係はない。 |
| | 045 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸困難 / 呼吸困難感 | [redacted] / 1164 - [redacted] / 1164 | 1 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | 原疾患の進行に伴い呼吸機能が低下し生じたもので因果関係はなし。 |
| | 047 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 1191 - [redacted] / 1207 | 17 | 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用) , その他 (O2療法) | 回復 | | 原疾患進行に伴う嚥下機能低下により生じたもので因果関係はなし。他院にて投与開始日* 1191 投与開始1193日* 投与開始1194日*にてWBC高値を認めた。 |
| [redacted], S[redacted], 男性 | 013 | 感染症および寄生虫症 / 尿路感染 / 尿路感染症 | [redacted] / 291 - / 304 | 14 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (スルペラゾンキット1g) | 回復 | | ALS進行により摂食量が低下し感染症に罹患しやすい状態であったことから生じたもの。治験薬との関連なし |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 016 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 無気肺 / 無気肺 | [redacted] / 491 - 535 | 45 | 重篤 / 2 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ビソルボン吸入液0.2%, メプチン吸入液0.01%,ネオフィリン注,ソル・コーテフ,ビソルボン注射液) | 未回復 | | ALS進行に伴ない、不顕性唾液誤嚥がおきることに加え、筋力低下から換気不全となって両下肺・背側から、痰（気道分泌物）の喀出が困難となって発症する。ALSに必発の症状であり、治験薬と関連は無い 投与開始日*535死亡により、follow終了。 |
| | 018 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 492 - 503 | 12 | 重篤 / 2 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ビソルボン吸入液0.2%,メプチン吸入液0.01%,ソル・コーテフ,ネオフィリン注,ビソルボン注射液,ユナシン-S静注用), その他 (酸素吸入) | 回復 | | ALSの球症状で嚥下機能低下により唾液の不顕性誤嚥に伴なって発症 治験薬との関連なし |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | [redacted] / 535 - / 535 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / その他 (酸素療法) | 死亡 (慢性呼吸不全急性増悪) | 該当 | 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], 6[redacted], 女性 | 013 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 閉塞性気道障害 / 気道閉塞 | [redacted] / 378 - / 378 | 1 | 重篤 / 2,3 | 高度 / 関連なし | 継続 / その他 (痰の吸引 酸素吸入) | 回復 | | ALS進行に伴う、喀痰喀出困難によるものであり、治験薬との関連なし。 |
| [redacted], 5[redacted], 男性 | 001 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 51 - / 60 | 10 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ヘパルス,ノイロトロピン注射液3.6単位,ソルデム3AG輸液,フロモックス錠,ロキソニン錠,ボルタレンサポ,ロセフィン静注用1g,ビソルボン注4mg) | 回復 | | 偶発的なもので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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 5[redacted], 男性 | 006 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 270 - / 287 | 18 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (フルマリン静注用1g,ロセフィン1g静注用,ダラシンS600静注用,ビソルボン注4mg,ユナシンS静注用1.5g,ユナシン錠), その他 (酸素吸入) | 回復 | | 原疾患の進行に伴って生じた細菌性呼吸器感染症である。治験薬継続しても回復したので、治験薬とは関連しないと考える。 |
| [redacted], 6[redacted], 男性 | 008 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 221 - / 235 | 15 | 重篤 / 6 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシンS,クラビット,ボルタレン坐薬) | 回復 | | 原疾患の進行による嚥下力の低下による事象と考える。 |
| | 009 | 腎および尿路障害 / 尿閉 / 尿閉 | [redacted] / 226 - / 239 | 14 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ダイアモックス), その他 (尿道カテーテル) | 未回復 | | 抗コリン剤であるアーテン服用が誘因となった事象である。腰・腹部周囲の筋力低下も関与している可能性もある。本事象は未回復のため762試験でフォローしていく。 |

# 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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 / 重症肺炎 | [redacted] / 47 - / 60 | 14 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (シプロキサン注, ファーストシン, エラスポール,カルベニン,ソル・メドロール注,ベニロン- I 注［献血］,クラフォラン,PL) , その他 (挿管による人工呼吸器装着 BiPAP装着、酸素療法、IVH) | 回復 | | 肺炎球菌による重症肺炎で、偶発的な感染症であり、治験薬との因果関係はないと判断した。呼吸不全は本事象の随伴症状である。 |
| [redacted], 7[redacted], 男性 | 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 | [redacted] / 126 - / 126 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡終了) / | 死亡 (慢性呼吸不全の急性増悪) | 該当 | 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。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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, 女性 | 020 | 腎および尿路障害 / 腎機能障害 / 腎機能低下 | [redacted] / 758 - 764 / 764 | 7 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ソリタ-T1号輸液500ml,ラシックス注20mg,大塚生食注（500ml）) | 回復 | | 投与開始* 758日 院内検査にて、BUN48.3、Cre1.24、投与開始* 760日 院内検査にて、K5.32と高値を認めたため異常変動と判断。投与開始* 764日 院内検査にて、回復を確認。原疾患の進行に伴い、胃瘻からの注入によって栄養補給を行なっているが、被験者意思により水分の注入を拒否されていた。次第に脱水傾向が強くなり、尿量が減少した結果、腎機能低下をきたしている。よって、治験薬との因果関係は、関連なしと判断する。 |
| [redacted], 60, 男性 | 006 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 363 - 483 / 483 | 121 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | 本事象は原疾患の進行にともなう喀痰排出困難により発現したものである。本治験薬との因果関係はない。 |
| [redacted], 60, 男性 | 001 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 急性気管支炎 | [redacted] / 168 - 185 / 185 | 18 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (ゾシン静注用) | 回復 | | ALSの進行に併う痰排出困難および胃ろう造設による二次的な、せきこみによる痰排出の困難さが加わり、急性気管支炎をおこしたと考えられるので。全身状態悪化のため休薬した |

*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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 009 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 急性気管支炎 | [redacted] / 199 - 219 | 21 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ゾシン静注用) | 回復 | | ALSの進行に伴う痰排出困難によるもの。Visit5の白血球数上昇は当該事象によるものである |
| | 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 | [redacted] / 165 - 253 | 89 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / その他 (酸素療法) | 死亡 (慢性呼吸不全) | 該当 | ALSの進行に伴う呼吸不全であるため、治験薬と関連なし |
| [redacted], [redacted], 男性 | 001 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 215 - 282 | 68 | 重篤 / 1,3 | 高度 / 関連なし | 投与終了後 / 薬剤処置 (ユナシンS, マキシピーム,メロペン,ペントシリン,シプロキサン,ゾシン,フィニバックス) | 死亡 (肺炎) | 該当 | 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 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
## 治療期登録例

投与群：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], [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） / 食道癌 / 食道癌 | [redacted] / 228 - / 423 | 196 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | 中止 / 薬剤処置 (ナウゼリン坐剤, プリンペラン注射液) | 死亡 (食道癌) | | 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。 |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], [redacted], 男性 | 002 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 134 - 47 / 180 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (PL顆粒,メジコン錠15mg,ビソルボン錠4mg,ネオフィリン注250mg,ペントシリン静注用1gバッグ,ファーストシン静注1gバッグS,クリダマシン注600mg,メロペン点滴用キット0.5g,ボルタレンサポ12.5mg,シプロキサン注300mg,クラビット細粒100mg/g) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 細菌感染により生じた事象であり、治験薬投与中に回復しているため治験薬との因果関係はない。 |
| | 016 | 代謝および栄養障害 / 脱水 / 脱水 | [redacted] / 434 - 10 / 443 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ラクテック注500ml,ソルデム3A500ml) | 回復 | | 水分摂取量低下及び発汗による脱水であり、治験薬との因果関係はない。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 018 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 518 - 24 / 541 | | 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,メロペン点滴用キット0.5g,クリダマシン注600mg) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 細菌感染により生じた事象であり、治験薬投与中に回復しているため、治験薬との因果関係はない。 |
| [redacted], [redacted], 女性 | 007 | 腎および尿路障害 / 尿路結石 / 尿路結石 | [redacted] / 403 - 9 / 411 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / | 回復 | | 治験薬投与中も再発は認められない為、治験薬との因果関係はなし。院内検査[投与開始日*] 405 WBC（12100）は、本事象によるものである。 |
| [redacted], [redacted], 女性 | 009 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 541 - 2 / 542 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行による嚥下機能低下による痰排出困難が原因であり、治験薬との因果関係はない。 |
| | 010 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 574 - 1 / 574 | | 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 2.7.4.7-4 重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
## 治療期登録例

投与群：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 才, 男性 | 025 | 心臓障害 / 心筋梗塞 / 心筋梗塞 | [redacted] / 1020 - [redacted] / 1271 | 252 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ニトロール錠5mg,プラビックス錠75mg,メインテート錠2.5,ローコール錠20mg,シグマート注) | 軽快 | | 以前挿入したステントが閉塞したことから、今回の事象は長期間留置されているステントによるものと考えられ、治験薬との因果関係はない。低電位（四肢誘導（V17、院内検査 投与開始 1262日* ）、胸部誘導（V15、V17））は本事象に付随するもの762試験にて、継続フォローを行う。 |
| [redacted], 才, 男性 | 012 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 359 - / 360 | 2 | 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], 才, 男性 | 005 | 神経系障害 / 認知障害 / 認知機能障害 | [redacted] / 81 - / 390 | 310 | 重篤 / 6 | 高度 / 関連なし | 継続 / | 未回復 | | ALSの経過中に認知機能障害が出現し、ALSDに至ったものであり、原疾患の進行による事象と考えられる為、治験薬との因果関係はないと判断する。事象発現後経過観察としていたが、症状悪化により有効性評価に影響を及ぼすと判断し、 投与開始 369日 * に治験中止とした。 |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 029 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 386 - 5 / 390 | | 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あり、治験薬との因果関係はない。 |
| [redacted], 4[redacted], 男性 | 016 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 572 - 39 / 610 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ユナシンSキット静注用3g,モダシン静注用1g,クリダマシン注600mg) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行に伴う嚥下機能低下の影響と考え、治験薬との因果関係を認めない。 |
| | 018 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 615 - 5 / 619 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行に伴う嚥下機能低下の影響と考え、治験薬との因果関係を認めない。 |
| | 021 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 635 - 32 / 666 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (クラビット細粒, ユナシンSキット静注用3g,ファーストシン静注用1g バッグS) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 原疾患の進行に伴う嚥下機能低下の影響と考え、治験薬との因果関係を認めない。安全性を考慮し、投与開始* 638日 夜～投与開始639日* 朝薬剤中止。院内検査WBC 投与開始649日* 21900 投与開始651日* 14600 投与開始654日* 12000 投与開始661日* 32200 |

*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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 017 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 817 - 827 | 11 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (メチロン,塩化リゾチーム,カロナール,パンスポリン,水溶性プレドニン,ユナシン-S) | 回復 | | 投与開始日* 817 発熱 投与開始日* 818 他院入院 投与開始日* 819 排痰のため気管内挿管 投与開始日* 826 気管切開 投与開始日* 827 胸部CTにて回復確認 ALSによる排痰困難で無気肺を来たし肺炎発症。また治験薬の薬効及び時間的推移から考えても治験薬との因果関係なし |
| [redacted], [redacted], 女性 | 010 | 肝胆道系障害 / 肝機能異常 / 肝機能障害 | [redacted] / 193 - 417 | 225 | 重篤 / 3 | 軽度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (強力ネオミノファーゲンシー,グリチロン), その他 (併用薬No57、68、73、75中止) | 回復 | | 治験薬の薬効から考えて本事例との因果関係はないと考える。本事象によりGOT、γGPT（V5、V6、V7）↑、GPT（V5V6）↑治験薬の投与開始日から100日経過しており、時間的推移から考えても本事例との因果関係はないものと考える。ツインライン中止後肝キノウは徐々に回復したため、ツインラインによる副作用の影響と考えられる。 |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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], 5[redacted], 男性 | 004 | 感染症および寄生虫症 / 肺炎 / 肺炎 | [redacted] / 318 - / 330 | 13 | 重篤 / 1,3 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ボルタレンサポ25mg, ビーフリード, ヴィーンF,ダラシンS600mg,プロジフ静注液2.5ml200mg,メチロン注射液,メロペン点滴用キット0.5g,ビソルボン吸入液,カルベニン点滴用0.5g,アレベール吸入液) | 死亡 (肺炎) | 該当 | 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], 6[redacted], 女性 | 007 | 感染症および寄生虫症 / 尿路感染 / 尿路感染症 | [redacted] / 361 - / 410 | 50 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ゾシン静注用4.5) | 回復 | | 細菌感染による影響であり、治験薬投与開始時期と有害事象発現時期の時間的関係を考慮すると、治験薬との関連はなしと考える。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 009 | 代謝および栄養障害 / 電解質失調 / 電解質異常 | [redacted] / 364 - / 490 | 127 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ソルアセトF輸液, ソルデム3A輸液500ml,ソルデム3A輸液,塩化ナトリウム,グルコンサンK細粒4mEq/g) | 回復 | | 投与開始 364日*院内採血の血清ナトリウム値（126）より有害事象とし、投与開始 378日*の結果Na（135）より改善とする。本事象は飲水過多のためである。しかしその後再度血清Na、K、Clの低下がみられ、最終的に 投与開始日* 490 の院内検査で回復した。（Visit7、8、18） |
| | 012 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 487 - / 498 | 12 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 投与終了後 / 薬剤処置 (ユナシンS静注用1.5g) | 回復 | | 気管内挿管に伴うものであり因果関係なし。 |
| [redacted], 4[redacted], 男性 | 016 | 傷害、中毒および処置合併症 / 頚椎骨折 / 環椎骨折 | [redacted] / 445 - / 504 | 60 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ロキソニン錠) | 回復 | | 原疾患進行による転倒によって生じた事象であり、因果関係はなしと判断した。 |
| | 027 | 胃腸障害 / 腸の軸捻転 / S状結腸捻転 | [redacted] / 910 - / 935 | 26 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ツムラ大建中湯エキス顆粒（2.5g/包）) | 回復 | | 原疾患の進行により、便秘気味であったことや、治験薬の投与開始から、2年以上経過していることから、原疾患の症状進行により生じた事象であると考え、因果関係は、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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 7[redacted], 男性 | 014 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 1038 - [redacted] / 1056 | 19 | 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によって生じた事象であり、治験薬との因果関係はない |
| | 015 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 1065 - [redacted] / 1065 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (ボスミン注1mg) , 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不全であり治験薬との因果関係はない |
| [redacted], 4[redacted], 女性 | 011 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 呼吸不全 / 呼吸不全 | [redacted] / 610 - / 610 | 1 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / その他 (NPPV) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 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], S[redacted], 男性 | 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 | [redacted] / 87 - / 90 | 4 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡にて完了) / 薬剤処置 (ザルソロイチンS注,ノイロトロピン注射液3.6単位,ソル・メドロール500,ボルタレンサポ25mg,アタラックス-P注射液（25mg/mL）) , その他 (酸素吸入) | 死亡 (呼吸不全) | | 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 2.7.4.7-4 重篤な有害事象の一覧（国内761試験）
## 治療期登録例

投与群 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 007 | 神経系障害 / くも膜下出血 / 外傷性くも膜下出血 | [redacted] / 163 - 14 / 176 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (アドナ注100mg, トランサミン注10%,アンヒバ坐剤小児用200mg,アレビアチン注250mg, グリセオール注300ml) | 未回復 | | 転倒に伴うものであり治験薬と関連なし。被験者死亡により未回復で終了。なお死因はAENo13の影響である。症状が安定するまで休薬とした。 |
| | 008 | 神経系障害 / 脳出血 / 外傷性脳内出血 | [redacted] / 163 - 14 / 176 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (アドナ注100mg, トランサミン注10%,アンヒバ坐剤小児用200mg,アレビアチン注250mg, グリセオール注300ml) | 未回復 | | 転倒に伴うものであり治験薬と関連なし。被験者死亡により未回復で終了。なお死因はAENo13の影響である。症状が安定するまで休薬とした。 |
| | 009 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 気胸 / 右気胸 | [redacted] / 163 - 5 / 167 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / その他 (胸腔ドレナージ) | 回復 | | 転倒に伴うものであり治験薬とは関連なし。症状が安定するまで休薬とした。 |
| | 010 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 血胸 / 左血胸 | [redacted] / 163 - 5 / 167 | | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / その他 (胸腔ドレナージ) | 回復 | | 転倒に伴うものであり治験薬と関連なし。症状が安定するまで休薬とした。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 011 | 傷害、中毒および処置合併症 / 頚椎骨折 / 頚椎椎弓骨折 | [redacted] / 163 - 176 | 14 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / 薬剤処置 (ペンタジン注射液15,ロピオン静注50mg,アタラックス-P注射液25mg) , その他 (頚椎カラー) | 未回復 | | 転倒に伴うものであり治験薬と関連なし。被験者死亡により未回復で終了。なお死因はAENo13の影響である。症状が安定するまで休薬とした。 |
| | 012 | 筋骨格系および結合組織障害 / 椎間板突出 / 頚椎ヘルニア | [redacted] / 163 - 176 | 14 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 休薬 / その他 (頚椎カラー) | 未回復 | | 転倒に伴うものであり治験薬と関連なし。被験者死亡により未回復で終了。なお死因はAENo13の影響である。症状が安定するまで休薬とした。 |
| | 013 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 | [redacted] / 166 - 176 | 11 | 重篤 / 1 | 高度 / 関連なし | その他 (死亡完了) / 薬剤処置 (アンヒバ坐剤小児用200mg,マキシピーム注射用1g,ダラシンS注射液300mg) , その他 (酸素吸入) | 死亡 (呼吸不全) | 該当 | 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。 |

# 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：25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 6[redacted], 女性 | 006 | 耳および迷路障害 / 頭位性回転性めまい / 良性発作性頭位めまい症 | [redacted] / 783 - / 828 | 46 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (プリンペラン注射液10mg,メイロン静注8.4%（20ml管）,アタラックス-P注射液（25mg/ml）,メリスロン錠6mg,セファドール錠25mg) | 回復 | | 治験薬投与継続しても症状消失しているため、治験薬との因果関係は関連なし |
| | 013 | 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] / 1218 - [redacted] / 1284 | 67 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ハイペン錠200mg) , その他 (コルセット装着) | 軽快 | | 原疾患の進行に伴い立位でのバランス保持が困難となり転倒したことが原因であり治験薬との関連なし |
| [redacted], 4[redacted], 女性 | 017 | 傷害、中毒および処置合併症 / 上腕骨骨折 / 左上腕骨近位端骨折 | [redacted] / 621 - / 690 | 70 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ロキソプロフェン錠60mg「EMEC」) , その他 (バストバンド三角布) | 回復 | | 原疾患による筋力低下のため転倒（AENo.14）したことが原因と考え治験薬との因果関係はないと判断 |

# 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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続期間(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>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 | 003 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 175 - [redacted] / 187 | 13 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (クラビット錠250mg,エンピナース・P錠18000,ムコダイン錠250mg,カロナール錠200,セロニード静注用1g,スルバシリン静注用1.5g,ピソルボン吸入液0.2%,ベネトリン吸入液0.5%) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 治験薬の薬理作用から本事象が起こることは考え難く、季節的影響が原因であると考え治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| | 011 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 391 - [redacted] / 397 | 7 | 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%,ムコダイン錠500mg,フロモックス錠100mg,セロニード静注用1g) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 治験薬の薬理作用から本事象が起こるとは考え難く、治験薬との因果関係はないと考える。<br>投与開始391日* 院内検査にてWBC10900/μlと異常変動を認めた |

*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 : 25mg群

| 症例ID<br>年齢（歳）[1], 性別 | CRF<br>AE No. | MedDRA 器官別大分類(SOC) /<br>基本語(PT) /<br>有害事象名(CRF記載) | 発現日 /<br>発現までの日数<br>–<br>転帰日または<br>転帰確認日 /<br>転帰までの日数 | 持続<br>期間<br>(日) | 重篤性 /<br>重篤度分類 | 重症度 /<br>因果関係 | 治験薬の処置 /<br>治験薬以外の処置 | 転帰 | 原疾患の<br>進行に伴う<br>死亡 | コメント |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 012 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 438 - 447 | 10 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ベネトリン吸入液0.5%,ビソルボン吸入液0.2%) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 治験薬の薬理作用から本事象が起こるとは考え難く、治験薬との因果関係はないと考える。 |
| | 015 | 感染症および寄生虫症 / 気管支炎 / 気管支炎 | [redacted] / 589 - 592 | 4 | 重篤 / 3 | 中等度 / 関連なし | 継続 / 薬剤処置 (ビソルボン吸入液0.2%,ベネトリン吸入液0.5%,スルバシリン静注用1.5g,ネオフィリン注250mg) , その他 (酸素療法) | 回復 | | 治験薬の薬理作用から本事象が起こるとは考え難く、治験薬との因果関係はないと考える。 |
| | 018 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 気胸 / 右肺気胸 | [redacted] / 599 - 607 | 9 | 重篤 / 3 | 高度 / 関連なし | 投与終了後 / その他 (胸腔ドレナージ、酸素療法) | 回復 | | 治験薬の薬理作用から本事象が起こるとは考え難く、右肺のブラが破裂したことが原因であるため、治験薬との因果関係はないと判断した。 |