付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 7[redacted], 女性, Placebo群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | - |
| 合併症(MedDRA基本語) | 便秘, 不眠症 |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | インフルエンザHAワクチン, オメプラゾールナトリウム, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物, スボレキサント, セフメタゾールナトリウム, リルゾール, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 下剤, 浣腸剤, 経腸成分栄養剤（2－2） |
| 併用療法 | 胃瘻, 在宅酸素療法, 上下肢リハビリテーション, 嚥下リハビリ |
| 治験薬投与期間 | Placebo投与: 1日* ～ 109日* , 継続期: 120日* ～ 284日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | 尿中蛋白陽性, 尿路感染, 背部痛, 肺炎, 浮動性めまい |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 肺炎 / 肺炎 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (治療期開始からの日数: 285, E0302 50mg投与開始からの日数: 166) ～ [redacted] (13) |
| 重篤分類 | 入院又は入院期間の延長が必要となるもの |
| 重症度 | 重度 |
| 併用薬・併用療法（発現日までに使用された薬剤・併用療法） | インフルエンザHAワクチン, オメプラゾールナトリウム, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物, スボレキサント, セフメタゾールナトリウム, リルゾール, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 胃瘻, 下剤, 浣腸剤, 経腸成分栄養剤（2－2）, 在宅酸素療法, 上下肢リハビリテーション, 嚥下リハビリ |
| 転帰（確認日） | 回復（ 297日* ） |
| 治験薬の処置 | 中止（治験薬投与中止日: 292日* ） |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | アンピシリンナトリウム・スルバクタムナト, ノルアドレナリン, ヒドロキシジン塩酸塩, ビソプロロール, フロセミド, ベラパミル塩酸塩, メロペネム水和物, ロキソプロフェンナトリウム水和物 |
| 因果関係（治験担当医師判定） | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 原疾患の進行によるもの |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 5[redacted], 男性, 50mg群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | - |
| 合併症(MedDRA基本語) | 椎間板突出, 脂質異常症, 高血圧, 不眠症, うつ病, 肥厚性鼻炎 |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | L－カルボシステイン, アミトリプチリン塩酸塩, アルプラゾラム, アンピシリンナトリウム・スルバクタムナト, アンブロキソール塩酸塩, インフルエンザHAワクチン, エスゾピクロン, ジクロフェナクナトリウム, ジフルコルトロン吉草酸エステル, スボレキサント, ゾピクロン, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配, ナファゾリン硝酸塩, ニフェジピン, ビソプロロールフマル酸塩, フルニトラゼパム, ブチルスコポラミン臭化物, プレガバリン, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン, ペチジン塩酸塩, ポビドンヨード, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, ランソプラゾール, リドカイン, リドカイン塩酸塩, リルゾール, レバミピド, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 経腸成分栄養剤（9－2）, 酸化マグネシウム, 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性, 肺炎球菌ワクチン |
| 併用療法 | レーザー治療, 胃瘻, 言語療法, 上下肢リハビリテーション, 非侵襲的陽圧換気療法, 鍼治療 |
| 治験薬投与期間 | 1日* ～ 617日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | 歯周炎, 心電図QT延長, 窒息, 洞性頻脈, 発疹 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 窒息 / 窒息 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (620) ～ |
| 重篤分類 | 死に至るもの |
| 重症度 | 重度 |
| 併用薬・併用療法（発現日までに使用された薬剤・併用療法） | L－カルボシステイン, アミトリプチリン塩酸塩, アルプラゾラム, アンピシリンナトリウム・スルバクタムナト, アンブロキソール塩酸塩, インフルエンザHAワクチン, エスゾピクロン, ジクロフェナクナトリウム, ジフルコルトロン吉草酸エステル, スボレキサント, ゾピクロン, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配, ナファゾリン硝酸塩, ニフェジピン, ビソプロロールフマル酸塩, フルニトラゼパム, ブチルスコポラミン臭化物, プレガバリン, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン, ペチジン塩酸塩, ポビドンヨード, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, ランソプラゾール, リドカイン, リドカイン塩酸塩, リルゾール, レーザー治療, レバミピド, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 胃瘻, 経腸成分栄養剤（9－2）, 言語療法, 酸化マグネシウム, 上下肢リハビリテーション, 沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性, 肺炎球菌ワクチン, 非侵襲的陽圧換気療法, 鍼治療 |
| 転帰（確認日） | 死亡（ 620日* ） |
| 治験薬の処置 | 中止（治験薬投与中止日： 620日* ） |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | - |
| 因果関係（治験担当医師判定） | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 原疾患の進行によるもの |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 7[redacted], 男性, Placebo群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | 前腕骨折 |
| 合併症(MedDRA基本語) | 脊柱管狭窄症, 皮膚乾燥 |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | アセトアミノフェン, インフルエンザワクチン, グリセリン, ケトコナゾール, ジクロフェナクナトリウム, ジフェンヒドラミン, ゾルピデム酒石酸塩, ツロブテロール, ヒドロコルチゾン酪酸エステル, ピコスルファートナトリウム水和物, フェルビナク, フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム, フルチカゾンフランカルボン酸エステル, フロモキセフナトリウム, ヘパリン類似物質, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エス, ボノプラザンフマル酸塩, リルゾール, リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12, ルビプロストン, ルリコナゾール, ロラゼパム, 下剤, 浣腸剤, 経腸成分栄養剤（2－2）, 経腸成分栄養剤（9－2）, 酸化マグネシウム, 白色ワセリン |
| 併用療法 | PEG, 作業療法, 酸素療法, 理学療法 |
| 治験薬投与期間 | Placebo投与: 1日* ～ 110日* , 継続期: 113日* ～ 432日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | びらん性胃炎, アレルギー性鼻炎, 脂漏性皮膚炎, 湿疹, 足部白癬, 転倒, 肺炎, 皮膚擦過傷 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 肺炎 / 肺炎 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (治療期開始からの日数: 454, E0302 50mg投与開始からの日数: 342) ～ |
| 重篤分類 | 死に至るもの |
| 重症度 | 中等度 |
| 併用薬・併用療法（発現日までに使用された薬剤・併用療法） | PEG, アセトアミノフェン, アンピシリンナトリウム・スルバクタムナト, インフルエンザワクチン, エスゾピクロン, グリセリン, ケトコナゾール, ジクロフェナクナトリウム, ジフェンヒドラミン, ゾルピデム酒石酸塩, ツロブテロール, ヒドロコルチゾン酪酸エステル, ピコスルファートナトリウム水和物, フェルビナク, フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム, フルチカゾンフランカルボン酸エステル, フロモキセフナトリウム, ヘパリンナトリウム, ヘパリン類似物質, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エス, ボノプラザンフマル酸塩, モルヒネ塩酸塩水和物, リルゾール, リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12, ルビプロストン, ルリコナゾール, ロラゼパム, 下剤, 浣腸剤, 経腸成分栄養剤（2－2）, 経腸成分栄養剤（9－2）, 作業療法, 酸化マグネシウム, 酸素療法, 白色ワセリン, 理学療法 |
| 転帰（確認日） | 死亡（ 456日* ） |
| 治験薬の処置 | 投与終了後（治験薬投与終了日: 432日* ） |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | レボフロキサシン水和物 |
| 因果関係（治験担当医師判定） | 関連なし |
| 治験薬との因果関係 判定理由 | 治験薬は終了しており原疾患による嚥下障害の進行があったため |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 7[redacted], 男性, Placebo群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | - |
| 合併症(MedDRA基本語) | 脂質異常症, 高血圧, 耐糖能障害, 胃食道逆流性疾患, 肝機能異常, 胆嚢ポリープ |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | Ｌ－カルボシステイン, アセトアミノフェン, アンピシリンナトリウム・スルバクタムナト, エソメプラゾールマグネシウム水和物, エダラボン, オメプラゾールナトリウム, クラリスロマイシン, チペピジンヒベンズ酸塩, ポビドンヨード, ランソプラゾール, リン酸チアミンジスルフィド・Ｂ６・Ｂ１２, リン酸水素ナトリウム水和物・リン酸二水素, ロキソプロフェンナトリウム水和物, ロスバスタチンカルシウム, 経腸成分栄養剤（２－２）, 酪酸菌製剤 |
| 併用療法 | 間歇的陽圧呼吸法, 経管栄養法, 言語療法, 作業療法, 酸素吸入, 理学療法 |
| 治験薬投与期間 | Placebo投与: 1日* ～ 103日* , 継続期: 106日* ～ 166日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加, 下痢, 誤嚥性肺炎, 上気道の炎症, 体重減少, 蛋白尿, 低リン酸血症, 洞性不整脈, 変形性関節症 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (治療期開始からの日数: 137, E0302 50mg投与開始からの日数: 32) ～ [redacted] (30) |
| 重篤分類 | 入院又は入院期間の延長が必要となるもの |
| 重症度 | 中等度 |
| 併用薬・併用療法（発現日までに使用された薬剤・併用療法） | Ｌ－カルボシステイン, アセトアミノフェン, エソメプラゾールマグネシウム水和物, エダラボン, クラリスロマイシン, チペピジンヒベンズ酸塩, ポビドンヨード, ロスバスタチンカルシウム, 間歇的陽圧呼吸法, 経腸成分栄養剤（２－２）, 言語療法, 作業療法, 酸素吸入, 理学療法 |
| 転帰（確認日） | 回復（ 166日* ） |
| 治験薬の処置 | 継続 |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | アンピシリンナトリウム・スルバクタムナト, リン酸水素ナトリウム水和物・リン酸二水素, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 酪酸菌製剤 |
| 因果関係（治験担当医師判定） | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 原疾患の悪化によるもの |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 6[redacted], 女性, 50mg群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | - |
| 合併症(MedDRA基本語) | 関節リウマチ, 高脂血症, 不眠症 |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | その他のたん白アミノ酸製剤, アセトアミノフェン, アルギン酸ナトリウム, エドキサバントシル酸塩水和物, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物, クエチアピンフマル酸塩, クエン酸第一鉄ナトリウム, グリセリン, ケトプロフェン, ジフルプレドナート, ジメチコン, スボレキサント, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配, ナルデメジントシル酸塩, パンテチン, ビラスチン, ピコスルファートナトリウム水和物, フェルビナク, フルスルチアミン, ヘパリン類似物質, メトトレキサート, モルヒネ塩酸塩水和物, ランソプラゾール, リドカイン, リルゾール, レボカルニチン, 経腸成分栄養剤（9－2）, 酸化マグネシウム, 柴胡桂枝乾姜湯, 酢酸亜鉛水和物, 白色ワセリン, 葉酸 |
| 併用療法 | 胃ろう, 言語療法, 作業療法, 酸素療法, 理学療法, 膀胱留置カテーテル |
| 治験薬投与期間 | 1日* ～ 485日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | 胃腸出血, 汗疹, 頚腕症候群, 呼吸不全, 四肢静脈血栓症, 皮脂欠乏症, 貧血, 便秘 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 呼吸不全 / 呼吸不全 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (487) ～ |
| 重篤分類 | 死に至るもの, 生命を脅かすもの |
| 重症度 | 重度 |
| 併用薬・併用療法（発現日までに使用された薬剤・併用療法） | その他のたん白アミノ酸製剤, アセトアミノフェン, アルギン酸ナトリウム, エドキサバントシル酸塩水和物, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物, クエチアピンフマル酸塩, クエン酸第一鉄ナトリウム, グリセリン, ケトプロフェン, ジフルプレドナート, ジメチコン, スボレキサント, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配, ナルデメジントシル酸塩, パンテチン, ビラスチン, ピコスルファートナトリウム水和物, フェルビナク, フルスルチアミン, ヘパリン類似物質, メトトレキサート, モルヒネ塩酸塩水和物, ランソプラゾール, リドカイン, リルゾール, レボカルニチン, 胃ろう, 経腸成分栄養剤（9－2）, 言語療法, 作業療法, 酸化マグネシウム, 酸素療法, 柴胡桂枝乾姜湯, 酢酸亜鉛水和物, 白色ワセリン, 葉酸, 理学療法, 膀胱留置カテーテル |
| 転帰（確認日） | 死亡（ 487日* ） |
| 治験薬の処置 | その他（治験薬投与終了日： 485日* ） |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | - |
| 因果関係（治験担当医師判定） | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 原疾患に起因する |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 5[redacted], 男性, 50mg群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | - |
| 合併症(MedDRA基本語) | 高血圧 |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | L－カルボシステイン, その他の滋養強壮薬, アセトアミノフェン, アドレナリン, アムロジピンベシル酸塩, アンブロキソール塩酸塩, インフルエンザワクチン, ウイルスワクチン類, エダラボン, カンデサルタン シレキセチル, ケトプロフェン, セファゾリンナトリウム, センノシド, ダントロレンナトリウム水和物, ニフェジピン, ペンタゾシン, レバミピド, ロキソプロフェンナトリウム水和物, ロピバカイン塩酸塩水和物, 酸化マグネシウム |
| 併用療法 | 訪問リハビリ(全身・週1回) |
| 治験薬投与期間 | 1日* ～ 936日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | 下顎腫瘤, 感覚異常性大腿神経痛, 関節炎, 局所反応, 挫傷, 上咽頭炎, 大腿骨骨折, 注射部位反応, 爪損傷, 転倒, 内出血, 尿中ブドウ糖陽性, 皮膚擦過傷, 便秘 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 大腿骨骨折 / 大腿骨骨折 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (723) ～ [redacted] (50) |
| 重篤分類 | 入院又は入院期間の延長が必要となるもの |
| 重症度 | 中等度 |
| 併用薬・併用療法(発現日までに使用された薬剤・併用療法) | その他の滋養強壮薬, アンブロキソール塩酸塩, インフルエンザワクチン, エダラボン, カンデサルタン シレキセチル, センノシド, ニフェジピン, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 酸化マグネシウム, 訪問リハビリ(全身・週1回) |
| 転帰(確認日) | 回復( 772日* ) |
| 治験薬の処置 | 継続 |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | アセトアミノフェン, アドレナリン, ケトプロフェン, セファゾリンナトリウム, ペンタゾシン, レバミピド, ロピバカイン塩酸塩水和物 |
| 因果関係(治験担当医師判定) | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 原病に伴う筋力低下に関連した事象であるため |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 6[redacted], 男性, Placebo群 |
| 既往歴(MedDRA基本語) | - |
| 合併症(MedDRA基本語) | 高血圧, アレルギー性鼻炎, 喘息, 胃食道逆流性疾患, 齲歯, 便秘, アレルギー性結膜炎 |
| 併用薬(医薬品名データファイル) | Lーカルボシステイン, dークロルフェニラミンマレイン酸塩, その他の下剤, 浣腸剤, アセトアミノフェン, アムロジピンベシル酸塩, アモキシシリン水和物, イオヘキソール, インフルエンザHAワクチン, エダラボン, オロパタジン塩酸塩, クラリスロマイシン, グリセリン, チオトロピウム臭化物水和物, ツロブテロール, ネオスチグミンメチル硫酸塩・無機塩類配合, パンテチン, ビサコジル, ビフィズス菌製剤(4), ビフィズス菌製剤(5), ピコスルファートナトリウム水和物, フェキソフェナジン塩酸塩, フルオロメトロン, フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモ, ヘパリンナトリウム, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, ラベプラゾールナトリウム, ランソプラゾール, リドカイン, リルゾール, ルビプロストン, 塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン, 下剤, 浣腸剤, 酸化マグネシウム, 大建中湯, 酪酸菌製剤 |
| 併用療法 | CVポート挿入術, リハビリ(右上肢、両下肢)(毎日), リハビリ(両上肢・両下肢)(週2回程度), 発声訓練(週2回程度), 歩行訓練(毎日), 嚥下リハビリ(週2回程度) |
| 治験薬投与期間 | Placebo投与: 1日* ～ 109日*, 継続期: 113日* ～ 211日* |
| 本試験中に発現した有害事象(MedDRA基本語) | イレウス, 呼吸不全, 副鼻腔炎 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | イレウス / イレウス |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (治療期開始からの日数: 159, E0302 50mg投与開始からの日数: 47) ～ [redacted] (8) |
| 重篤分類 | 入院又は入院期間の延長が必要となるもの |
| 重症度 | 中等度 |
| 併用薬・併用療法(発現日までに使用された薬剤・併用療法) | CVポート挿入術, Lーカルボシステイン, dークロルフェニラミンマレイン酸塩, その他の下剤, 浣腸剤, アセトアミノフェン, アムロジピンベシル酸塩, アモキシシリン水和物, イオヘキソール, インフルエンザHAワクチン, エダラボン, オロパタジン塩酸塩, クラリスロマイシン, グリセリン, チオトロピウム臭化物水和物, ツロブテロール, ネオスチグミンメチル硫酸塩・無機塩類配合, パンテチン, ビサコジル, ビフィズス菌製剤(4), ビフィズス菌製剤(5), ピコスルファートナトリウム水和物, フェキソフェナジン塩酸塩, フルオロメトロン, フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモ, ヘパリンナトリウム, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, ラベプラゾールナトリウム, ランソプラゾール, リドカイン, リハビリ(右上肢、両下肢)(毎日), リハビリ(両上肢・両下肢)(週2回程度), リルゾール, ルビプロストン, 塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン, 下剤, 浣腸剤, 酸化マグネシウム, 大建中湯, 発声訓練(週2回程度), 歩行訓練(毎日), 酪酸菌製剤, 嚥下リハビリ(週2回程度) |
| 転帰(確認日) | 回復( 166日* ) |
| 治験薬の処置 | その他(治験薬投与終了日: 211日* ) |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | クラリスロマイシン |
| 因果関係(治験担当医師判定) | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 合併症として便秘症があり、また、横行結腸癌手術(stage Ⅰ で根治と判断している)の既往もあるため、これらの合併症、既往症との関連が疑われ、治験薬との因果関係はないと判断している。 |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 6[redacted], 男性, Placebo群 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | イレウス / イレウス |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (治療期開始からの日数: 213, E0302 50mg投与開始からの日数: 101) ～ |
| 重篤分類 | 入院又は入院期間の延長が必要となるもの |
| 重症度 | 重度 |
| 併用薬・併用療法(発現日までに使用された薬剤・併用療法) | CVポート挿入術, Ｌ－カルボシステイン, ｄ－クロルフェニラミンマレイン酸塩, その他の下剤, 浣腸剤, アセトアミノフェン, アムロジピンベシル酸塩, アモキシシリン水和物, イオヘキソール, インフルエンザHAワクチン, エダラボン, オロパタジン塩酸塩, クラリスロマイシン, グリセリン, チオトロピウム臭化物水和物, ツロブテロール, ネオスチグミンメチル硫酸塩・無機塩類配合, パンテチン, ビサコジル, ビフィズス菌製剤(4), ビフィズス菌製剤(5), ピコスルファートナトリウム水和物, フェキソフェナジン塩酸塩, フルオロメトロン, フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモ, ヘパリンナトリウム, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, ラベプラゾールナトリウム, ランソプラゾール, リドカイン, リハビリ(右上肢、両下肢)(毎日), リハビリ(両上肢・両下肢)(週2回程度), リルゾール, ルビプロストン, 塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン, 下剤, 浣腸剤, 酸化マグネシウム, 大建中湯, 発声訓練(週2回程度), 歩行訓練(毎日), 酪酸菌製剤, 嚥下リハビリ(週2回程度) |
| 転帰(確認日) | 不変( 225日* ) |
| 治験薬の処置 | 中止(治験薬投与中止日: 211日* ) |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | クラリスロマイシン |
| 因果関係(治験担当医師判定) | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | 合併症として便秘症があり、横行結腸癌手術(stage Ⅰ で根治と判断している)の既往、また、投与開始159日に* イレウスの有害事象を発症した経過がある。これらの合併症、既往症との関連が疑われるため、治験薬との因果関係はないと判断。 |

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.4.7-11 重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述（国内763試験）

| 項目 | 詳細情報 |
|---|---|
| 治験計画書番号 | E0302-TOK-763 |
| 症例ID | [redacted] |
| 年齢, 性別, 投与群 | 6[redacted], 男性, Placebo群 |
| 重篤な有害事象名(CRF記載 / MedDRA基本語) | 呼吸不全 / 呼吸不全 |
| 発現時期 | 継続期 |
| 発現日(発現までの日数) - 消失日(発現日数) | [redacted] (治療期開始からの日数: 225, E0302 50mg投与開始からの日数: 113) ～ |
| 重篤分類 | 死に至るもの |
| 重症度 | 重度 |
| 併用薬・併用療法(発現日までに使用された薬剤・併用療法) | CVポート挿入術, Lーカルボシステイン, dークロルフェニラミンマレイン酸塩, その他の下剤, 浣腸剤, アセトアミノフェン, アムロジピンベシル酸塩, アモキシシリン水和物, イオヘキソール, インフルエンザHAワクチン, エダラボン, オロパタジン塩酸塩, クラリスロマイシン, グリセリン, チオトロピウム臭化物水和物, ツロブテロール, ネオスチグミンメチル硫酸塩・無機塩類配合, パンテチン, ビサコジル, ビフィズス菌製剤(4), ビフィズス菌製剤(5), ピコスルファートナトリウム水和物, フェキソフェナジン塩酸塩, フルオロメトロン, フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモ, ヘパリンナトリウム, モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物, ラベプラゾールナトリウム, ランソプラゾール, リドカイン, リハビリ(右上肢、両下肢)(毎日), リハビリ(両上肢・両下肢)(週2回程度), リルゾール, ルビプロストン, 塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン, 下剤, 浣腸剤, 酸化マグネシウム, 大建中湯, 発声訓練(週2回程度), 歩行訓練(毎日), 酪酸菌製剤, 嚥下リハビリ(週2回程度) |
| 転帰(確認日) | 死亡( 225日* ) |
| 治験薬の処置 | 中止(治験薬投与中止日: 211日* ) |
| 有害事象発現後に行われた有害事象のための薬剤処置 | クラリスロマイシン |
| 因果関係(治験担当医師判定) | 関連なし |
| 治験薬との因果関係判定理由 | CO2ナルコーシスを伴う呼吸不全による死亡であり、原病の進行によるものと考えられるため |

*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.5 参考文献

Brinkmann JR, Andres P, Mendoza M, Sanjak M. Guidelines for the use and performance of quantitative outcome measures in ALS clinical trials. J Neurol Sci. 1997;147:97–111.

Brooks BR, Sanjak M, Ringel S, England J, Brinkmann J, Pestronk A, et al. ALS CNTF Treatment Study Phase I–II Study Group. The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1996;53:141–7.

Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):178-80.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). 2015

FDA. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2019

McElhiney M, Rabkin JG, Goetz R, Katz J, Miller RG, Forshew DA, et al. Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014 Sep;15(5-6):398-405.

Osaki T, Satoh M, Tanaka F, Tanno K, Takahashi Y, Nasu T, et al. The value of a cystatin C-based estimated glomerular filtration rate for cardiovascular assessment in a general Japanese population: results from the Iwata tohoku medical megabank project. J epidemiol. 2020;30(6):260-7.

Traxinger K, Kelly C, Johnson BA, Lyles RH, Glass JD. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of a clinic population, 1997-2011. Neurol Clin Pract. 2013;3(4):313–20.

Zoccolella S, Bendotti C, Beghi E, Logroscino G. Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1–2):140–7.

大橋靖雄，田代邦雄，糸山泰人，中野今治，祖父江元，中村重信，ほか. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂 ALS Functional Rating Scale の検討. 脳神経. 2001;53(4):346–55.

小田英世，大橋靖雄，田代邦雄，水野美邦，古和久幸，柳澤信夫. ALS 患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. 脳神経. 1996;48(11):999–1007.

桃井浩樹，進藤政臣，柳澤信夫，田邊等，水野美邦，高橋桂一. 本邦における筋萎縮性側索硬化症の病勢経過－厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班調査より－. 神経研究の進歩. 2004;48:133–44.

山口拓洋，大生定義，斎藤真梨，伊藤陽一，森若文雄，田代邦雄，ほか. ALS 特異的 QOL 尺度 ALSAQ-40 日本語版―その妥当性と臨床応用にむけて－. 脳神経. 2004;56(6):483–94.

# 目次

2.7.6 個々の試験のまとめ ....6
2.7.6.1 外国 001 試験（日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験） ....8
2.7.6.1.1 試験方法 ....8
2.7.6.1.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景 ....9
2.7.6.1.3 薬物動態の結果 ....10
2.7.6.1.4 安全性の結果 ....13
2.7.6.2 外国 002 試験（日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増反復投与試験） ....15
2.7.6.2.1 試験方法 ....15
2.7.6.2.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景 ....16
2.7.6.2.3 薬物動態の結果 ....16
2.7.6.2.4 安全性の結果 ....20
2.7.6.3 臨床研究：短期効果-1（ALS 患者の CMAP に対する高用量メコバラミンの効果） ....22
2.7.6.3.1 試験方法 ....22
2.7.6.3.2 被験者の内訳，被験者背景 ....22
2.7.6.3.3 有効性の結果 ....22
2.7.6.3.4 安全性の結果 ....23
2.7.6.4 臨床研究：短期効果-2（ALS 患者の筋力に対する高用量メコバラミンの効果） ....24
2.7.6.4.1 試験方法 ....24
2.7.6.4.2 被験者の内訳，被験者背景 ....24
2.7.6.4.3 有効性の結果 ....24
2.7.6.4.4 安全性の結果 ....24
2.7.6.5 臨床研究：長期効果（ALS 患者に対する高用量メコバラミンの効果） ....25
2.7.6.5.1 試験方法 ....25
2.7.6.5.2 被験者の内訳，解析対象 ....25
2.7.6.5.3 被験者背景 ....25
2.7.6.5.4 有効性の結果 ....25
2.7.6.5.5 安全性の結果 ....26
2.7.6.6 国内 761 試験（臨床第 2/3 相試験） ....27
2.7.6.6.1 試験方法 ....27
2.7.6.6.2 被験者の内訳 ....35
2.7.6.6.3 有効性及び安全性の解析対象 ....36
2.7.6.6.4 被験者背景 ....38
2.7.6.6.4.1 人口統計学的特性 ....38
2.7.6.6.4.2 疾患の特性 ....38
2.7.6.6.5 治験薬の投与期間 ....39
2.7.6.6.6 有効性の結果 ....40
2.7.6.6.6.1 イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（主要評価項目－主解析） ....40
2.7.6.6.6.2 イベント発生までの期間（主要評価項目－副次解析） ....41
2.7.6.6.6.3 ALSFRS-R（主要評価項目－副次解析） ....42
2.7.6.6.6.4 %FVC（副次評価項目） ....44
2.7.6.6.6.5 MMT（副次評価項目） ....45
2.7.6.6.6.6 握力検査（副次評価項目） ....46

2.7.6.6.6.7 Norris スケール（副次評価項目）.....47
2.7.6.6.6.8 ALSAQ-40（副次評価項目）.....47
2.7.6.6.6.9 睡眠中 $SpO_2$（副次評価項目）.....48
2.7.6.6.6.10 部分集団解析：イベント発生までの期間.....48
2.7.6.6.6.11 部分集団解析：最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量.....49
2.7.6.6.7 有効性（追加解析；ALS 発症から治験開始日までの期間に基づく層別解析）の結果.....51
2.7.6.6.7.1 イベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量に関する追加解析.....52
2.7.6.6.7.2 副次評価項目に関する追加解析.....57
2.7.6.6.8 安全性の結果.....58
2.7.6.6.8.1 有害事象.....58
2.7.6.6.8.2 発現時期別の有害事象.....66
2.7.6.6.8.3 被験者背景別の有害事象.....68
2.7.6.6.8.4 死亡.....70
2.7.6.6.8.5 その他の重篤な有害事象.....71
2.7.6.6.8.6 治験薬の投与中止に至った有害事象.....88
2.7.6.6.8.7 臨床検査値.....89
2.7.6.6.8.8 バイタルサイン.....91
2.7.6.6.8.9 心電図.....92
2.7.6.6.9 結論.....92
2.7.6.7 国内 762 試験（長期投与試験）.....93
2.7.6.7.1 試験方法.....93
2.7.6.7.2 被験者の内訳.....97
2.7.6.7.3 有効性及び安全性の解析対象.....98
2.7.6.7.4 被験者背景.....98
2.7.6.7.4.1 人口統計学的特性.....98
2.7.6.7.4.2 疾患の特性.....99
2.7.6.7.5 治験薬の投与期間.....101
2.7.6.7.6 有効性の結果.....101
2.7.6.7.6.1 生存期間.....101
2.7.6.7.6.2 イベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間.....102
2.7.6.7.6.3 ALSFRS-R.....103
2.7.6.7.6.4 %FVC.....106
2.7.6.7.7 安全性の結果.....106
2.7.6.7.7.1 有害事象.....106
2.7.6.7.7.2 被験者背景別の有害事象.....112
2.7.6.7.7.3 死亡.....113
2.7.6.7.7.4 重篤な有害事象.....114
2.7.6.7.7.5 治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象.....120
2.7.6.7.7.6 臨床検査値.....120
2.7.6.7.7.7 バイタルサイン.....120
2.7.6.7.7.8 心電図.....120
2.7.6.7.8 結論.....121
2.7.6.8 国内 763 試験（臨床第 3 相試験；医師主導治験）.....122

2.7.6.8.1 試験方法 ....122
2.7.6.8.2 被験者の内訳 ....130
2.7.6.8.2.1 治療期における被験者の内訳 ....130
2.7.6.8.2.2 全期間（治療期及び継続投与期）における被験者の内訳 ....130
2.7.6.8.3 有効性及び安全性の解析対象（治療期及び全期間） ....131
2.7.6.8.4 被験者背景（治療期） ....132
2.7.6.8.4.1 人口統計学的特性 ....132
2.7.6.8.4.2 疾患の特性 ....132
2.7.6.8.5 治験薬の投与期間 ....135
2.7.6.8.5.1 治療期における治験薬の投薬期間 ....135
2.7.6.8.5.2 全期間（治療期及び継続投与期）における治験薬の投薬期間 ....135
2.7.6.8.6 有効性の結果 ....136
2.7.6.8.6.1 ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量（主要評価項目－主解析及び副次解析） ....136
2.7.6.8.6.2 ALSFRS-R 合計点数の要約統計量（主要評価項目－副次解析） ....137
2.7.6.8.6.3 ALSFRS-R 球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の要約統計量（主要評価項目－補足的解析） ....139
2.7.6.8.6.4 ALSFRS-R 合計点数の推移（主要評価項目－全期間［治療期及び継続投与期］） ....139
2.7.6.8.6.5 イベント発生までの期間（副次評価項目－治療期並びに全期間［治療期及び継続投与期］） ....139
2.7.6.8.6.6 %FVC（副次評価項目－治療期） ....141
2.7.6.8.6.7 血中ホモシステイン濃度（副次評価項目－治療期） ....142
2.7.6.8.6.8 MMT 合計点数（副次評価項目－治療期） ....143
2.7.6.8.6.9 握力検査（副次評価項目－治療期） ....144
2.7.6.8.6.10 Norris スケール合計点数（副次評価項目－治療期） ....144
2.7.6.8.6.11 ALSAQ-40 合計点数（副次評価項目－治療期） ....145
2.7.6.8.6.12 部分集団解析：治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量 ....146
2.7.6.8.7 安全性の結果 ....148
2.7.6.8.7.1 有害事象 ....148
2.7.6.8.7.2 初発時期別の有害事象（全期間［治療期及び継続投与期］） ....155
2.7.6.8.7.3 被験者背景別の有害事象（治療期） ....157
2.7.6.8.7.4 死亡 ....160
2.7.6.8.7.5 その他の重篤な有害事象 ....160
2.7.6.8.7.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 ....161
2.7.6.8.7.7 自己投与例における有害事象（継続投与期） ....162
2.7.6.8.7.8 臨床検査値 ....166
2.7.6.8.7.9 バイタルサイン ....167
2.7.6.8.7.10 心電図 ....167
2.7.6.8.8 結論 ....167
2.7.6.9 付録 ....169

**個々の試験のまとめの略号一覧表**

| 略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| ADL | activities of daily living | 日常生活動作 |
| $A_{e\ (0\text{-}24h)}$ | amount of unchanged drug excreted in urine up to 24 hours | 投与時から 24 時間までの尿中未変化体総排泄量 |
| $A_{e(0\text{-}72h)}$ | amount of unchanged drug excreted in urine up to 72 hours | 投与時から 72 時間までの尿中未変化体総排泄量 |
| Al-P | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALS | amyotrophic lateral sclerosis | 筋萎縮性側索硬化症 |
| ALSAQ-40 | ALS assessment questionnaire-40 | |
| ALSFRS-R | ALS Functional Rating Scale-Revised | 日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0\text{-}24h)}$ | area under the concentration-time curve from zero time to 24 hours | 投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0\text{-}inf)}$ | area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time | 投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ | area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration | 投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| BUN | blood urea nitrogen | 尿素窒素 |
| CL/F | apparent total clearance following extravascular (e.g., oral) administration | みかけのクリアランス |
| $CL_R$ | renal clearance | 腎クリアランス |
| CMAP | compound muscle action potential | 複合筋活動電位 |
| $C_{max}$ | maximum observed concentration | 最高血漿中濃度 |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease | 慢性閉塞性肺疾患 |
| $C_{ss,av}$ | average steady-state concentration | 定常状態における平均血漿中濃度 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FVC | forced vital capacity | 努力性肺活量 |
| GOT | glutamic oxaloacetic transaminase | グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ |
| γ-GTP | γ-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| ID | identification | |
| IVH | intravenous hyperalimentation | 中心静脈栄養法 |
| $\lambda_z$ | terminal phase rate constant | 最終消失速度定数 |
| LS | least squares | 最小二乗 |

| 略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MMRM | mixed-effects model repeated measures | 混合効果モデルによる反復測定データ解析法 |
| MMT | manual muscle testing | 徒手筋力テスト |
| MRC | Medical Research Council | |
| PEG | percutaneous endoscopic gastrostomy | 経皮的内視鏡胃瘻造設術 |
| PPS | per protocol set | 治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| PTF | peak-trough fluctuation | ピーク-トラフ濃度変動 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| $R_t$ | time and concentration dependency accumulation ratio | 時間及び濃度に依存しない蓄積係数 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| $SpO_2$ | saturation of hemoglobin with oxygen using pulse oximetry | 動脈血酸素飽和度のパルスオキシメータ測定値 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| $t_{max}$ | time at which the highest drug concentration occurs | 最高血漿中濃度到達時間 |
| $t_{½}$ | terminal elimination phase half-life | 最終消失半減期 |
| $V_z/F$ | apparent volume of distribution at terminal phase | 最終消失相のみかけの分布容積 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6　臨床試験一覧表

| 試験の種類 | 試験実施計画書番号 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 試験薬，投与方法投与量，投与経路 | 被験者数 | 対象被験者 | 投与期間 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 外国第 1 相試験（参考資料） | E0302-E044-001 | 資料 5.3.3.1.1 | 安全性<br>薬物動態 | 単施設，無作為化，プラセボ対照，用量漸増，二重盲検試験 | 空腹下で，メコバラミン 25，50，75 mg 又はプラセボを単回筋肉内投与 | 48 例 | 日本人及び白人健康成人男女 | 単回 | 完了<br>完全な報告書 |
| 外国第 1 相試験（参考資料） | E0302-E044-002 | 資料 5.3.3.1.2 | 安全性<br>薬物動態 | 単施設，無作為化，プラセボ対照，用量漸増，二重盲検試験 | 空腹下で，メコバラミン 25，50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与 | 36 例 | 日本人及び白人健康成人男女 | 7 日間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 臨床研究：短期効果-1（参考資料） | | 資料 5.3.5.4.1<br>資料 5.3.5.4.2<br>資料 5.3.5.4.3 | 有効性<br>安全性 | 二重盲検試験 | メコバラミン 25 mg（25 mg/day 又は 360～610 μg/kg/day）又はメコバラミン 0.5 mg（0.5 mg/day 又は 7～13 μg/kg/day）を 14 日間筋肉内投与 | 24 例 | 孤発性 ALS | 14 日間 | 完了<br>文献 |
| 臨床研究：短期効果-2（参考資料） | | 資料 5.3.5.4.2<br>資料 5.3.5.4.3<br>資料 5.3.5.4.4 | 有効性<br>安全性 | 二重盲検試験 | メコバラミン 50 mg/day 又はメコバラミン 0.5 mg/day を 14 日間筋肉内投与 | 21 例 | 孤発性 ALS | 14 日間 | 完了<br>文献 |
| 臨床研究：長期効果（参考資料） | | 資料 5.3.5.4.2<br>資料 5.3.5.4.3 | 有効性<br>安全性 | 非無作為化，オープン，無治療対照試験 | 投与群ではメコバラミン 50 mg を週 2 回筋肉内投与 | 41 例 | 孤発性 ALS | 死亡又は呼吸器使用に至るまで | 完了<br>文献 |
| 国内第 2/3 相試験（評価資料） | E0302-J081-761 | 資料 5.3.5.1.1 | 有効性<br>安全性 | 多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間二重盲検比較試験 | メコバラミン 25 mg，50 mg 又はプラセボを週 2 回，182 週間筋肉内投与 | 373 例 | 孤発性 ALS 又は家族性 ALS | 182 週間 | 完了<br>完全な報告書 |
| 国内第 3 相試験（評価資料） | E0302-J081-762 | 資料 5.3.5.2.1<br>資料 5.3.5.2.2<br>資料 5.3.5.2.3<br>資料 5.3.5.2.4 | 安全性<br>有効性 | 多施設共同，オープン試験 | メコバラミン 50 mg を週 2 回筋肉内投与（ただし 25 mg への減量も可） | 149 例 | 孤発性 ALS 又は家族性 ALS | 医薬品製造販売承認時まで継続可能 | 完了<br>完全な報告書 |

表 2.7.6　臨床試験一覧表

| 試験の種類 | 試験実施計画書番号 | 試験報告書を添付した場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 試験薬，投与方法投与量，投与経路 | 被験者数 | 対象被験者 | 投与期間 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内第 3 相試験（評価資料） | E0302-TOK-763 | 資料 5.3.5.1.2<br>資料 5.3.5.1.3 | 有効性<br>安全性 | 治療期：多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間二重盲検比較試験<br><br>継続投与期：多施設共同，オープン試験 | 治療期：メコバラミン 50 mg 又はプラセボを週 2 回，投与開始日から治療期 16 週目まで筋肉内投与<br><br>継続投与期：メコバラミン 50 mg を週 2 回筋肉内投与 | 130 例 | 孤発性 ALS 又は家族性 ALS | 治療期：16 週間<br><br>継続投与期：（希望者）20[redacted] 年[redacted] 月まで | 実施中<br>中間報告書 |

### 2.7.6.1 外国 001 試験（日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験）

……（参考資料　5.3.3.1.1）

#### 2.7.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（外国 001 試験）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 治験実施<br>計画書番号 | E0302-E044 -001 |
| 目的 | 主目的：<br>健康成人男女を対象とし，メコバラミンを単回筋肉内投与したときの忍容性及び安全性を評価する。<br><br>副次目的：<br>白人又は日本人被験者にメコバラミンを単回筋肉内投与したときの薬物動態を評価する。 |
| 治験デザイン | 単施設，無作為化，筋肉内投与，用量漸増，プラセボ対照，二重盲検試験 |
| 対象 | 既往歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査に基づいて健康成人と判定された 20 歳以上 55 歳以下の日本人及び白人男女<br>ただし，日本人については以下の基準を満たすこととする（容姿，日本国のパスポートを所持，日本で産まれて日本人の両親及び祖父母を有する，日本国外に 8 年を超える期間住んでいない）。 |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 空腹下で，メコバラミン 25，50，75 mg 又はプラセボ（等張食塩水）を単回筋肉内投与 |
| 評価項目 | 薬物動態：血漿中メコバラミン濃度，薬物動態パラメータ，尿中メコバラミン濃度及び尿中排泄率<br><br>安全性：有害事象，臨床検査値，身体所見，心電図，バイタルサイン |
| 解析方法 | 本治験では仮説に基づいた検定は実施しなかった。<br><br>薬物動態：<br>モデルインディペンデント解析により被験者ごとの薬物動態パラメータを算出した。血漿中メコバラミン濃度，薬物動態パラメータ，尿中メコバラミン濃度及び尿中排泄率は投与群及び人種ごとに要約統計量を算出した。用量補正した $C_{max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$を対数変換した後，分散分析によりメコバラミン 25，50，75 mg の用量比例性を評価した。<br><br>安全性：<br>有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び発現率，並びにバイタルサイン，心電図及び臨床検査値の各パラメータの要約統計量について，必要に応じて投与群，人種，時点別に示した。 |
| 症例数の<br>設定根拠 | 本治験では仮説に基づいた検定は計画しなかったため，統計学的な面からの症例数の算定は行わなかった。しかしながら，各群 6 例というのは，対象被験者集団で 24%に発現する有害事象を，80%以上の確率で少なくとも 1 件認める例数である。また，実薬を 6 例に投与することにより，メコバラミンの PK プロファイ |

| | |
|---|---|
| 症例数の設定根拠（続き） | ルを適切に特徴付けられる例数であると考えられる。<br>また，日本人及び白人について各 24 例というのは，データの標準偏差の 0.8 倍以上の違いを 80%の検出力で検出できる例数であり，各投与群につき 12 例というのは，データの標準偏差の 1.2 倍以上の違いを 80%の検出力で検出できる例数である。 |
| 目標症例数 | 48 例（白人 24 例，日本人 24 例），25，50，75 mg の各投与レベルにおいて，白人及び日本人各 8 例（メコバラミン 6 例，プラセボ 2 例） |
| 実施施設 | 英国，1 施設 |
| 実施期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

### 2.7.6.1.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

登録した 48 例全例に治験薬（25，50，75 mg の各投与レベルにおいて，白人及び日本人各 6 例にメコバラミン，各 2 例にプラセボ）を投与した。50 mg 群の白人の 1 例はフォローアップ時（Day 10）に来院しなかったが，他の 47 例はフォローアップまで治験を完了した。48 例全例を安全性解析対象集団とし，薬物動態の解析は，メコバラミンを投与した 36 例全例を対象として実施した。

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.1-2 に示した。

白人又は日本人において，各投与群の人口学的特性に大きな違いは無かった。何れの投与群でも，白人と比べて日本人の平均体重は軽く，平均身長は低かった。

表 2.7.6.1-2　人口統計学的特性の要約（外国 001 試験，安全性解析対象集団）

| 項目 | | プラセボ | | 25 mg | | 50 mg | | 75 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) |
| 性別 | 男性 | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (66.7) |
| | 女性 | 5 (83.3) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) |
| 年齢（歳） | 平均値±標準偏差 | 32.8±5.67 | 29.3±6.68 | 31.7±8.45 | 28.2±7.81 | 27.5±4.42 | 28.5±8.60 | 27.5±3.62 | 27.0±9.63 |
| | 中央値 | 35 | 28 | 31 | 27 | 26 | 24 | 27 | 23 |
| | 最小値～最大値 | 25～40 | 22～38 | 21～47 | 20～41 | 23～34 | 21～40 | 24～34 | 20～44 |
| 体重（kg） | 平均値±標準偏差 | 53.93 ±6.336 | 73.65 ±13.266 | 59.70 ±6.182 | 67.67 ±9.332 | 60.60 ±10.324 | 69.60 ±13.855 | 59.17 ±5.040 | 79.90 ±14.693 |
| | 中央値 | 53.9 | 75.3 | 60.2 | 68.2 | 62.5 | 68.6 | 59.6 | 83.9 |
| | 最小値～最大値 | 43.5～61.3 | 60.0～98.6 | 50.9～66.1 | 55.5～79.6 | 42.4～69.9 | 53.6～87.1 | 52.5～64.8 | 54.8～93.1 |
| 身長（cm） | 平均値±標準偏差 | 159.88 ±7.112 | 175.75 ±13.205 | 164.95 ±9.114 | 170.42 ±11.672 | 168.47 ±9.794 | 171.40 ±5.075 | 168.05 ±8.166 | 178.70 ±13.017 |
| | 中央値 | 157.5 | 176.0 | 162.8 | 169.3 | 171.5 | 170.0 | 166.5 | 182.9 |
| | 最小値～最大値 | 153.0～ 171.4 | 154.5～ 193.0 | 154.0～ 178.6 | 151.0～ 183.0 | 154.5～ 181.0 | 165.0～ 178.0 | 159.2～ 179.5 | 160.0～ 191.4 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値±標準偏差 | 21.05 ±1.400 | 24.33 ±1.407 | 22.00 ±1.798 | 23.27 ±1.650 | 21.33 ±3.294 | 23.53 ±3.508 | 21.02 ±2.033 | 24.93 ±3.352 |
| | 中央値 | 21.2 | 24.3 | 21.8 | 23.6 | 21.1 | 23.6 | 20.9 | 24.8 |
| | 最小値～最大値 | 18.6～22.7 | 22.6～26.5 | 20.2～25.3 | 20.5～25.2 | 17.8～25.3 | 19.7～27.5 | 18.1～23.8 | 19.9～29.1 |

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 4 を引用）

### 2.7.6.1.3 薬物動態の結果

メコバラミン 25，50，75 mg を白人及び日本人健康成人に単回筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1（線形表示）及び図 2.7.6.1-2（片対数表示）に，メコバラミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。

メコバラミンは筋肉内投与後速やかに血漿へ移行し，$t_{max}$ は投与量によらず一定で，約 1～2 時間（中央値）であった。血漿中濃度は $C_{max}$ に達した後，1 相性の消失推移を示し，$t_{½}$ は約 3 時間であった。$V_z/F$ は約 25～34 L と非常に小さく，投与量によらず一定であった。CL/F は約 6～7 L/h と小さく，糸球体ろ過速度（7.5 L/h）と概ね同値であることから体内からの消失はほぼ腎臓から尿への排泄であると考えられた。$A_{e(0\text{-}72h)}$ は，25 mg 投与時では 16～23 mg，50 mg 投与時では 47～48 mg，75 mg 投与時では 72～81 mg であり，投与量と同程度を示し，筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは高かった。白人と日本人の薬物動態パラメータは類似していた。

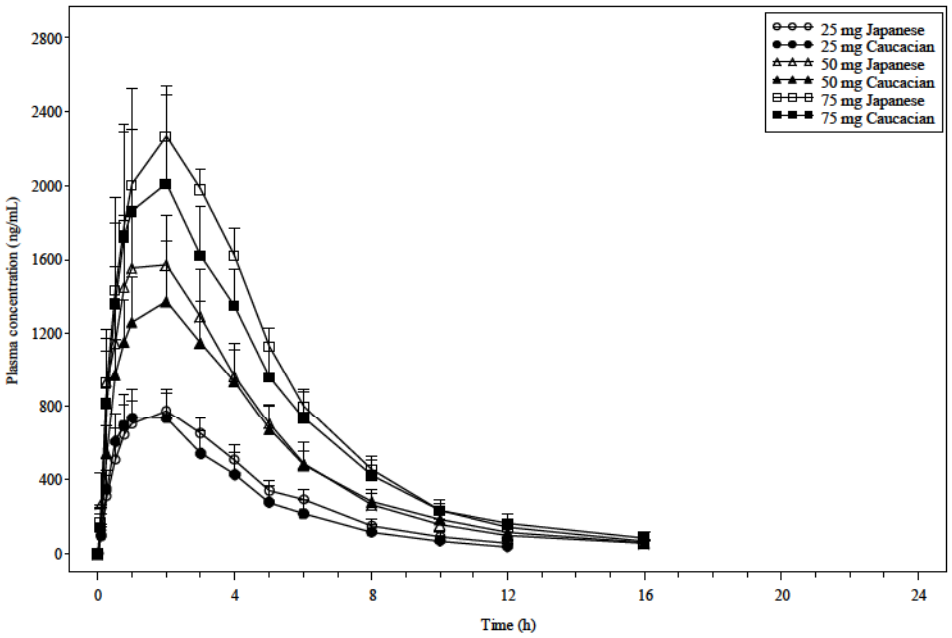



**図 2.7.6.1-1　メコバラミン 25，50，75 mg を健康成人に単回筋肉内投与したときの平均血漿中メコバラミン濃度推移（外国 001 試験；白人及び日本人）（線形表示）**

平均値+標準偏差を示す。各群 n=6　　（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.3.1 を引用）

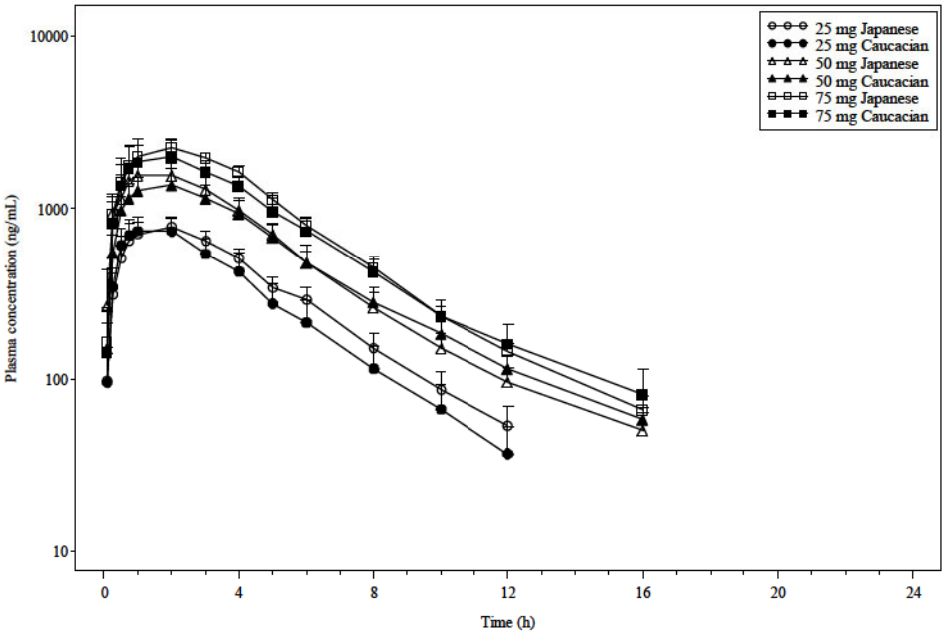



**図 2.7.6.1-2　メコバラミン 25，50，75 mg を健康成人に単回筋肉内投与したときの平均血漿中メコバラミン濃度推移（外国 001 試験；白人及び日本人）（片対数表示）**

平均値+標準偏差を示す。各群 n=6　　（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.3.1 を引用）

**表 2.7.6.1-3　メコバラミン 25，50，75 mg を健康成人に単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ（外国 001 試験；白人及び日本人）**

| 薬物動態パラメータ | 25 mg | | 50 mg | | 75 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 834±133 | 796±117 | 1660±309 | 1380±321 | 2310±258 | 2020±473 |
| $t_{max}$ (h) | 2.0 (0.8–2.0) | 1.5 (1.0–3.0) | 1.0 (0.8–2.0) | 2.0 (1.0–2.0) | 2.0 (1.0–2.0) | 2.0 (1.0–2.0) |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng･h/mL) | 4220±517 | 3600±561 | 8450±1080 | 7920±1610 | 12600±1090 | 11500±2220 |
| $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng･h/mL) | 4270±531 | 3670±565 | 8450±1070 | 7930±1540 | 12600±1110 | 11500±2140 |
| $t_{½}$ (h) | 3.1±1.0 | 2.5±0.2 | 2.8±0.4 | 3.4±0.2 | 3.0±0.4 | 3.6±0.8 |
| CL/F (L/h) | 5.93±0.734 | 6.96±1.12 | 5.99±0.768 | 6.50±1.19 | 6.00±4.96 | 6.70±1.15 |
| $V_z$/F (L) | 25.6±6.25 | 24.8±4.60 | 24.8±5.43 | 31.6±5.87 | 26.2±4.02 | 34.2±8.78 |
| $CL_R$ (L/h) | 5.62±0.952 | 4.53±0.996 | 5.68±1.56 | 6.18±1.58 | 5.72±0.762 | 7.39±3.63 |
| $A_{e(0\text{-}72h)}$ (mg) | 23.4±2.74 | 16.3±4.68 | 46.7±9.12 | 47.7±8.98 | 72.0±13.4 | 81.2±32.8 |

平均値±標準偏差を示す。ただし，$t_{max}$ は中央値（最小値–最大値）を示す。

（添付資料 5.3.3.1.1 の 14.2.3.2.1 及び 14.2.3.6 を引用）

メコバラミンの薬物動態パラメータにおける用量比例性に関して評価した結果を図 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。$C_{max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$について，用量比例性検討を行った結果，$C_{max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$ともに概ね投与量に応じた増加が認められた。1 mg に用量補正を行った薬物動態パラメータの Reference（50 mg 又は 75 mg）に対する Test（25 mg 又 50 mg）の点推定値及びその 90%信頼区間は，いずれの比較においても点推定値は 1 付近を示し，90%信頼区間はいずれも 0.7～1.3 の範囲内であり，メコバラミンは 25～75 mg の用量範囲において線形性を示した。

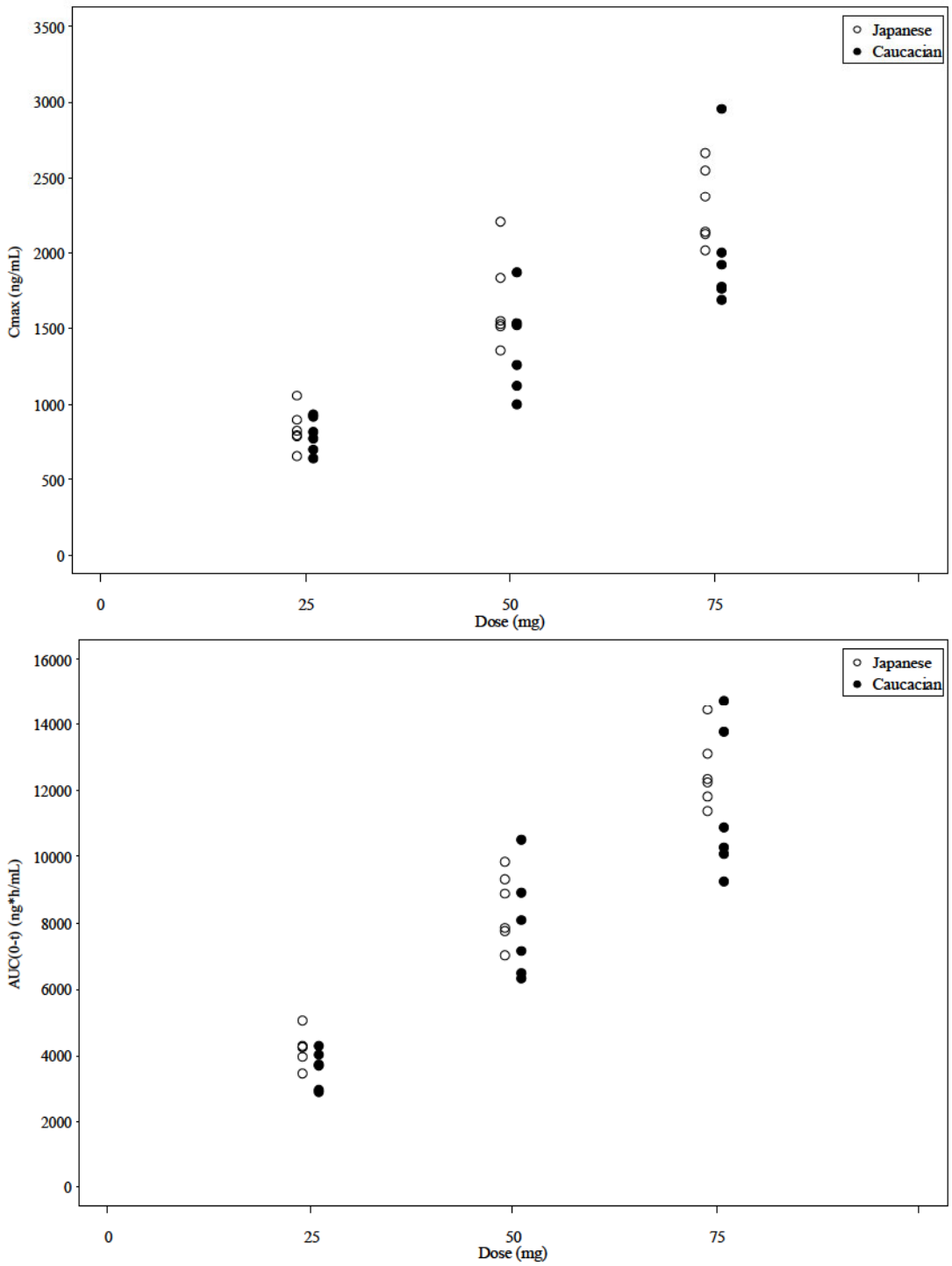



**図 2.7.6.1-3 メコバラミン 25，50，75 mg を健康成人に単回筋肉内投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$（外国 001 試験；白人及び日本人）**

図中のポイントは各被験者の算出値を示す。 （添付資料 5.3.3.1.1 の Listing 16.2.5.2.2 を引用）

**表 2.7.6.1-4　メコバラミン 25，50，75 mg を健康成人に単回筋肉内投与したときの用量補正を行った薬物動態パラメータの点推定値とその 90%信頼区間（外国 001 試験；白人及び日本人）**

| 用量補正を行った薬物動態パラメータ | 比較 Test vs Reference | 点推定値 | 90%信頼区間下限 | 90%信頼区間上限 |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ | 25 mg vs 50 mg | 1.08 | 0.96 | 1.22 |
| | 25 mg vs 75 mg | 1.14 | 1.01 | 1.28 |
| | 50 mg vs 75 mg | 1.05 | 0.93 | 1.18 |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ | 25 mg vs 50 mg | 0.96 | 0.86 | 1.06 |
| | 25 mg vs 75 mg | 0.97 | 0.88 | 1.08 |
| | 50 mg vs 75 mg | 1.02 | 0.92 | 1.13 |

1 mg に用量補正したパラメータについて，Reference に対する Test の点推定値と信頼区間を評価した。

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 14.2.3.3 を引用）

### 2.7.6.1.4 安全性の結果

本治験で白人及び日本人に認められた有害事象の一覧を表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。

白人における有害事象発現率は，いずれの投与群でも 33.3%（2/6 例）であった。メコバラミン群合計で 2 例以上の被験者に認められた有害事象は，頭痛（25 mg 群 1 例，50 mg 群 1 例，75 mg 群 2 例）及び鼻咽頭炎（50 mg 群 1 例，75 mg 群 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，25 mg 群で 1 例に頭痛が，75 mg 群で 1 例に悪心及び頭痛が認められた。

日本人における有害事象発現率は，プラセボ群で 66.7%（4/6 例），50 mg 群 16.7%（1/6 例）であり，25 mg 群及び 75 mg 群では有害事象の発現が認められなかった。50 mg 群の 1 例で認められた有害事象は注射部位疼痛（2 件）であり，当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

**表 2.7.6.1-5　有害事象（外国 001 試験；白人）**

| MedDRA（Ver. 7.1）<br>器官別大分類<br>　基本語 | プラセボ群 (n=6) | 25 mg 群 (n=6) | 50 mg 群 (n=6) | 75 mg 群 (n=6) |
|---|---|---|---|---|
| 総発現例数 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 　悪心 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 全身障害および投与局所様態 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　熱感 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 　鼻咽頭炎 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 　筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　四肢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 神経系障害 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) |
| 　浮動性めまい | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　頭痛 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 　皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 　湿疹 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 11 を引用）

**表 2.7.6.1-6　有害事象（外国 001 試験；日本人）**

| MedDRA（Ver. 7.1）<br>器官別大分類<br>　　基本語 | プラセボ群<br>(n=6) | 25 mg 群<br>(n=6) | 50 mg 群<br>(n=6) | 75 mg 群<br>(n=6) |
|---|---|---|---|---|
| 総発現例数 | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　　腹部膨満 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　　下痢 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 　　インフルエンザ様疾患 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　　注射部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　　鼻咽頭炎 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　　頭痛 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

（添付資料 5.3.3.1.1 の Table 12 を引用）

治験期間中，死亡，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，重症度が高度の有害事象は報告されなかった。

臨床検査の結果，日本人の 25 mg 群の被験者 1 例で臨床的に重要な尿中血が認められたが，その他に臨床的に重要な臨床検査値異常はみられなかった。また，バイタルサイン，身体所見及び心電図において，臨床的に重要な変動や所見は認められなかった。

### 2.7.6.2 外国 002 試験（日本人及び白人健康成人を対象とした用量漸増反復投与試験）

……（参考資料　5.3.3.1.2）

#### 2.7.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（外国 002 試験）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 治験実施<br>計画書番号 | E0302-E044-002 |
| 目的 | 主目的：<br>健康成人男女を対象とし，メコバラミンを反復筋肉内投与したときの忍容性及び安全性を評価する。白人及び日本人を本治験に組み入れるため，忍容性及び安全性について予備的に民族差を比較することは可能であるが，統計学的な評価は本治験では実施しない。<br><br>副次目的：<br>白人又は日本人被験者にメコバラミンを反復筋肉内投与したときの薬物動態を評価する。白人及び日本人の薬物動態について予備的に比較する。 |
| 治験デザイン | 単施設，無作為化，筋肉内投与，用量漸増，プラセボ対照，二重盲検試験 |
| 対象 | 既往歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査に基づいて健康成人と判定された 20 歳以上 55 歳以下の日本人及び白人男女<br>ただし，日本人については以下の基準を満たすこととする（容姿，日本国のパスポートを所持，日本で産まれて日本人の両親及び祖父母を有する，日本国外に 8 年を超える期間住んでいない）。 |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 空腹下で，メコバラミン 25，50 mg 又はプラセボ（等張食塩水）を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与 |
| 評価項目 | 薬物動態：血漿中メコバラミン濃度，薬物動態パラメータ，尿中メコバラミン濃度及び尿中排泄率<br><br>安全性：有害事象，臨床検査値，身体所見，心電図，バイタルサイン |
| 解析方法 | 本治験では仮説に基づいた検定は実施しなかった。<br>薬物動態：<br>モデルインディペンデント解析により被験者ごとの薬物動態パラメータを算出した。血漿中メコバラミン濃度，薬物動態パラメータ，尿中メコバラミン濃度及び尿中排泄率は投与群及び人種ごとに要約統計量を算出した。用量補正した $C_{max}$ 及び $AUC_{(0\text{-}24h)}$ を対数変換した後，分散分析によりメコバラミン 25 及び 50 mg の用量比例性を評価した。<br><br>安全性：<br>有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び発現率，並びにバイタルサイン，心電図及び臨床検査値の各パラメータの要約統計量について，必要に応じて投与群，人種，時点別に示した。 |
| 症例数の<br>設定根拠 | 本治験では仮説に基づいた検定は計画しなかった。しかしながら，各群 6 例というのは，対象被験者集団で 24%に発現する有害事象を，80%以上の確率で少なくとも 1 件認める例数である。また，実薬を 6 例に投与することにより，メコバラミンの薬物動態プロファイルを適切に特徴付けられる例数であると考えられる。 |

| | |
|---|---|
| 症例数の設定根拠（続き） | また，日本人及び白人について各 18 例というのは，データの標準偏差の約 1.0 倍の違いを 80%の検出力で検出できる例数であり，各投与群につき 12 例というのは，データの標準偏差の約 1.2 倍の違いを 80%の検出力で検出できる例数である。 |
| 目標症例数 | 36 例（白人 18 例，日本人 18 例），25，50 mg の各投与レベルにおいて，白人及び日本人各 9 例（メコバラミン 6 例，プラセボ 3 例） |
| 実施施設 | 英国，1 施設 |
| 実施期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

### 2.7.6.2.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

登録した 36 例全例に治験薬（25，50 mg の各投与レベルにおいて，白人及び日本人各 6 例にメコバラミン，各 3 例にプラセボ）を投与し，全例が治験を完了した。36 例全例を安全性解析対象集団とし，薬物動態の解析は，メコバラミンを投与した 24 例全例を対象として実施した。

安全性解析対象集団 36 例のうち，18 例（50.0%）は白人，18 例（50.0%）は日本人であった。

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.2-2 に示した。

白人又は日本人において，各投与群の人口学的特性に大きな違いは無かった。何れの投与群でも，白人と比べて日本人の平均体重は軽く，平均身長は低かった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性の要約（外国 002 試験，安全性解析対象集団）

| 項目 | | プラセボ | | 25 mg | | 50 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) | 日本人 (n=6) | 白人 (n=6) |
| 性別 | 男性 | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 2 (33.3) |
| | 女性 | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 2 (33.3) | 4 (66.7) |
| 年齢（歳） | 平均値±標準偏差 | 30.19±5.264 | 26.12±4.760 | 25.05±3.429 | 25.36±3.744 | 29.90±4.824 | 25.81±3.822 |
| | 中央値 | 30.6 | 24.1 | 24.3 | 24.1 | 28.6 | 25.9 |
| | 最小値～最大値 | 23.4～36.7 | 21.7～33.9 | 21.5～29.5 | 21.7～31.3 | 24.5～38.7 | 20.2～30.6 |
| 体重（kg） | 平均値±標準偏差 | 56.45±12.902 | 71.83±9.330 | 57.25±8.085 | 71.07±10.356 | 55.75±7.664 | 69.50±13.043 |
| | 中央値 | 52.6 | 71.1 | 56.7 | 74.1 | 57.4 | 70.8 |
| | 最小値～最大値 | 43.1～79.6 | 59.2～87.2 | 47.9～68.5 | 57.9～83.8 | 46.8～66.3 | 50.4～83.4 |
| 身長（cm） | 平均値±標準偏差 | 164.38 ±10.899 | 177.78 ±10.267 | 164.42 ±11.625 | 174.05 ±5.879 | 169.32 ±9.254 | 175.50 ±10.305 |
| | 中央値 | 163.0 | 176.1 | 163.4 | 174.3 | 171.6 | 177.3 |
| | 最小値～最大値 | 152.5～177.0 | 163.5～190.0 | 151.5～184.2 | 167.0～182.2 | 155.1～178.1 | 162.5～187.0 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値±標準偏差 | 20.67±2.479 | 22.71±2.056 | 21.14±1.540 | 23.39±2.655 | 19.40±1.733 | 22.40±2.583 |
| | 中央値 | 19.8 | 22.8 | 20.9 | 22.8 | 18.9 | 21.9 |
| | 最小値～最大値 | 18.5～25.4 | 20.0～25.5 | 19.5～23.2 | 20.5～27.7 | 17.9～22.8 | 19.1～26.8 |

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 4 を引用）

### 2.7.6.2.3 薬物動態の結果

メコバラミン 25 及び 50 mg を白人及び日本人健康成人に 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1（線形表示）及び図 2.7.6.2-2（片対数表示）に，メコバラミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

メコバラミンは筋肉内投与後速やかに血漿へ移行し，$t_{max}$ は投与量によらず一定で，初回（1 日目）及び反復投与後（7 日目）ともに約 1～2 時間（中央値）であった。初回及び反復投与後ともに，血漿中濃度は $C_{max}$ に達した後，1 相性の消失推移を示し，$t_{½}$は約 3 時間であった。$V_z/F$ は約 22～29 L と非常に小さく，ほとんどが血漿又は間質液内に分布していることが示唆された。CL/F は投与量の影響を受けなかった。反復投与後の薬物動態は初回投与時と類似していた。累

積係数（Rt）は約 1 で，反復投与による蓄積性は認められなかった。$A_{e(0\text{-}24h)}$は 25 mg 投与時では15～21 mg，50 mg 投与時では27～40 mg であり，筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは高く，投与量の約 80%が尿中に排泄されると推定された。白人と日本人の薬物動態パラメータは類似していた。

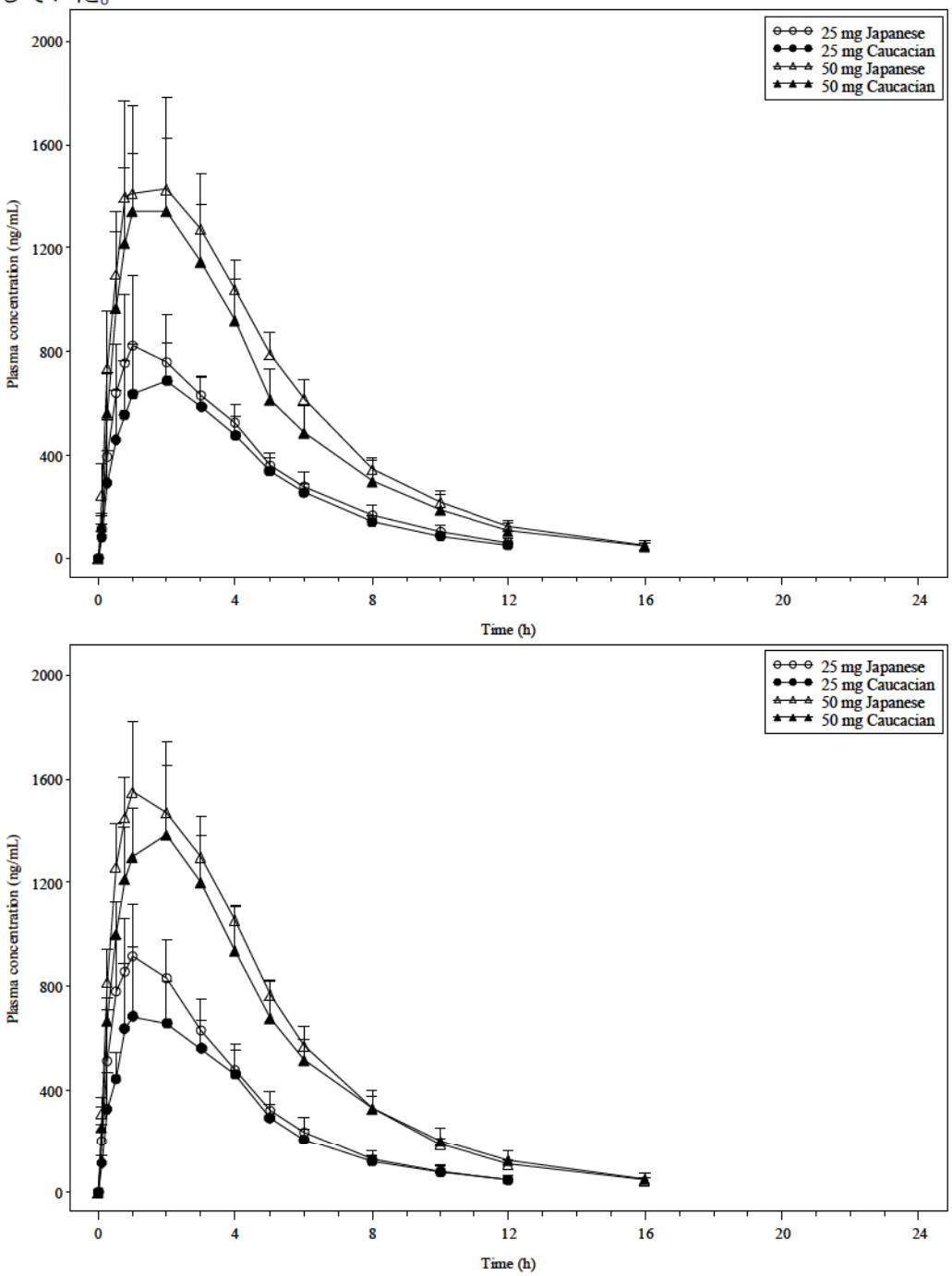



**図 2.7.6.2-1　メコバラミン 25 及び 50 mg を健康成人に 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移（上図；Day 1，下図；Day7）（線形表示）（外国 002 試験；白人及び日本人）**

平均値+標準偏差を示す。各群 n=6　　（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.3.1 を引用）

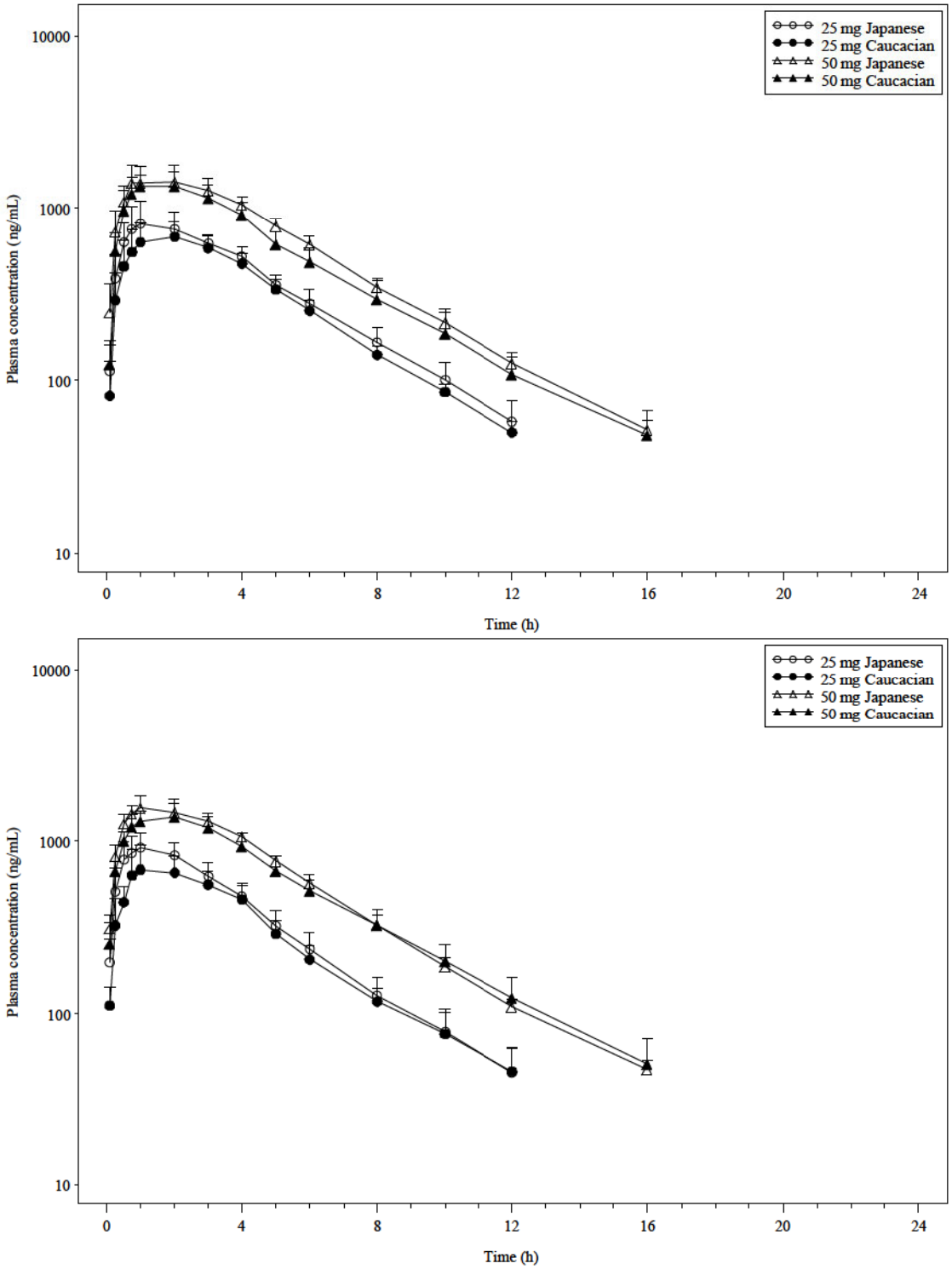



**図 2.7.6.2-2 メコバラミン 25 及び 50 mg を健康成人に 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときのメコバラミンの平均血漿中濃度推移（上図；Day 1，下図；Day7）（片対数表示）（外国 002 試験；白人及び日本人）**

平均値+標準偏差を示す。各群 n=6 （添付資料 5.3.3.1.2 の Table 14.2.3.1 を引用）

**表 2.7.6.2-3　メコバラミン 25 及び 50 mg を健康成人に 1 日 1 回 7 日間筋肉内反復投与時の薬物動態パラメータ（外国 002 試験；白人及び日本人）**

| 薬物動態パラメータ | 25 mg | | | | 50 mg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人（n=6） | | 白人（n=6） | | 日本人（n=6） | | 白人（n=6） | |
| | 1 日目 | 7 日目 | 1 日目 | 7 日目 | 1 日目 | 7 日目 | 1 日目 | 7 日目 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 847±259 | 934±196 | 701±158 | 722±241 | 1490±322 | 1580±257 | 1400±271 | 1390±256 |
| $t_{max}$ (h) | 1.0 (1.0–2.0) | 1.0 (0.8–2.0) | 1.5 (1.0–2.0) | 1.5 (1.0–2.0) | 1.0 (0.8–3.0) | 1.0 (0.8–2.0) | 1.0 (1.0–2.1) | 2.0 (1.0–2.0) |
| $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng･h/mL) | 4300±549 | | 3710±621 | | 8670±1050 | | 7590±1180 | |
| $AUC_{(0\text{-}24h)}$ (ng･h/mL) | 4430±519 | 4320±519 | 3850±622 | 3660±632 | 8850±1040 | 8840±653 | 7760±1210 | 8160±1210 |
| $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng･h/mL) | 4440±517 | | 3860±623 | | 8880±1030 | | 7800±1220 | |
| $t_{½}$ (h) | 2.7±0.4 | 2.6±0.6 | 2.7±0.3 | 2.9±0.6 | 2.9±0.2 | 2.8±0.3 | 3.0±0.4 | 2.9±0.4 |
| CL/F (L/h) | 5.69±0.640 | 5.83±0.657 | 6.62±1.08 | 6.97±1.20 | 5.69±0.667 | 5.66±0.423 | 6.54±1.00 | 6.22±0.991 |
| $V_z$/F (L) | 22.0±4.70 | 22.4±6.87 | 25.7±5.10 | 29.1±7.72 | 24.3±4.10 | 23.2±3.40 | 27.8±5.42 | 25.7±4.40 |
| $CL_R$ (L/h) | 4.52±1.10 | 3.43±0.997 | 5.72±1.35 | 4.78±2.19 | 4.19±1.10 | 3.08±1.82 | 5.22±0.527 | 4.48±0.847 |
| $Ae_{(0\text{-}24h)}$ (mg) | 19.7±3.68 | 14.5±3.11 | 21.4±1.81 | 16.5±5.15 | 37.1±11.2 | 27.3±15.8 | 40.2±5.00 | 36.1±6.27 |
| $C_{ss,av}$ (ng/mL) | | 180±21.6 | | 153±26.3 | | 368±27.2 | | 340±50.5 |
| Rt | | 0.97±0.04 | | 0.95±0.05 | | 1.00±0.07 | | 1.05±0.06 |
| PTF (%) | | 5.19±0.99 | | 4.68±0.89 | | 4.28±0.45 | | 4.11±0.52 |

平均値±標準偏差を示す。ただし，$t_{max}$ は中央値（最小値–最大値）を示す。

Rt = $AUC_{(0\text{-}24h),\ steady\ state}$/$AUC_{(0\text{-}inf),\ first\ dose}$

（添付資料 5.3.3.1.2 の 14.2.3.2.1，14.2.3.3.1 及び 14.2.4.2 を引用）

メコバラミンの薬物動態パラメータにおける用量比例性に関して評価した結果を表 2.7.6.2-4 に示した。1 mg に用量補正を行った薬物動態パラメータの Reference（50 mg）に対する Test（25 mg）の点推定値及びその 90%信頼区間は，いずれの比較においても点推定値は 1 付近を示し，90%信頼区間はいずれも 0.7～1.3 の範囲内であり，25 mg と 50 mg の初回及び反復投与時ともに線形性を示した。

**表 2.7.6.2-4　メコバラミン 25 及び 50 mg を健康成人に反復筋肉内投与したときの用量補正を行った薬物動態パラメータの点推定値とその 90%信頼区間（外国 002 試験；白人及び日本人）**

| | 用量補正を行った薬物動態パラメータ | 比較 Test vs Reference | 点推定値 | 90%信頼区間下限 | 90%信頼区間上限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 日目（単回） | $C_{max}$ | 25 mg vs 50 mg | 1.06 | 0.90 | 1.25 |
| | $AUC_{(0\text{-}24h)}$ | 25 mg vs 50 mg | 1.00 | 0.91 | 1.10 |
| 7 日目（反復） | $C_{max}$ | 25 mg vs 50 mg | 1.09 | 0.93 | 1.27 |
| | $AUC_{(0\text{-}24h)}$ | 25 mg vs 50 mg | 0.93 | 0.85 | 1.03 |

1 mg に用量補正したパラメータについて，Reference に対する Test の点推定値と信頼区間を評価した。

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 7 を引用）

### 2.7.6.2.4 安全性の結果

本治験で白人及び日本人に認められた有害事象の一覧を表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示した。

白人における有害事象発現率は，プラセボ群で 33.3%（2/6 例），50 mg 群 50.0%（3/6 例），50 mg 群 83.3%（5/6 例）であった。メコバラミン群合計で 2 例以上の被験者に認められた有害事象は，カテーテル留置部位疼痛（50 mg 群 2 例）及び頭痛（25 mg 群 1 例，50 mg 群 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，50 mg 群で 1 例に外陰腟不快感が，別の 1 例にざ瘡様皮膚炎が認められた。

日本人における有害事象発現率は，プラセボ群で 16.7%（1/6 例），25 mg 群 50.0%（3/6 例），50 mg 群 16.7%（1/6 例）あった。メコバラミン群合計で 2 例以上の被験者に認められた有害事象はカテーテル留置部位疼痛（25 mg 群 2 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，50 mg 群で 1 例に浮動性めまいが認められた。

表 2.7.6.2-5　有害事象（外国 002 試験；白人）

| MedDRA（Ver. 7.1）<br>器官別大分類<br>　基本語 | プラセボ群<br>(n=6) | 25 mg 群<br>(n=6) | 50 mg 群<br>(n=6) |
|---|---|---|---|
| 総発現例数 | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 5 (83.3) |
| 全身障害および投与局所様態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 　カテーテル留置部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 神経系障害 | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (16.7) |
| 　浮動性めまい | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 　頭痛 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 　失神 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) |
| 　ざ瘡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 　ざ瘡様皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 胃腸障害 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 　下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 　便秘 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 　外陰腟不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 10 を引用）

表 2.7.6.2-6　有害事象（外国 002 試験；日本人）

| MedDRA（Ver. 7.1）<br>器官別大分類<br>　基本語 | プラセボ群<br>(n=6) | 25 mg 群<br>(n=6) | 50 mg 群<br>(n=6) |
|---|---|---|---|
| 総発現例数 | 1 (16.7) | 3 (50.0) | 1 (16.7) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| 　カテーテル留置部位疼痛 | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| 　静脈穿刺部位挫傷 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| 　浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 　頭痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

（添付資料 5.3.3.1.2 の Table 10 を引用）

治験期間中，死亡，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，重症度が高度の有害事象は報告されなかった。

臨床検査の結果，白人の 50 mg 群の被験者 1 例で治験薬投与開始前日に白血球数の高値が，白人の 25 mg 群の被験者 1 例で治験薬投与開始後に尿中の白血球及び上皮細胞が陽性となったが，

いずれもその後の検査では正常値又は基準値範囲内となった。その他に臨床的に重要な臨床検査値異常はみられなかった。

身体所見において，白人の 50 mg 群の被験者 1 例で軽度の皮膚異常（前胸部のまばらなざ瘡様皮疹）が認められ，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定されたが，このほかに特記すべき以上は認められなかった。また，バイタルサイン及び心電図において，臨床的に重要な変動や所見は認められなかった。