表 2.7.6.6-17　最終時における ALSAQ-40 の観察期終了時からの変化量（国内 761 試験，FAS）

項目	プラセボ群 (n=123)				25 mg 群 (n=124)				50 mg 群 (n=123)				Wilcoxon 順位和検定	
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値	対比 [−1,0,1]	対比 [−2,1,1]
ALSAQ-40　合計点数														
観察期終了時	121	99.0	54	176	120	97.0	45	180	121	100.0	42	179		
最終時	122	170.0	40	200	124	158.0	47	200	121	158.0	49	200		
変化量	120	63.0	−26	128	120	53.5	−47	141	119	55.0	−14	112	*P*=0.577	*P*=0.631
ALSAQ-40　Physical Mobility														
観察期終了時	123	23.0	10	50	123	22.0	10	50	122	21.0	10	50		
最終時	123	50.0	10	50	124	46.5	10	50	121	47.0	10	50		
変化量	123	19.0	−6	40	123	16.0	−29	40	120	15.5	−7	40	*P*=0.486	*P*=0.303
ALSAQ-40　ADL/Independence														
観察期終了時	122	28.0	10	49	123	30.0	10	50	123	28.0	10	50		
最終時	123	49.0	10	50	124	49.0	10	50	122	48.0	12	50		
変化量	122	17.0	−5	39	123	14.0	−14	40	122	15.0	−9	38	*P*=0.273	*P*=0.287
ALSAQ-40　Eating and Drinking														
観察期終了時	122	5.0	3	15	124	5.0	3	15	123	6.0	3	15		
最終時	123	13.0	3	15	124	11.5	3	15	122	9.0	3	15		
変化量	122	5.0	−4	12	124	4.0	−4	12	122	4.0	−4	12	*P*=0.822	*P*=0.674
ALSAQ-40　Communication														
観察期終了時	122	12.0	7	35	124	11.0	7	35	123	14.0	7	35		
最終時	123	29.0	7	35	124	27.5	7	35	122	26.5	7	35		
変化量	122	10.0	−7	28	124	7.0	−10	28	122	8.0	−7	28	*P*=0.589	*P*=0.605
ALSAQ-40　Emotional Functioning														
観察期終了時	122	26.0	12	49	122	26.0	10	50	122	27.0	10	48		
最終時	122	35.0	10	50	124	34.0	10	50	122	36.0	10	50		
変化量	121	9.0	−13	31	122	5.0	−19	34	121	8.0	−15	33	*P*=0.332	*P*=0.530

ALSAQ-40：ALS の QOL 尺度（40 項目を 1～5 の 5 段階で評価［低い方が良好］。合計点数の範囲は 40～200 点）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 26 を引用）

2.7.6.6.6.9 睡眠中 SpO_2（副次評価項目）

睡眠中 SpO_2 が 88%以下となる割合を時間依存共変量，投与群を説明変数に含めた比例ハザードモデルにて，経時測定された睡眠中 SpO_2 が 88%以下となる割合のイベント発生までの日数に対する影響を評価した結果，睡眠中 SpO_2 が 88%以下となる時間の割合は，イベント発生までの日数に影響を及ぼす（88%以下の時間の割合が高いほどイベントが発生しやすい）ことが示された（添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.2.18.1）。

2.7.6.6.6.10 部分集団解析：イベント発生までの期間

治療期登録からイベント発生までの期間の部分集団解析の結果を表 2.7.6.6-18 に示した。「ALS 発症から治療期開始までの期間が 18 ヵ月未満」の部分集団では，イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調）の傾向が認められた（*P*=0.032；ログランクスコアを用いた対比［−1，0，1］の検定）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 25 mg 群 0.747（0.455，1.228），50 mg 群 0.612（0.361，1.038）であった。

表 2.7.6.6-18　治療期登録からイベント発生までの期間の部分集団解析（国内 761 試験，FAS）

部分集団		プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		ログランクスコアを用いた対比の検定	
		25 mg 群	50 mg 群	対比 [–1, 0, 1]	対比[–2, 1, 1]
年齢	65 歳未満	0.901 (0.538, 1.509)	0.977 (0.579, 1.650)	*P*=0.466	*P*=0.387
	65 歳以上	0.830 (0.488, 1.409)	0.888 (0.543, 1.451)	*P*=0.313	*P*=0.248
性別	男	0.770 (0.486, 1.222)	0.772 (0.487, 1.224)	*P*=0.132	*P*=0.096
	女	0.940 (0.513, 1.722)	1.229 (0.693, 2.180)	*P*=0.761	*P*=0.617
初発症状	球発症型	1.160 (0.601, 2.238)	0.867 (0.434, 1.732)	*P*=0.359	*P*=0.508
	四肢発症型	0.751 (0.482, 1.171)	0.968 (0.635, 1.473)	*P*=0.445	*P*=0.207
ALS 発症型	孤発性	0.849 (0.584, 1.235)	0.905 (0.624, 1.311)	*P*=0.296	*P*=0.209
	家族性	0.585 (0.065, 5.265)	1.501 (0.370, 6.083)	*P*=0.704	*P*=0.576
ALS 発症から治療期開始までの期間	18 ヵ月未満	0.747 (0.455, 1.228)	0.612 (0.361, 1.038)	*P*=0.032	*P*=0.040
	18 ヵ月以上	0.883 (0.511, 1.527)	1.309 (0.797, 2.150)	*P*=0.858	*P*=0.655
観察期終了時の %FVC	90%未満	0.762 (0.479, 1.213)	0.762 (0.478, 1.216)	*P*=0.126	*P*=0.090
	90%以上	0.835 (0.457, 1.524)	1.127 (0.643, 1.973)	*P*=0.659	*P*=0.466
観察期間の %FVC 変化量	0%未満	0.776 (0.512, 1.175)	0.951 (0.631, 1.432)	*P*=0.375	*P*=0.192
	0%以上	1.209 (0.537, 2.723)	1.239 (0.567, 2.708)	*P*=0.696	*P*=0.712
観察期のリルゾール服用の有無	なし	0.904 (0.335, 2.434)	1.080 (0.423, 2.753)	*P*=0.572	*P*=0.494
	あり	0.816 (0.549, 1.212)	0.889 (0.602, 1.311)	*P*=0.271	*P*=0.174
観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	0.805 (0.436, 1.486)	0.901 (0.505, 1.608)	*P*=0.387	*P*=0.280
	clinically probable ALS	0.768 (0.452, 1.302)	0.732 (0.409, 1.309)	*P*=0.131	*P*=0.113
	clinically probable-laboratory-supported ALS	0.886 (0.343, 2.286)	1.209 (0.540, 2.705)	*P*=0.681	*P*=0.572
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	1.202 (0.381, 3.791)	1.233 (0.391, 3.891)	*P*=0.636	*P*=0.647
	2 度	0.810 (0.549, 1.195)	0.912 (0.625, 1.331)	*P*=0.310	*P*=0.184
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	0.810 (0.428, 1.531)	0.663 (0.336, 1.308)	*P*=0.116	*P*=0.144
	–2 点	1.242 (0.650, 2.372)	1.225 (0.658, 2.278)	*P*=0.742	*P*=0.774
	–3 点	0.542 (0.288, 1.019)	0.942 (0.528, 1.680)	*P*=0.427	*P*=0.104
観察期終了時の ALSFRS-R 合計点数 [a]	37 点以下	0.737 (0.371, 1.466)	0.914 (0.471, 1.776)	*P*=0.394	*P*=0.253
	38～42 点	0.870 (0.493, 1.536)	1.015 (0.589, 1.749)	*P*=0.520	*P*=0.405
	43 点以上	0.858 (0.438, 1.684)	0.759 (0.382, 1.509)	*P*=0.215	*P*=0.235

a:　開鍵後に追加した解析に基づく結果。

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 34 を引用）

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

観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析の結果を表 2.7.6.6-19 に示した。

「ALS 発症から治療期開始までの期間が 18 ヵ月未満」の部分集団では，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調）が認められた（*P*=0.015；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1, 0, 1］の検定）。ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値はプラセボ群–26.0，25 mg 群–25.0，50 mg 群–23.0 であった。

さらに，「観察期終了時の%FVC」が「90%未満」の部分集団では，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.020 及び *P*=0.022；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値はプラセボ群–25.0，25 mg 群–22.5，50 mg 群–19.0 であった。また，「観察期の%FVC」の変化量が「0%未満」の部分集団では，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（飽和）

が認められた（*P*=0.014；Wilcoxon スコアを用いた対比［–2，1，1］の検定）。ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値はプラセボ群–24.5，25 mg 群–22.0，50 mg 群–20.0 であった。

表 2.7.6.6-19　観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析（国内 761 試験，FAS）

項目		プラセボ群		25 mg 群		50 mg 群		Wilcoxon スコアを用いた対比の検定	
		例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	対比 [–1,0,1]	対比 [–2,1,1]
年齢	65 歳未満	61	–25.0 (–42～1)	77	–21.0 (–42～0)	65	–22.0 (–39～1)	*P*=0.117	*P*=0.170
	65 歳以上	62	–20.0 (–37～0)	47	–22.0 (–38～2)	57	–20.0 (–38～0)	*P*=0.391	*P*=0.187
性別	男	71	–22.0 (–42～1)	81	–22.0 (–42～2)	71	–18.0 (–39～1)	*P*=0.095	*P*=0.074
	女	52	–24.0 (–38～–2)	43	–22.0 (–39～1)	51	–24.0 (–38～1)	*P*=0.486	*P*=0.371
初発症状	球発症型	30	–27.0 (–42～–3)	29	–20.0 (–39～1)	28	–23.0 (–35～1)	*P*=0.169	*P*=0.080
	四肢発症型	93	–22.0 (–40～1)	95	–23.0 (–42～2)	94	–21.0 (–39～1)	*P*=0.252	*P*=0.230
ALS 発症型	孤発性	117	–24.0 (–42～1)	122	–22.0 (–42～2)	118	–20.5 (–39～1)	*P*=0.111	*P*=0.073
	家族性	6	–27.5 (–40～–5)	2	–21.5 (–32～–11)	4	–29.0 (–36～–26)	*P*=0.810	*P*=0.768
ALS 発症から治療開始までの期間	18 ヵ月未満	57	–26.0 (–42～–3)	63	–25.0 (–40～0)	58	–23.0 (–39～1)	*P*=0.015	*P*=0.029
	18 ヵ月以上	66	–18.5 (–40～1)	61	–16.0 (–42～2)	64	–19.0 (–38～1)	*P*=0.705	*P*=0.399
観察期終了時の%FVC	90%未満	57	–25.0 (–38～0)	60	–22.5 (–40～–3)	62	–19.0 (–39～1)	*P*=0.020	*P*=0.022
	90%以上	66	–22.0 (–42～1)	64	–20.0 (–42～2)	60	–22.0 (–39～1)	*P*=0.659	*P*=0.462
観察期間の%FVC 変化量	0%未満	90	–24.5 (–42～1)	85	–22.0 (–42～0)	79	–20.0 (–38～1)	*P*=0.053	*P*=0.014
	0%以上	33	–21.0 (–37～0)	39	–23.0 (–40～2)	43	–22.0 (–39～1)	*P*=0.775	*P*=0.857
観察期のリルゾール服用の有無	なし	13	–21.0 (–38～–3)	12	–26.5 (–35～1)	13	–20.0 (–38～1)	*P*=0.862	*P*=0.797
	あり	110	–24.0 (–42～1)	112	–21.5 (–42～2)	109	–21.0 (–39～1)	*P*=0.067	*P*=0.039
観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	33	–27.0 (–42～–1)	43	–24.0 (–42～1)	49	–22.0 (–39～0)	*P*=0.040	*P*=0.036
	clinically probable ALS	62	–24.0 (–40～–3)	60	–22.5 (–39～2)	48	–19.0 (–39～1)	*P*=0.114	*P*=0.131
	clinically probable -laboratory -supported ALS	28	–17.5 (–36～1)	21	–16.0 (–32～–1)	25	–23.0 (–38～1)	*P*=0.775	*P*=0.569
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	14	–22.0 (–42～–4)	20	–20.5 (–39～0)	17	–19.0 (–30～1)	*P*=0.326	*P*=0.172
	2 度	109	–24.0 (–40～1)	104	–23.0 (–42～2)	105	–22.0 (–39～1)	*P*=0.203	*P*=0.176
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	42	–20.5 (–38～1)	45	–19.0 (–42～2)	42	–19.5 (–38～1)	*P*=0.203	*P*=0.122
	–2 点	46	–22.0 (–42～–2)	41	–22.0 (–39～0)	45	–19.0 (–39～–1)	*P*=0.279	*P*=0.319
	–3 点	35	–27.0 (–40～–1)	38	–24.0 (–39～–6)	35	–22.0 (–39～–2)	*P*=0.336	*P*=0.174
観察期終了時の ALSFRS-R 合計点数[a]	37 点以下	29	–25.0 (–33～–1)	29	–21.0 (–33～2)	30	–21.0 (–33～–4)	*P*=0.264	*P*=0.233
	38～42 点	61	–24.0 (–40～0)	60	–22.5 (–40～1)	61	–22.0 (–38～1)	*P*=0.387	*P*=0.227
	43 点以上	33	–20.0 (–42～1)	35	–22.0 (–42～0)	31	–20.0 (–39～1)	*P*=0.168	*P*=0.189

a:　開鍵後に追加した解析に基づく結果。

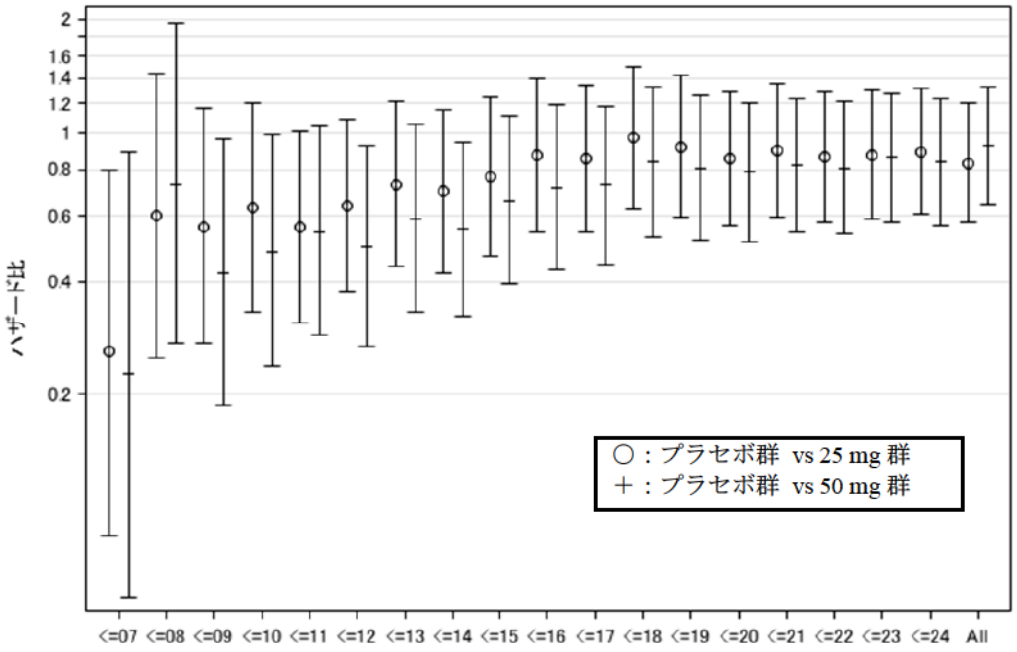
（添付資料 5.3.5.1.1 の表 35 を引用）

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

開鍵前に作成した解析計画書に基づく部分集団解析の結果，「ALS 発症から治療期開始までの期間が 18 ヵ月未満」の部分集団で，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制に用量反応性（単調）が認められ（*P*=0.015；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］の検定，表 2.7.6.6-19），イベント発生までの期間の延長にも用量反応性（単調）の傾向が認められた（*P*=0.032；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］の検定，表 2.7.6.6-18）。この結果を受け，発症から早期に診断し，早期に治療介入することがメコバラミンの有効性の発現に重要である可能性があると考え，ALS 発症から治験開始日（観察期開始時の診断日）までの期間にも着目して追加解析を実施した。

ALS 発症から治験開始日までの期間に基づいて対象患者集団を変化させたときの，イベント発生までの期間のプラセボ群に対するハザード比を図 2.7.6.6-4 に示した。

25 mg 群及び 50 mg 群のいずれにおいても，発症から治験開始日までの期間が短い患者を対象とするほどイベント発生までの期間のプラセボ群に対するハザード比が小さくなる傾向が認められた。また，ハザード比は 25 mg 群と比べて 50 mg 群でより小さい傾向が認められた。



対象例数

プラセボ群：	13	20	28	34	43	48	51	55	60	63	69	76	77	83	86	89	95	101	123
25 mg 群：	13	21	28	35	45	54	61	62	67	71	76	78	81	86	89	92	94	99	124
50 mg 群：	10	13	22	31	37	42	49	57	62	65	67	72	80	85	93	94	97	100	123

図 2.7.6.6-4　イベント発生までの期間のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）（国内 761 試験，FAS）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 8 を引用）

以上の結果に基づき，発症から治験開始日までの期間で層別した部分集団を設定し，有効性の主要評価項目及び副次評価項目について解析することとした。

ALS の症状及び進行の速さは多様性に富んでいることが知られており，米国アトランタの ALS 専門外来を受診した患者を対象とした疫学研究では，患者の被験者背景で層別したときの

生存期間の違いについて評価している。このうち，発症から初回診察までの期間が「12 ヵ月以下」及び「12 ヵ月超」の部分集団では生存期間に有意な違いが認められ（*P*<0.001；ログランク検定），生存期間の中央値（95%信頼区間）は，「12 ヵ月以下（n=354）」で 11.9（10.4，13.8）ヵ月，「12 ヵ月超（n=364）」では 16.7（14.8，18.7）ヵ月であった（Traxinger K, et al., 2013）。そこで本治験においても，ALS 発症から治験開始日までの期間が「12 ヵ月以下」及び「12 ヵ月超」の部分集団を設定した。当該部分集団における被験者背景を添付資料 5.3.5.1.1 の表 14.1.3.4 に示し，有効性評価項目についての部分集団解析結果を以下の各項に示した。

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

ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団について，治療期登録からイベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.6.6-20 に示した。また，Kaplan-Meier 法に基づく治療期登録からの累積イベント発生率を図 2.7.6.6-5 に示し，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を図 2.7.6.6-7 に示した。

イベント発生までの期間の延長に用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.010 及び *P*=0.011；ログランクスコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 25 mg 群 0.640（0.377，1.085），50 mg 群 0.498（0.267，0.929）であり，各投与群におけるイベント発生率 50%までの期間（95%信頼区間）は，プラセボ群 570（465，720）日に対し，25 mg 群 1087（564，–）日，50 mg 群 1197（609，–）日であった。さらに，ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制にも用量反応性（単調及び飽和）が認められた（それぞれ *P*=0.003 及び *P*=0.013；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群–26.5（–40～–3），25 mg 群–26.5（–40～0），50 mg 群–22.0（–38～1）であった。すなわち，ALS 発症から早期に治験を開始した ALS 患者の部分集団においてメコバラミンの有効性が示された。

一方，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団についても，治療期登録からイベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量を表 2.7.6.6-21 に示した。また，Kaplan-Meier 法に基づく治療期登録からの累積イベント発生率を図 2.7.6.6-6 に示し，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を図 2.7.6.6-8 に示した。

治療期登録からイベント発生までの期間の解析において，プラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は，25 mg 群 0.973（0.583，1.623），50 mg 群 1.339（0.847，2.117）であった。また，ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時から最終時の変化量の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群–21.0（–42～1），25 mg 群–16.5（–42～2），50 mg 群–20.0（–39～1）であった。

表 2.7.6.6-20　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
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月以下，FAS）

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群 (n=48)	25 mg 群 (n=54)	50 mg 群 (n=42)		[–1, 0, 1] （単調）	[–2, 1, 1] （飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	570 (465, 720)	1087 (564, –)	1197 (609, –)	ログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.010	*P*=0.011
25%点（95%信頼区間）	363 (201, 491)	410 (304, 594)	448 (337, 1062)			
75%点（95%信頼区間）	925 (709, –)	– (1186, –)	– (–,–)[b]			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.640 (0.377, 1.085)	0.498 (0.267, 0.929)			
メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.565 (0.349, 0.915)				
観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数[c]の変化量（点）						
例数	48	54	41	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.003	*P*=0.013
平均値±標準偏差	–24.9±9.3	–24.9±9.3	–19.6±10.3			
中央値	–26.5	–26.5	–22.0			
25%点	–32.5	–32.0	–27.0			
75%点	–20.0	–19.0	–9.0			
最小値	–40	–40	–38			
最大値	–3	0	1			

–: 算出不能，a: 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
b: 50 mg 群の 75%点及びその 95%信頼区間については算出不能であった。
c: ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 27 を引用）

表 2.7.6.6-21　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
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月超，FAS）

項目	投与群			検定	対比	
	プラセボ群 (n=75)	25 mg 群 (n=70)	50 mg 群 (n=81)		[–1, 0, 1] （単調）	[–2, 1, 1] （飽和）
治療期登録からイベント[a]発生までの期間（日）						
中央値（95%信頼区間）	1217 (908, –)	1250 (807, –)	829 (699, –)	ログランクスコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.901	*P*=0.768
25%点（95%信頼区間）	538 (455, 880)	576 (400, 845)	533 (319, 660)			
75%点（95%信頼区間）	– (–,–)[b]	– (–,–)[b]	– (–,–)[b]			
各投与群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		0.973 (0.583, 1.623)	1.339 (0.847, 2.117)			
メコバラミン群合計のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）		1.141 (0.748, 1.740)				
観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数[c]の変化量（点）						
例数	75	70	81	Wilcoxon スコアを用いた対比の検定の *P* 値	*P*=0.728	*P*=0.431
平均値±標準偏差	–19.9±10.6	–17.9±11.5	–19.6±10.5			
中央値	–21.0	–16.5	–20.0			
25%点	–28.0	–26.0	–27.0			
75%点	–12.0	–8.0	–11.0			
最小値	–42	–42	–39			
最大値	1	2	1			

–: 算出不能，a: 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
b: 75%点及びその 95%信頼区間については算出不能であった。
c: ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度（12 項目につき，全て 0［機能全廃］～4［正常］の 5 段階で評価。合計点数の範囲は 0～48 点）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 28 を引用）

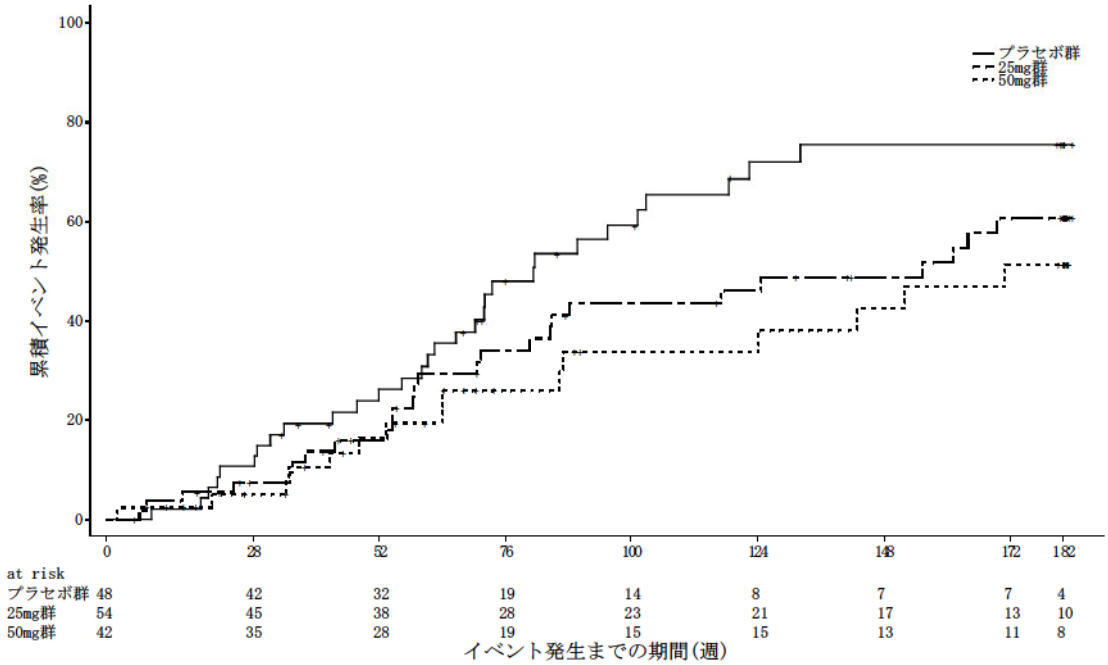


図 2.7.6.6-5 累積イベント発生率
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月以下，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 9 を引用）

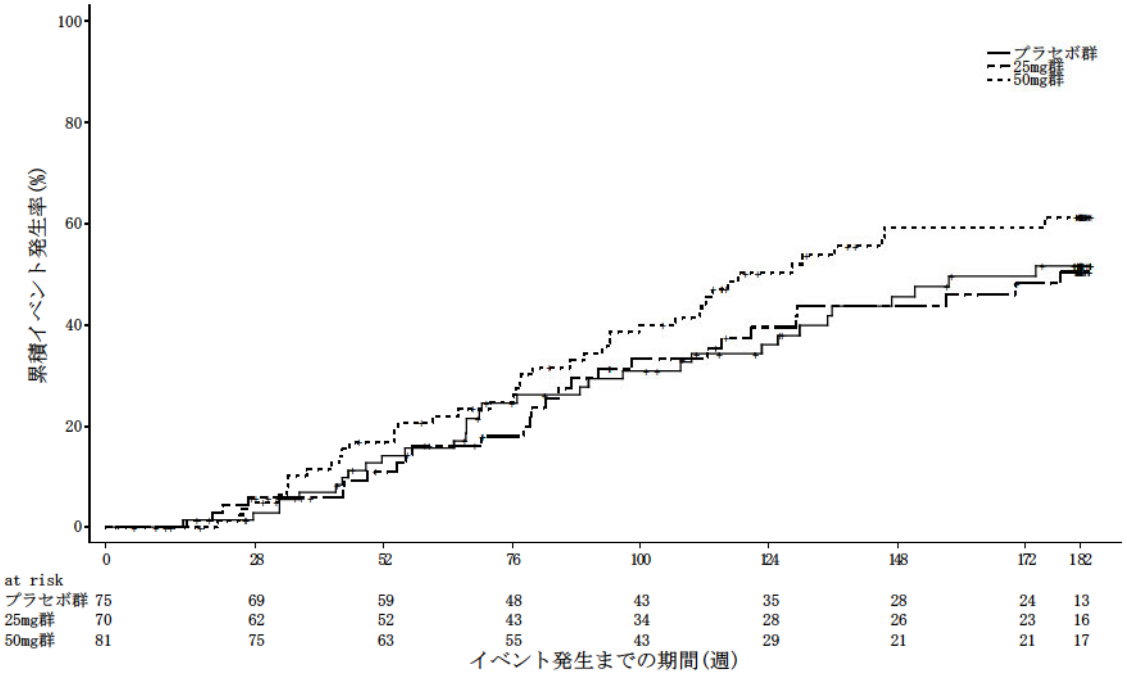


図 2.7.6.6-6 累積イベント発生率
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月超，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 10 を引用）

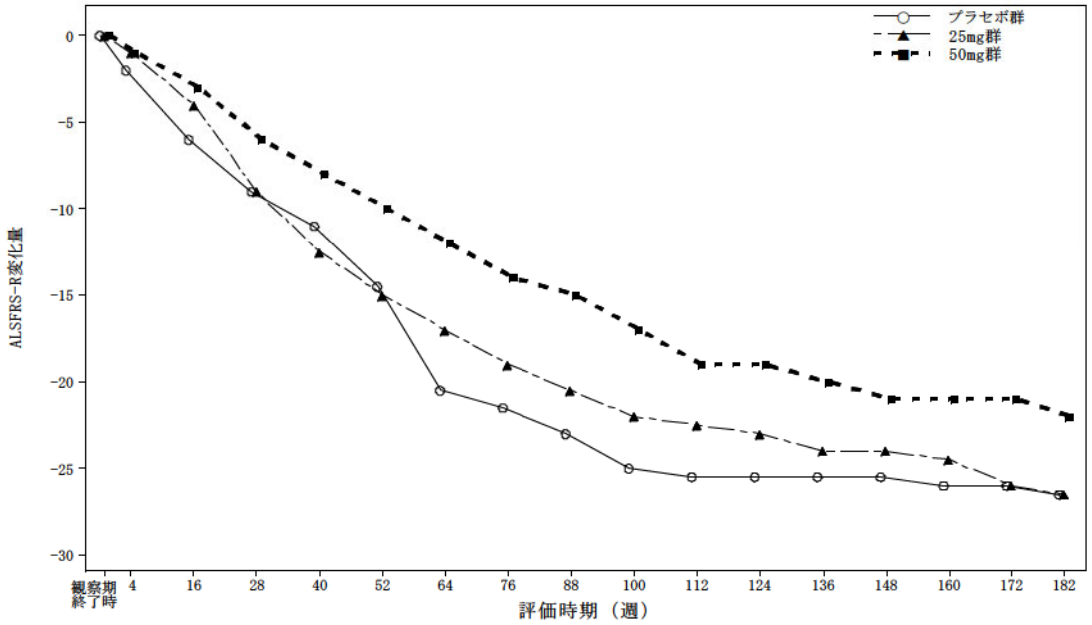


図 2.7.6.6-7　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月以下，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 11 を引用）

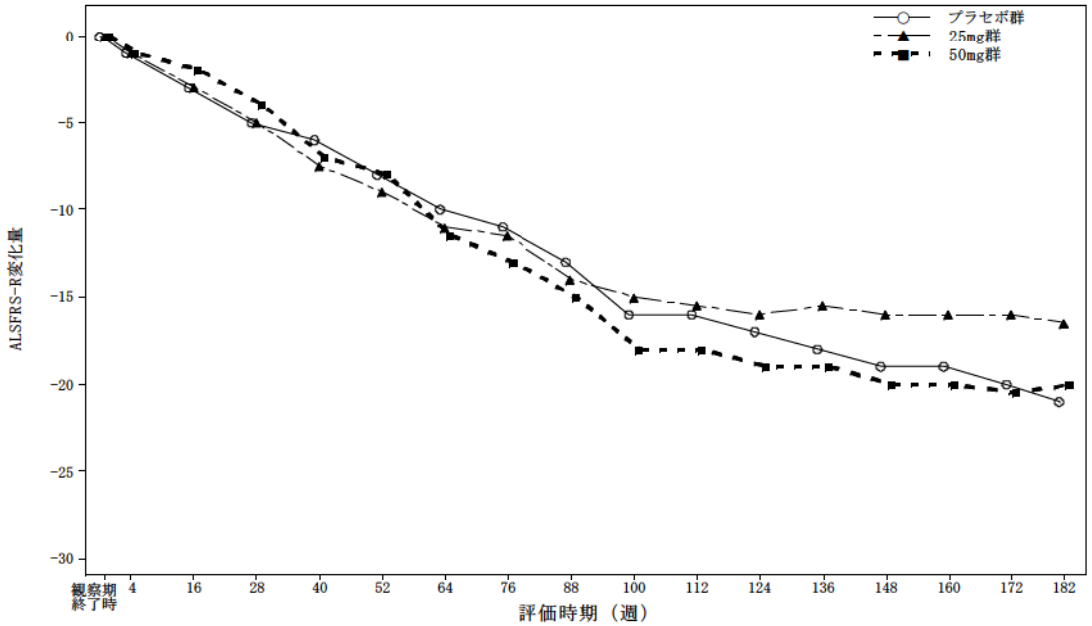


図 2.7.6.6-8　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月超，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.1 の図 12 を引用）

2.7.6.6.7.2 副次評価項目に関する追加解析

ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の部分集団において，%FVC，MMT 合計点数，握力（右手，左手），Norris スケール合計点数及び ALSAQ-40 合計点数の各副次評価項目につき，観察期終了時から最終時の変化量を表 2.7.6.6-22 及び表 2.7.6.6-23 に示した。

ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団では，%FVC の低下の抑制に用量反応性（単調及び飽和）が認められ（*P*<0.001 及び *P*=0.004；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定），Norris スケール合計点数の低下の抑制にも用量反応性（単調及び飽和）が認められた（*P*=0.005 及び *P*=0.008；Wilcoxon スコアを用いた対比［–1，0，1］及び対比［–2，1，1］の検定）。一方，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団では，各副次評価項目について明らかな用量反応性は認められなかった。

表 2.7.6.6-22　観察期終了時から最終時の各副次評価項目の変化量
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月以下，FAS）

項目		プラセボ群 (n=48)		25 mg 群 (n=54)		50 mg 群 (n=42)		Wilcoxon スコアを用いた対比の検定	
		例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	対比 [–1,0,1]（単調）	対比 [–2,1,1]（飽和）
%FVC	観察期終了時	48	89.90 (60.8～160.3)	54	93.55 (60.2～127.1)	42	92.05 (63.2～116.5)		
	最終時	48	35.05 (0.0～90.7)	54	41.20 (1.9～119.4)	41	44.80 (10.7～107.3)		
	変化量	48	–50.65 (–99.7～–1.9)	54	–49.15 (–113.3～8.8)	41	–39.50 (–105.5～1.9)	*P*<0.001	*P*=0.004
MMT 合計点数 [a]	観察期終了時	48	43.5 (22～55)	54	45.5 (30～55)	42	45.0 (29～55)		
	最終時	48	20.0 (0～48)	54	23.0 (1～49)	41	27.0 (1～55)		
	変化量	48	–24.0 (–45～–1)	54	–22.0 (–43～1)	41	–17.0 (–43～2)	*P*=0.042	*P*=0.054
握力（右手）（kg）	観察期終了時	48	14.5 (0～45)	54	14.5 (0～43)	42	12.5 (0～48)		
	最終時	48	0.0 (0～27)	54	0.0 (0～29)	41	0.0 (0～26)		
	変化量	48	–11.5 (–44～0)	54	–10.0 (–28～2)	41	–11.0 (–34～7)	*P*=0.106	*P*=0.070
握力（左手）（kg）	観察期終了時	48	12.5 (0～46)	54	14.0 (0～41)	42	14.0 (0～44)		
	最終時	48	0.0 (0～30)	54	0.0 (0～44)	41	0.0 (0～29)		
	変化量	48	–11.0 (–34～0)	54	–10.5 (–41～3)	41	–10.0 (–44～7)	*P*=0.081	*P*=0.039
Norris スケール合計点数 [b]	観察期終了時	48	86.5 (55～100)	54	86.0 (61～100)	42	89.0 (61～101)		
	最終時	48	21.5 (0～92)	54	28.5 (0～98)	41	41.0 (0～102)		
	変化量	48	–58.0 (–92～0)	54	–56.5 (–91～–1)	41	–47.0 (–87～1)	*P*=0.005	*P*=0.008
ALSAQ-40 合計点数 [c]	観察期終了時	47	95.0 (59～176)	51	94.0 (45～180)	42	94.5 (42～131)		
	最終時	47	177.0 (85～200)	54	168.5 (55～200)	40	153.0 (49～200)		
	変化量	46	66.0 (–1～128)	51	66.0 (–47～141)	40	49.5 (–14～106)	*P*=0.536	*P*=0.354

a: 「MMT（徒手筋力テスト）検査票」に基づき，MRC スコア（0［筋の収縮なし］～5［正常］の 6 段階）を用いて合計 11 筋の筋力を評価（合計点数の範囲は 0～55 点）

b: 四肢症状尺度（21 項目）及び球症状尺度（13 項目）の合計 34 項目を，0（機能全廃）～3（正常）の 4 段階で評価（合計点数の範囲は 0～102 点）

c: ALS の QOL 尺度（40 項目を 1～5 の 5 段階で評価［低い方が良好］。合計点数の範囲は 40～200 点）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 29 を引用）

表 2.7.6.6-23　観察期終了時から最終時の各副次評価項目の変化量
（国内 761 試験，ALS 発症から治験開始日までの期間：12 ヵ月超，FAS）

項目		プラセボ群 (n=75)		25 mg 群 (n=70)		50 mg 群 (n=81)		Wilcoxon スコアを用いた対比の検定	
		例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	例数	中央値（最小値～最大値）	対比 [−1,0,1]（単調）	対比 [−2,1,1]（飽和）
%FVC	観察期終了時	75	94.60 (61.0～132.9)	70	89.95 (63.2～119.8)	81	88.70 (60.5～139.8)		
	最終時	74	39.05 (0.0～114.1)	70	47.55 (5.7～106.8)	81	36.00 (2.2～150.3)		
	変化量	74	−46.75 (−112.5～5.7)	70	−38.15 (−102.3～6.0)	81	−49.00 (−96.4～19.2)	*P*=0.884	*P*=0.599
MMT 合計点数 [a]	観察期終了時	75	44.0 (21～55)	70	44.5 (22～55)	81	42.0 (22～55)		
	最終時	75	23.0 (0～55)	70	27.5 (1～55)	81	24.0 (0～55)		
	変化量	75	−21.0 (−50～3)	70	−15.0 (−42～10)	81	−17.0 (−45～6)	*P*=0.434	*P*=0.140
握力（右手）（kg）	観察期終了時	75	13.0 (0～40)	70	15.0 (0～40)	81	14.0 (0～37)		
	最終時	75	0.0 (0～34)	70	0.0 (0～35)	81	0.0 (0～29)		
	変化量	75	−8.0 (−36～2)	70	−7.5 (−34～6)	81	−8.0 (−37～8)	*P*=0.566	*P*=0.314
握力（左手）（kg）	観察期終了時	75	14.0 (0～41)	70	14.0 (0～45)	81	12.0 (0～36)		
	最終時	75	0.0 (0～33)	70	0.0 (0～44)	81	0.0 (0～26)		
	変化量	75	−8.0 (−41～5)	70	−6.0 (−37～3)	81	−7.0 (−31～0)	*P*=0.444	*P*=0.148
Norris スケール合計点数 [b]	観察期終了時	75	83.0 (44～101)	70	81.0 (39～102)	81	82.0 (40～101)		
	最終時	75	35.0 (1～102)	70	41.0 (0～101)	81	31.0 (1～96)		
	変化量	75	−49.0 (−88～1)	70	−35.0 (−92～0)	81	−46.0 (−86～1)	*P*=0.598	*P*=0.276
ALSAQ-40 合計点数 [c]	観察期終了時	74	100.5 (54～147)	69	101.0 (52～167)	79	102.0 (55～179)		
	最終時	75	167.0 (40～200)	70	144.5 (47～196)	81	162.0 (80～200)		
	変化量	74	61.0 (−26～112)	69	42.0 (−32～124)	79	55.0 (−8～112)	*P*=0.545	*P*=0.775

a:　「MMT（徒手筋力テスト）検査票」に基づき，MRC スコア（0［筋の収縮なし］～5［正常］の 6 段階）を用いて合計 11 筋の筋力を評価（合計点数の範囲は 0～55 点）
b:　四肢症状尺度（21 項目）及び球症状尺度（13 項目）の合計 34 項目を，0（機能全廃）～3（正常）の 4 段階で評価（合計点数の範囲は 0～102 点）
c:　ALS の QOL 尺度（40 項目を 1～5 の 5 段階で評価［低い方が良好］。合計点数の範囲は 40～200 点）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 30 を引用）

2.7.6.6.8 安全性の結果

2.7.6.6.8.1 有害事象

本治験では，安全性評価者（治験責任医師又は治験分担医師）が原疾患の進行に伴う症状の悪化（気管切開，非侵襲的呼吸補助装置の装着，侵襲的呼吸補助装置の装着，呼吸機能低下に関する自覚症状等及び胃瘻造設等）と判断した事象は，有害事象として取り扱わないこととした。ただし，死亡に至った事象については，全て有害事象として取り扱うこととした。

有害事象の概要を表 2.7.6.6-24 に示した。

有害事象発現率は，プラセボ群 99.2%（122/123 例），25 mg 群 97.6%（121/124 例），50 mg 群 98.4%（121/123 例）であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた。一方，副作用発現率は，プラセボ群 4.1%（5/123 例），25 mg 群 7.3%（9/124 例），50 mg 群 5.7%（7/123

例）であった。

重篤な有害事象は，プラセボ群79例（64.2%），25 mg群77例（62.1%），50 mg群80例（65.0%）に認められた。このうち原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象は，プラセボ群 61 例（49.6%），25 mg 群 66 例（53.2%），50 mg 群 61 例（49.6%）に認められた。重篤な副作用は 50 mg 群の 1 例に認められた心停止による死亡のみであった。

原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く死亡に至った有害事象はプラセボ群で 1 例に 1 件（胆管癌），25 mg 群で 2 例に 2 件（食道癌，脊柱損傷），50 mg 群で 3 例に 3 件（敗血症，心停止，自殺既遂）認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは，上述の心停止のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ群6例（4.9%），25 mg群4例（3.2%），50 mg群1例（0.8%）に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは，プラセボ群で 1 例に認められたアレルギー性皮膚炎のみであった。

表 2.7.6.6-24　有害事象の概要（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

項目	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
有害事象	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	242 (98.0)
副作用 [a]	5 (4.1)	9 (7.3)	7 (5.7)	16 (6.5)
高度の有害事象	50 (40.7)	51 (41.1)	52 (42.3)	103 (41.7)
高度の副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
重篤な有害事象	79 (64.2)	77 (62.1)	80 (65.0)	157 (63.6)
死亡	32 (26.0)	27 (21.8)	34 (27.6)	61 (24.7)
その他の重篤な有害事象	62 (50.4) [b]	66 (53.2)	61 (49.6)	127 (51.4)
生命を脅かすもの	4 (3.3) [b]	2 (1.6)	6 (4.9)	8 (3.2)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	58 (47.2)	63 (50.8)	60 (48.8)	123 (49.8)
永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天異常を来たすもの	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の医学的に重要な状態	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
重篤な副作用 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
その他の重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (4.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

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

b:　転帰死亡と判定された有害事象（心肺停止）を発現した 1 例（症例 ID：[redacted]）を含む

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 37 を引用）

MedDRA（Ver. 16.1）を用いて，症例報告書に記載された有害事象名を PT 及び SOC へ読み替えた。なお，同一被験者で同一の有害事象（MedDRA 読み替え後）が複数回発現した場合，因果関係，重症度について，それぞれ，治験薬との因果関係が最も強いもの，重症度が最も重いものを集計に用いた。

メコバラミン群合計で発現率 2.0%以上であった有害事象を表 2.7.6.6-25 に示し，全ての副作用を表 2.7.6.6-26 に示した。また，全ての有害事象を付録 2.7.6-1 に示した。

メコバラミン群合計で特に発現率が高かった（30.0%以上）有害事象は，便秘（53.4%，132/247 例），転倒（52.2%，129/247 例），鼻咽頭炎（42.9%，106/247 例），挫傷（39.3%，97/247

例）及び不眠症（30.8%，76/247 例）であった。また，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた副作用は白血球数増加（1.2%，3/247 例）及び肝機能異常（0.8%，2/247 例）のみであった。

表 2.7.6.6-25　メコバラミン群合計で発現率 2.0%以上の有害事象
（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
全有害事象	122 (99.2)	121 (97.6)	121 (98.4)	242 (98.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	9 (7.3)	14 (11.3)	14 (11.4)	28 (11.3)
心臓障害				
頻脈	7 (5.7)	3 (2.4)	6 (4.9)	9 (3.6)
洞性頻脈	4 (3.3)	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.2)
心室性期外収縮	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
耳および迷路障害				
回転性めまい	4 (3.3)	7 (5.6)	7 (5.7)	14 (5.7)
頭位性回転性めまい	4 (3.3)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
眼障害				
結膜炎	6 (4.9)	9 (7.3)	6 (4.9)	15 (6.1)
眼乾燥	2 (1.6)	4 (3.2)	10 (8.1)	14 (5.7)
白内障	4 (3.3)	3 (2.4)	8 (6.5)	11 (4.5)
眼精疲労	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
眼脂	2 (1.6)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
胃腸障害				
便秘	79 (64.2)	65 (52.4)	67 (54.5)	132 (53.4)
下痢	28 (22.8)	30 (24.2)	28 (22.8)	58 (23.5)
悪心	9 (7.3)	12 (9.7)	10 (8.1)	22 (8.9)
齲歯	10 (8.1)	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (7.7)
口内炎	12 (9.8)	8 (6.5)	9 (7.3)	17 (6.9)
嘔吐	5 (4.1)	9 (7.3)	8 (6.5)	17 (6.9)
痔核	9 (7.3)	10 (8.1)	6 (4.9)	16 (6.5)
腹部不快感	12 (9.8)	8 (6.5)	7 (5.7)	15 (6.1)
胃炎	8 (6.5)	5 (4.0)	8 (6.5)	13 (5.3)
上腹部痛	7 (5.7)	8 (6.5)	3 (2.4)	11 (4.5)
口内乾燥	3 (2.4)	4 (3.2)	5 (4.1)	9 (3.6)
胃食道逆流性疾患	6 (4.9)	2 (1.6)	7 (5.7)	9 (3.6)
歯周病	6 (4.9)	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.2)
腹痛	0 (0.0)	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)
腹部膨満	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)
歯痛	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)
口唇炎	5 (4.1)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)

表 2.7.6.6-25　メコバラミン群合計で発現率 2.0%以上の有害事象
（国内 761 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位疼痛	22 (17.9)	21 (16.9)	20 (16.3)	41 (16.6)
疼痛	23 (18.7)	22 (17.7)	19 (15.4)	41 (16.6)
末梢性浮腫	7 (5.7)	11 (8.9)	10 (8.1)	21 (8.5)
口渇	8 (6.5)	11 (8.9)	7 (5.7)	18 (7.3)
発熱	8 (6.5)	8 (6.5)	8 (6.5)	16 (6.5)
胸痛	6 (4.9)	9 (7.3)	5 (4.1)	14 (5.7)
適用部位紅斑	6 (4.9)	7 (5.6)	6 (4.9)	13 (5.3)
適用部位炎症	4 (3.3)	6 (4.8)	4 (3.3)	10 (4.0)
倦怠感	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (2.8)
局所腫脹	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (4.1)	6 (2.4)
肝胆道系障害				
肝機能異常	11 (8.9)	14 (11.3)	13 (10.6)	27 (10.9)
脂肪肝	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
免疫系障害				
季節性アレルギー	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	50 (40.7)	57 (46.0)	49 (39.8)	106 (42.9)
肺炎	18 (14.6)	18 (14.5)	19 (15.4)	37 (15.0)
気管支炎	12 (9.8)	14 (11.3)	14 (11.4)	28 (11.3)
足部白癬	10 (8.1)	18 (14.5)	5 (4.1)	23 (9.3)
尿路感染	10 (8.1)	7 (5.6)	10 (8.1)	17 (6.9)
胃腸炎	9 (7.3)	5 (4.0)	8 (6.5)	13 (5.3)
咽頭炎	10 (8.1)	8 (6.5)	5 (4.1)	13 (5.3)
白癬感染	4 (3.3)	9 (7.3)	4 (3.3)	13 (5.3)
膀胱炎	5 (4.1)	4 (3.2)	8 (6.5)	12 (4.9)
歯周炎	7 (5.7)	4 (3.2)	7 (5.7)	11 (4.5)
歯肉炎	2 (1.6)	5 (4.0)	5 (4.1)	10 (4.0)
毛包炎	0 (0.0)	3 (2.4)	5 (4.1)	8 (3.2)
口腔ヘルペス	5 (4.1)	0 (0.0)	7 (5.7)	7 (2.8)
帯状疱疹	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
歯髄炎	0 (0.0)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症				
転倒	77 (62.6)	64 (51.6)	65 (52.8)	129 (52.2)
挫傷	46 (37.4)	50 (40.3)	47 (38.2)	97 (39.3)
処置後合併症	17 (13.8)	19 (15.3)	13 (10.6)	32 (13.0)
裂傷	5 (4.1)	14 (11.3)	10 (8.1)	24 (9.7)
擦過傷	16 (13.0)	10 (8.1)	6 (4.9)	16 (6.5)
靭帯捻挫	12 (9.8)	7 (5.6)	8 (6.5)	15 (6.1)
関節脱臼	4 (3.3)	3 (2.4)	6 (4.9)	9 (3.6)
気管切開後の機能障害	2 (1.6)	6 (4.8)	2 (1.6)	8 (3.2)
足骨折	5 (4.1)	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)
損傷	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)

表 2.7.6.6-25　メコバラミン群合計で発現率 2.0%以上の有害事象
（国内 761 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	18 (14.6)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
血中トリグリセリド増加	5 (4.1)	9 (7.3)	10 (8.1)	19 (7.7)
血中尿素増加	3 (2.4)	9 (7.3)	6 (4.9)	15 (6.1)
白血球数増加	0 (0.0)	5 (4.0)	8 (6.5)	13 (5.3)
血圧上昇	4 (3.3)	5 (4.0)	6 (4.9)	11 (4.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (4.9)	3 (2.4)	7 (5.7)	10 (4.0)
体重減少	3 (2.4)	5 (4.0)	5 (4.1)	10 (4.0)
尿中蛋白陽性	4 (3.3)	5 (4.0)	4 (3.3)	9 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
代謝および栄養障害				
栄養障害	16 (13.0)	9 (7.3)	10 (8.1)	19 (7.7)
脱水	16 (13.0)	9 (7.3)	8 (6.5)	17 (6.9)
糖尿病	4 (3.3)	6 (4.8)	6 (4.9)	12 (4.9)
低ナトリウム血症	7 (5.7)	4 (3.2)	7 (5.7)	11 (4.5)
食欲減退	5 (4.1)	4 (3.2)	7 (5.7)	11 (4.5)
電解質失調	2 (1.6)	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.2)
高脂血症	4 (3.3)	5 (4.0)	3 (2.4)	8 (3.2)
低カリウム血症	3 (2.4)	0 (0.0)	5 (4.1)	5 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	22 (17.9)	22 (17.7)	13 (10.6)	35 (14.2)
関節痛	13 (10.6)	21 (16.9)	10 (8.1)	31 (12.6)
四肢痛	14 (11.4)	18 (14.5)	12 (9.8)	30 (12.1)
筋骨格痛	14 (11.4)	14 (11.3)	7 (5.7)	21 (8.5)
筋肉痛	13 (10.6)	8 (6.5)	12 (9.8)	20 (8.1)
関節周囲炎	3 (2.4)	8 (6.5)	4 (3.3)	12 (4.9)
頚部痛	7 (5.7)	6 (4.8)	4 (3.3)	10 (4.0)
変形性脊椎症	4 (3.3)	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
神経系障害				
頭痛	16 (13.0)	10 (8.1)	12 (9.8)	22 (8.9)
浮動性めまい	13 (10.6)	7 (5.6)	7 (5.7)	14 (5.7)
感覚鈍麻	6 (4.9)	5 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.4)
傾眠	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
緊張性頭痛	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
精神障害				
不眠症	40 (32.5)	37 (29.8)	39 (31.7)	76 (30.8)
うつ病	5 (4.1)	6 (4.8)	7 (5.7)	13 (5.3)
不安障害	5 (4.1)	4 (3.2)	6 (4.9)	10 (4.0)
不安	5 (4.1)	4 (3.2)	4 (3.3)	8 (3.2)
腎および尿路障害				
頻尿	5 (4.1)	3 (2.4)	7 (5.7)	10 (4.0)
排尿困難	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (2.8)
腎結石症	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)
尿閉	3 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)

表 2.7.6.6-25　メコバラミン群合計で発現率 2.0%以上の有害事象
（国内 761 試験，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群 合計 (n=247)
生殖系および乳房障害				
良性前立腺肥大症	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	26 (21.1)	17 (13.7)	26 (21.1)	43 (17.4)
誤嚥性肺炎	17 (13.8)	20 (16.1)	19 (15.4)	39 (15.8)
上気道の炎症	14 (11.4)	11 (8.9)	13 (10.6)	24 (9.7)
アレルギー性鼻炎	3 (2.4)	7 (5.6)	5 (4.1)	12 (4.9)
口腔咽頭痛	3 (2.4)	5 (4.0)	5 (4.1)	10 (4.0)
咳嗽	1 (0.8)	6 (4.8)	3 (2.4)	9 (3.6)
急性呼吸不全	1 (0.8)	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)
喘息	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (4.1)	6 (2.4)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.0)
痰貯留	4 (3.3)	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	13 (10.6)	25 (20.2)	21 (17.1)	46 (18.6)
紅斑	14 (11.4)	17 (13.7)	22 (17.9)	39 (15.8)
そう痒症	16 (13.0)	13 (10.5)	15 (12.2)	28 (11.3)
過剰肉芽組織	14 (11.4)	12 (9.7)	15 (12.2)	27 (10.9)
褥瘡性潰瘍	11 (8.9)	14 (11.3)	10 (8.1)	24 (9.7)
皮膚炎	7 (5.7)	8 (6.5)	8 (6.5)	16 (6.5)
脂漏性皮膚炎	8 (6.5)	7 (5.6)	8 (6.5)	15 (6.1)
皮膚びらん	4 (3.3)	11 (8.9)	3 (2.4)	14 (5.7)
皮膚乾燥	4 (3.3)	7 (5.6)	5 (4.1)	12 (4.9)
発疹	7 (5.7)	5 (4.0)	7 (5.7)	12 (4.9)
接触性皮膚炎	12 (9.8)	5 (4.0)	6 (4.9)	11 (4.5)
乾皮症	2 (1.6)	5 (4.0)	4 (3.3)	9 (3.6)
ざ瘡	1 (0.8)	6 (4.8)	2 (1.6)	8 (3.2)
汗疹	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)
皮膚剥脱	5 (4.1)	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (2.8)
蕁麻疹	6 (4.9)	5 (4.0)	2 (1.6)	7 (2.8)
水疱	3 (2.4)	5 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.4)
全身性そう痒症	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
皮下出血	7 (5.7)	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
血管障害				
高血圧	12 (9.8)	10 (8.1)	11 (8.9)	21 (8.5)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 38 を引用）

表 2.7.6.6-26　副作用（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）
a:　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」）
（添付資料 5.3.5.1.1 の表 39 を引用）

本治験では，373 例に治験薬が投与された。このうち以下の 3 例については，投与開始後に対象として不適格であったと判明したために治験を中止し，対象疾患に合致しなかったという理由で安全性解析対象集団から除外された（表 2.7.6.6-5）。この 3 例の被験者に発現した有害事象の概要を以下に示した。

- 症例 ID：[redacted]（50 mg 群）：14 件の有害事象を発現したが，いずれも軽度，非重篤であり，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。
- 症例 ID：[redacted]（50 mg 群）：4 件の有害事象を発現したが，いずれも軽度，非重篤であり，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

・症例 ID：[redacted]（プラセボ群）：12 件の有害事象を発現したが，いずれも軽度又は中等度，かつ非重篤であり，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

重症度別の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.6.6-27 に示した。また，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた高度の有害事象を表 2.7.6.6-28 に示した。

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

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

高度の副作用は 50 mg 群の 1 例に認められた心停止による死亡のみであった。同事象は，担当医師により，「心筋梗塞や不整脈等が原因と考えられるが死因の特定は困難。治験薬投与との関連はない可能性が高いが治験薬投与期間中に発現した事象であり，完全には否定できない」と判断され，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

項目単位（SOC，PT ごと）の有害事象及び副作用の重症度別集計結果をそれぞれ付録 2.7.6-2 及び付録 2.7.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-27　重症度別の有害事象及び副作用発現率（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

発現例数（発現率%）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 40 を引用）

表 2.7.6.6-28　メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた高度の有害事象（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 41 を引用）

2.7.6.6.8.2 発現時期別の有害事象

メコバラミン群合計で発現率が 10.0%以上であった有害事象の初発までの日数を表 2.7.6.6-29 に示した。

初発までの日数の中央値を投与群で比較したところ，適用部位疼痛の初発時期はプラセボ群と比べて 50 mg 群で早く，誤嚥性肺炎の初発時期はプラセボ群及び 25 mg 群と比べて 50 mg 群で遅かった。また，紅斑，処置後合併症，貧血及び尿中ブドウ糖陽性の初発時期は，プラセボ群と比較して 25 mg 群及び 50 mg 群でやや早く，逆にそう痒症の初発時期はやや遅かった。ただし，各事象とも初発までの日数は被験者によって大きく異なっていたことから，各有害事象の初発時期の投与群による違いは明確ではなかった。

表 2.7.6.6-29　メコバラミン群合計で発現率 10.0%以上の有害事象の初発までの日数
（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

基本語（PT）	プラセボ群 (n=123)		25 mg 群 (n=124)		50 mg 群 (n=123)		メコバラミン群合計 (n=247)	
	発現例数	初発までの日数（日）	発現例数	初発までの日数（日）	発現例数	初発までの日数（日）	発現例数	初発までの日数（日）
全有害事象	122	56.5 (1～333)	121	29.0 (1～295)	121	36.0 (1～705)	242	30.0 (1～705)
便秘	79	267.0 (10～1248)	65	191.0 (8～1229)	67	276.0 (5～1192)	132	226.0 (5～1229)
転倒	77	130.0 (5～931)	64	135.5 (3～1218)	65	144.0 (1～1111)	129	137.0 (1～1218)
鼻咽頭炎	50	208.5 (12～1247)	57	236.0 (20～1253)	49	232.0 (4～1260)	106	234.0 (4～1260)
挫傷	46	165.0 (5～931)	50	192.0 (5～1207)	47	218.0 (2～1234)	97	199.0 (2～1234)
不眠症	40	326.0 (2～1249)	37	330.0 (11～1154)	39	237.0 (19～1140)	76	296.5 (11～1154)
下痢	28	411.5 (104～1129)	30	318.0 (7～1166)	28	456.5 (2～1184)	58	348.5 (2～1184)
湿疹	13	344.0 (82～1220)	25	454.0 (18～1215)	21	444.0 (2～1154)	46	450.5 (2～1215)
呼吸不全	26	446.0 (86～1201)	17	610.0 (162～1177)	26	460.0 (118～1013)	43	527.0 (118～1177)
適用部位疼痛	22	393.5 (34～1165)	21	273.0 (81～1025)	20	203.5 (47～1099)	41	247.0 (47～1099)
疼痛	23	417.0 (61～1234)	22	327.0 (82～1133)	19	298.0 (50～1242)	41	323.0 (50～1242)
誤嚥性肺炎	17	378.0 (42～1027)	20	392.0 (61～1191)	19	635.0 (148～1197)	39	492.0 (61～1197)
紅斑	14	541.5 (1～904)	17	319.0 (3～1241)	22	369.5 (1～1116)	39	329.0 (1～1241)
肺炎	18	366.0 (1～791)	18	259.5 (42～1025)	19	402.0 (102～1289)	37	318.0 (42～1289)
背部痛	22	285.5 (26～730)	22	320.5 (31～984)	13	159.0 (16～729)	35	292.0 (16～984)
処置後合併症	17	474.0 (31～1247)	19	204.0 (6～1017)	13	279.0 (8～761)	32	255.5 (6～1017)
関節痛	13	274.0 (32～556)	21	322.0 (54～1207)	10	296.5 (68～825)	31	322.0 (54～1207)
四肢痛	14	334.0 (22～1151)	18	307.0 (7～1055)	12	305.5 (9～927)	30	305.5 (7～1055)
貧血	9	554.0 (198～876)	14	331.5 (106～723)	14	243.5 (54～798)	28	283.5 (54～798)
気管支炎	12	252.5 (77～1004)	14	356.5 (22～1154)	14	324.5 (141～578)	28	356.5 (22～1154)
そう痒症	16	250.0 (72～747)	13	407.0 (65～1221)	15	541.0 (23～1123)	28	454.5 (23～1221)
肝機能異常	11	366.0 (69～792)	14	369.0 (22～1131)	13	504.0 (113～1131)	27	440.0 (22～1131)
過剰肉芽組織	14	492.5 (54～1254)	12	538.0 (292～923)	15	344.0 (25～1190)	27	445.0 (25～1190)
尿中ブドウ糖陽性	18	431.0 (86～1221)	14	242.5 (26～1276)	12	280.0 (30～1034)	26	280.0 (26～1276)

MedDRA（ver. 16.1），初発までの日数：中央値（最小値～最大値）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 42 を引用）

メコバラミン群合計で発現率が 20.0%以上であった有害事象の時期別集計を表 2.7.6.6-30 に示した。

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

表 2.7.6.6-30　メコバラミン群合計で発現率 20.0%以上の有害事象に対する初発時期別集計（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

MedDRA（ver. 16.1），発現例数

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 43 を引用）

2.7.6.6.8.3 被験者背景別の有害事象

被験者背景別の有害事象発現率を表 2.7.6.6-31 に，副作用発現率表 2.7.6.6-32 に示した。

安全性解析対象集団の各投与群ともほとんどの被験者で有害事象が発現したため，被験者背景別の各部分集団においても，各投与群の有害事象発現率に明らかな違いは認められなかった。

一方，各投与群の対象例数が 20 例以上の部分集団のうち，「初発症状：球発症型」，「観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準：clinically definite ALS」及び「観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化：–3 点」の部分集団では，プラセボ群と比べてメコバラミン群合計で副作用発現率がやや高かった。

表 2.7.6.6-31　被験者背景別の有害事象発現率（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

項目	分類	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
安全性解析対象集団		122/123 (99.2)	121/124 (97.6)	121/123 (98.4)	242/247 (98.0)
年齢	65 歳未満	61/61 (100.0)	75/77 (97.4)	64/65 (98.5)	139/142 (97.9)
	65 歳以上	61/62 (98.4)	46/47 (97.9)	57/58 (98.3)	103/105 (98.1)
性別	男	70/71 (98.6)	78/81 (96.3)	69/71 (97.2)	147/152 (96.7)
	女	52/52 (100.0)	43/43 (100.0)	52/52 (100.0)	95/95 (100.0)
初発症状	球発症型	30/30 (100.0)	28/29 (96.6)	28/28 (100.0)	56/57 (98.2)
	四肢発症型	92/93 (98.9)	93/95 (97.9)	93/95 (97.9)	186/190 (97.9)
ALS 発症型	孤発性	116/117 (99.1)	119/122 (97.5)	116/118 (98.3)	235/240 (97.9)
	家族性	6/6 (100.0)	2/2 (100.0)	5/5 (100.0)	7/7 (100.0)
ALS 発症から治療期開始までの期間	18 ヵ月未満	56/57 (98.2)	61/63 (96.8)	57/59 (96.6)	118/122 (96.7)
	18 ヵ月以上	66/66 (100.0)	60/61 (98.4)	64/64 (100.0)	124/125 (99.2)
観察期終了時の%FVC	90%未満	57/57 (100.0)	58/60 (96.7)	61/63 (96.8)	119/123 (96.7)
	90%以上	65/66 (98.5)	63/64 (98.4)	60/60 (100.0)	123/124 (99.2)
観察期間%FVC 変化量	0%未満	89/90 (98.9)	83/85 (97.6)	78/80 (97.5)	161/165 (97.6)
	0%以上	33/33 (100.0)	38/39 (97.4)	43/43 (100.0)	81/82 (98.8)
観察期リルゾール服用の有無	なし	13/13 (100.0)	12/12 (100.0)	13/13 (100.0)	25/25 (100.0)
	あり	109/110 (99.1)	109/112 (97.3)	108/110 (98.2)	217/222 (97.7)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	32/33 (97.0)	42/43 (97.7)	49/49 (100.0)	91/92 (98.9)
	clinically probable ALS	62/62 (100.0)	58/60 (96.7)	47/49 (95.9)	105/109 (96.3)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	28/28 (100.0)	21/21 (100.0)	25/25 (100.0)	46/46 (100.0)
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	14/14 (100.0)	20/20 (100.0)	17/17 (100.0)	37/37 (100.0)
	2 度	108/109 (99.1)	101/104 (97.1)	104/106 (98.1)	205/210 (97.6)
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	42/42 (100.0)	43/45 (95.6)	42/42 (100.0)	85/87 (97.7)
	–2 点	45/46 (97.8)	40/41 (97.6)	44/45 (97.8)	84/86 (97.7)
	–3 点	35/35 (100.0)	38/38 (100.0)	35/36 (97.2)	73/74 (98.6)
スクリーニング時の肝機能障害の程度別 [a]	正常	99/100 (99.0)	93/96 (96.9)	101/103 (98.1)	194/199 (97.5)
	グレード 1	17/17 (100.0)	15/15 (100.0)	12/12 (100.0)	27/27 (100.0)
	グレード 2 以上	6/6 (100.0)	13/13 (100.0)	8/8 (100.0)	21/21 (100.0)
スクリーニング時の腎機能障害の程度別 [a]	正常	103/104 (99.0)	103/106 (97.2)	101/103 (98.1)	204/209 (97.6)
	グレード 1	17/17 (100.0)	10/10 (100.0)	13/13 (100.0)	23/23 (100.0)
	グレード 2 以上	2/2 (100.0)	8/8 (100.0)	7/7 (100.0)	15/15 (100.0)

発現例数/対象例数（発現率%）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 44 を引用）

表 2.7.6.6-32　被験者背景別の副作用発現率（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

項目	分類	プラセボ群 (n=123)	25 mg 群 (n=124)	50 mg 群 (n=123)	メコバラミン群合計 (n=247)
安全性解析対象集団		5/123 (4.1)	9/124 (7.3)	7/123 (5.7)	16/247 (6.5)
年齢	65 歳未満	3/61 (4.9)	6/77 (7.8)	2/65 (3.1)	8/142 (5.6)
	65 歳以上	2/62 (3.2)	3/47 (6.4)	5/58 (8.6)	8/105 (7.6)
性別	男	3/71 (4.2)	4/81 (4.9)	4/71 (5.6)	8/152 (5.3)
	女	2/52 (3.8)	5/43 (11.6)	3/52 (5.8)	8/95 (8.4)
初発症状	球発症型	0/30 (0.0)	2/29 (6.9)	3/28 (10.7)	5/57 (8.8)
	四肢発症型	5/93 (5.4)	7/95 (7.4)	4/95 (4.2)	11/190 (5.8)
ALS 発症型	孤発性	5/117 (4.3)	8/122 (6.6)	7/118 (5.9)	15/240 (6.3)
	家族性	0/6 (0.0)	1/2 (50.0)	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)
ALS 発症から治療期開始までの期間	18 ヵ月未満	1/57 (1.8)	3/63 (4.8)	4/59 (6.8)	7/122 (5.7)
	18 ヵ月以上	4/66 (6.1)	6/61 (9.8)	3/64 (4.7)	9/125 (7.2)
観察期終了時の%FVC	90%未満	3/57 (5.3)	2/60 (3.3)	5/63 (7.9)	7/123 (5.7)
	90%以上	2/66 (3.0)	7/64 (10.9)	2/60 (3.3)	9/124 (7.3)
観察期間%FVC 変化量	0%未満	4/90 (4.4)	6/85 (7.1)	6/80 (7.5)	12/165 (7.3)
	0%以上	1/33 (3.0)	3/39 (7.7)	1/43 (2.3)	4/82 (4.9)
観察期リルゾール服用の有無	なし	1/13 (7.7)	2/12 (16.7)	1/13 (7.7)	3/25 (12.0)
	あり	4/110 (3.6)	7/112 (6.3)	6/110 (5.5)	13/222 (5.9)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	0/33 (0.0)	3/43 (7.0)	5/49 (10.2)	8/92 (8.7)
	clinically probable ALS	4/62 (6.5)	2/60 (3.3)	2/49 (4.1)	4/109 (3.7)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	1/28 (3.6)	4/21 (19.0)	0/25 (0.0)	4/46 (8.7)
観察期終了時の ALS の重症度基準	1 度	1/14 (7.1)	0/20 (0.0)	1/17 (5.9)	1/37 (2.7)
	2 度	4/109 (3.7)	9/104 (8.7)	6/106 (5.7)	15/210 (7.1)
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	2/42 (4.8)	5/45 (11.1)	3/42 (7.1)	8/87 (9.2)
	–2 点	3/46 (6.5)	2/41 (4.9)	1/45 (2.2)	3/86 (3.5)
	–3 点	0/35 (0.0)	2/38 (5.3)	3/36 (8.3)	5/74 (6.8)
スクリーニング時の肝機能障害の程度別 [a]	正常	4/100 (4.0)	6/96 (6.3)	6/103 (5.8)	12/199 (6.0)
	グレード 1	0/17 (0.0)	2/15 (13.3)	1/12 (8.3)	3/27 (11.1)
	グレード 2 以上	1/6 (16.7)	1/13 (7.7)	0/8 (0.0)	1/21 (4.8)
スクリーニング時の腎機能障害の程度別 [a]	正常	3/104 (2.9)	8/106 (7.5)	5/103 (4.9)	13/209 (6.2)
	グレード 1	2/17 (11.8)	1/10 (10.0)	2/13 (15.4)	3/23 (13.0)
	グレード 2 以上	0/2 (0.0)	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)	0/15 (0.0)

発現例数/対象例数（発現率%）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 45 を引用）

さらに，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の部分集団について，有害事象及び副作用の SOC・PT 別集計を実施した（開鍵後に追加した解析）。

ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月以下の部分集団における有害事象発現率は，プラセボ群 97.9%（47/48 例），25 mg 群 96.3%（52/54 例），50 mg 群 97.6%（41/42 例）であり，副作用発現率はプラセボ群 2.1%（1/48 例），25 mg 群 3.7%（2/54 例），50 mg 群 4.8%（2/42 例）であった。一方，ALS 発症から治験開始日までの期間が 12 ヵ月超の部分集団における有害事象発現率は，プラセボ群 100.0%（75/75 例），25 mg 群 98.6%（69/70 例），50 mg 群 98.8%（80/81 例）であり，副作用発現率はプラセボ群 5.3%（4/75 例），25 mg 群 10.0%（7/70 例），50 mg 群 6.2%

（5/81 例）であった。すなわち，12 ヵ月以下及び 12 ヵ月超の各部分集団において，各投与群の有害事象発現率及び副作用発現率に明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.6.8.4 死亡

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

死亡に至った有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）の一覧を表 2.7.6.6-33 に示した。死亡に至った有害事象はプラセボ群で 1 例に 1 件（胆管癌），25 mg 群で 2 例に 2 件（食道癌，脊柱損傷），50 mg 群で 3 例に 3 件（敗血症，心停止，自殺既遂）認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は 50 mg 群の心停止であった。

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

表 2.7.6.6-33　死亡に至った有害事象の一覧
（国内 761 試験，原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日	重症度 因果関係	死因	投与開始から 死亡までの日数
	基本語（PT）	症例報告書記載名				
プラセボ群						
[redacted] 8，女性	胆管癌	総胆管癌	418 日目	高度 関連なし	総胆管癌	467 日
25 mg 群						
[redacted] 7，女性	食道癌	食道癌	228 日目	高度 関連なし	食道癌	423 日
[redacted] 5，男性	脊柱損傷	転落による頚髄損傷	87 日目	高度 関連なし	呼吸不全	90 日
50 mg 群						
[redacted] 7，男性	敗血症	敗血症	290 日目	高度 関連なし	敗血症性ショック	293 日
[redacted] 7，男性	心停止	心停止	256 日目	高度 関連あるかもしれない	心停止	256 日
[redacted] 6，男性	自殺既遂	縊死	523 日目	高度 関連なし	縊死	523 日

MedDRA（ver. 16.1）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 46 を引用）

死亡例のうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例（1 例）の叙述を以下に示した。

(1) 心停止（症例 ID：[redacted]）・・・

フイン，フリバス
その他の重篤な有害事象：腎機能障害（重篤分類：入院又は入院期間の延長が必要となるもの，治験薬との因果関係：関連なし）

【経過】

投与開始約26ヵ月前*	ALS を発症した（上肢発症型，孤発性）。
投与開始85日前*	本人より文書同意を取得後，治験に登録した。
投与開始7日前*	治療期に登録した。
投与開始日*	治験薬の投与を開始した。
投与開始約2ヵ月*	バイパップ導入，胃ろう造設。
投与開始96日*	BUN 値が 36 mg/dL とやや高値であったが，本人に自覚なく経過観察とした（腎機能障害発現日）。
投与開始約4ヵ月*	%FVC が 30%台のこともあったが，睡眠時はバイパップの装着ができていた。
投与開始120日*	投与開始117日* に定期来院 16 週の診察評価日に血液検査を行った結果，BUN 値が 55.3 mg/dL であったので，院内にて再度血液検査を行った。その結果 BUN 値が 61 mg/dL，また K 値も 5.7 mEq/L と高値であった。
投与開始124日*	精査目的にて入院となる。K 値を下げるため経腸栄養剤を変更。
投与開始125日*	腹部 CT 検査の結果，病変となるような原因はなかったが，両腎に軽度萎縮が認められた。
投与開始127日*	BUN 値は 39 mg/dL　K 値は 5.2 mEq/L とまだ高値である。
投与開始139日*	血液検査の結果，BUN 値は 33 mg/dL と高値で K 値は 4.6 mEq/L と改善してきたので，本日退院とし，外来にてフォローとする。
投与開始147日*	BUN 31，Cre 0.90，K 5.1
投与開始152日*	BUN 35，Cre 0.99，K 4.8
投与開始162日*	BUN 30，Cre 1.01，K 5.0，BUN が少しずつ低下し改善傾向
投与開始229日*	BUN 30，Cre 1.20，K 4.5（腎機能障害の転帰：軽快）
投与開始253日*	死亡直前の治験薬投与日
投与開始256日*（心停止の発現日）	前日は特に変わりなくバイパップ装着して睡眠に入った。午前 7 時頃妻がベットサイドに行くとバイパップ装着のまま冷たくなっていた。救急車にて近医に搬送され死亡確認された。

【治験責任医師等による治験薬との因果関係判定及びコメント】
因果関係：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。

【治験依頼者の見解】
本剤との因果関係については，死因が特定されていないことから評価困難である。

2.7.6.6.8.5 その他の重篤な有害事象

メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.6-34 に示し，メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）を表 2.7.6.6-35 に示した。さらに，重篤な有害事象（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）の一覧を表 2.7.6.6-36 に示した。

重篤な有害事象は，プラセボ群 79 例（64.2%），25 mg 群 77 例（62.1%），50 mg 群 80 例（65.0%）に認められた。このうち原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象は，プラセボ群 61 例（49.6%），25 mg 群 66 例（53.2%），50 mg 群 61 例（49.6%）に認められた。原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除いた重篤な有害事象のうち，メコバラミン群合計で発現率が高かった（2.0%以上）のは，誤嚥性肺炎（13.4%，33/247 例），肺炎（10.5%，26/247

*新薬承認情報提供時に置き換え

例），気管支炎（3.2%，8/247 例）及び尿路感染（2.0%，5/247 例）であり，このうちプラセボ群より発現率が 2 倍以上高かったのは尿路感染（プラセボ群：0.8%，1/123 例）であった。メコバラミン群合計で最も発現率が高かった誤嚥性肺炎の各投与群における発現率は，プラセボ群 8.9%（11/123 例），25 mg 群 12.9%（16/124 例），50 mg 群 13.8%（17/123 例）であった。重篤な副作用は 50 mg 群の 1 例に認められた心停止による死亡のみであった。

本治験で発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の詳細一覧を付録 2.7.4.7-4 に示した。

表 2.7.6.6-34　メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象
（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 47 を引用）

表 2.7.6.6-35　メコバラミン群合計で 2 例以上に認められた重篤な有害事象
（国内 761 試験，原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く，安全性解析対象集団）

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

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 48 を引用）

表 2.7.6.6-36　重篤な有害事象の一覧
（国内 761 試験，原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の処置
	基本語（PT）	症例報告書記載名				
プラセボ群						
[redacted]，女性	背部痛	腰痛	257 日目	軽度 関連なし	軽快 186 日間	その他 （死亡完了）
	肺炎	肺炎	352 日目	軽度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted]，男性	上気道の炎症	上気道炎	84 日目	軽度 関連なし	回復 184 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	59 日目	中等度 関連なし	回復 27 日間	投与終了後
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	1064 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted]，男性	声帯障害	声帯閉鎖	512 日目	高度 関連なし	回復 6 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	386 日目	軽度 関連なし	回復 47 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	622 日目	中等度 関連なし	回復 61 日間	継続
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	180 日目	軽度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted]，女性	創傷	頭部挫創	488 日目	軽度 関連なし	回復 8 日間	継続
	気管支肺炎	気管支肺炎	580 日目	中等度 関連なし	回復 53 日間	継続
[redacted]，女性	医療機器機能不良	胃瘻施術後不良	104 日目	高度 関連なし	回復 16 日間	継続
[redacted]，女性	ストレス心筋症	たこつぼ型心筋症	445 日目	高度 関連なし	回復 9 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	507 日目	高度 関連なし	回復 18 日間	継続
[redacted]，男性	腸炎	急性腸炎	89 日目	中等度 関連なし	回復 14 日間	継続
[redacted]，男性	挫傷	頭部打撲	371 日目	中等度 関連なし	回復 6 日間	継続
	不眠症	不眠	503 日目	中等度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡終了）
	尿路感染	尿路感染症	612 日目	中等度 関連なし	回復 14 日間	継続
	背部痛	背部疼痛	671 日目	中等度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡終了）
[redacted]，男性	尿管結石	左尿管結石	50 日目	中等度 関連なし	回復 164 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	380 日目	高度 関連なし	回復 7 日間	継続
	細菌感染	細菌感染症	478 日目	高度 関連なし	回復 3 日間	継続

表 2.7.6.6-36　重篤な有害事象の一覧
（国内 761 試験，原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）（続き）

症例 ID 年齢，性別	有害事象 基本語（PT）	有害事象 症例報告書記載名	発現日	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の処置
プラセボ群（続き）						
[redacted]，男性	結腸癌	盲腸癌	197 日目	高度 関連なし	回復 39 日間	中止
[redacted]，女性	上腕骨骨折	左上腕部骨幹部骨折	169 日目	中等度 関連なし	回復 66 日間	継続
[redacted]，男性	肺塞栓症	肺塞栓	487 日目	中等度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡完了）
[redacted]，女性	脊椎圧迫骨折	腰椎圧迫骨折	111 日目	軽度 関連なし	回復 471 日間	継続
	脱水	脱水	835 日目	中等度 関連なし	回復 15 日間	継続
[redacted]，男性	胃癌	早期胃癌	36 日目	中等度 関連なし	回復 46 日間	中止
[redacted]，男性	気管支炎	気管支炎	77 日目	軽度 関連なし	回復 7 日間	継続
[redacted]，男性	睡眠時無呼吸症候群	睡眠時無呼吸症候群	697 日目	軽度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	378 日目	高度 関連なし	回復 13 日間	継続
	気胸	右気胸	380 日目	高度 関連なし	回復 11 日間	投与終了後
[redacted]，男性	心肺停止	心肺停止	182 日目	高度 関連なし	軽快 1 日間	投与終了後
	低酸素性虚血性脳症	低酸素脳症	182 日目	高度 関連なし	未回復 －	投与終了後
[redacted]，男性	脱水	脱水	110 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted]，男性	潰瘍性大腸炎	潰瘍性大腸炎の再燃	753 日目	中等度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	41 日目	中等度 関連なし	回復 20 日間	継続
	腎盂腎炎	腎盂腎炎	41 日目	中等度 関連なし	回復 20 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	141 日目	高度 関連なし	回復 25 日間	継続
	出血性胃潰瘍	出血性胃潰瘍	165 日目	高度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡完了）
[redacted]，男性	医療機器機能不良	胃瘻チューブ不具合	380 日目	軽度 関連なし	回復 2 日間	継続
[redacted]，女性	下肢骨折	右下腿骨折	424 日目	中等度 関連なし	回復 40 日間	継続
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	嚥下性肺炎	620 日目	中等度 関連なし	軽快 120 日間	その他 （死亡完了）

表 2.7.6.6-36　重篤な有害事象の一覧
（国内 761 試験，原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）（続き）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の処置
	基本語（PT）	症例報告書記載名				
プラセボ群（続き）						
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1027 日目	中等度 関連なし	回復 14 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1055 日目	軽度 関連なし	回復 14 日間	継続
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	131 日目	高度 関連なし	未回復 －	その他（死亡により中止）
[redacted]，女性	脱水	脱水	49 日目	中等度 関連なし	回復 25 日間	継続
	胃腸障害	胃腸障害	247 日目	中等度 関連なし	回復 32 日間	継続
[redacted]，女性	痰貯留	喀痰排出困難	461 日目	中等度 関連なし	回復 27 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	230 日目	中等度 関連なし	回復 23 日間	継続
	肺炎	肺炎	883 日目	中等度 関連なし	回復 30 日間	継続
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	545 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted]，男性	血胸	外傷性血気胸	221 日目	高度 関連なし	回復 50 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	597 日目	中等度 関連なし	回復 17 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	691 日目	中等度 関連なし	回復 17 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	856 日目	中等度 関連なし	回復 6 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1226 日目	中等度 関連なし	回復 22 日間	継続
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	225 日目	中等度 関連なし	回復 11 日間	継続
	栄養障害	低栄養状態	241 日目	中等度 関連なし	未回復 －	継続
	全身性浮腫	全身性浮腫	241 日目	中等度 関連なし	軽快 52 日間	継続
[redacted]，女性	挫傷	打撲	287 日目	高度 関連なし	回復 12 日間	継続
[redacted]，女性	医療機器機能不良	胃瘻ボタンの狭窄	395 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
	肺炎	肺炎	505 日目	中等度 関連なし	未回復 －	その他（死亡により中止）
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	551 日目	中等度 関連なし	回復 30 日間	継続
	尿閉	尿閉	774 日目	中等度 関連なし	回復 9 日間	継続