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] 6，女性	白内障	白内障	550 日目	軽度 関連なし	回復 89 日間	継続
[redacted] 8，女性	胆管癌	総胆管癌	418 日目	高度 関連なし	死亡 50 日間	中止
[redacted] 7，男性	気管支肺炎	気管支肺炎	384 日目	中等度 関連なし	回復 24 日間	継続
	気管支肺炎	気管支肺炎	419 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted] 6，女性	ウイルス性胃腸炎	ウイルス性胃腸炎	1170 日目	中等度 関連なし	回復 3 日間	継続
[redacted] 5，女性	気管支炎	急性気管支炎	1004 日目	中等度 関連なし	回復 41 日間	継続
[redacted] 6，男性	頭痛	頭痛	316 日目	中等度 関連なし	回復 32 日間	継続
	硬膜下血腫	左慢性硬膜下血腫	358 日目	中等度 関連なし	回復 32 日間	継続
	肺炎	肺炎	791 日目	中等度 関連なし	回復 17 日間	継続
[redacted] 5，女性	過剰肉芽組織	気管切開部肉芽	515 日目	中等度 関連なし	軽快 762 日間	継続
[redacted] 6，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	370 日目	中等度 関連なし	回復 26 日間	継続
[redacted] 7，女性	白内障	白内障	11 日目	中等度 関連なし	回復 452 日間	継続
[redacted] 7，女性	自己免疫性肝炎	自己免疫性肝炎	106 日目	高度 関連なし	軽快 33 日間	休薬
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	170 日目	高度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted] 6，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	685 日目	高度 関連なし	回復 11 日間	継続
[redacted] 6，男性	外傷性頭蓋内出血	外傷性脳出血	882 日目	高度 関連なし	回復 160 日間	継続
[redacted] 5，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	135 日目	高度 関連なし	回復 45 日間	継続
	敗血症性ショック	敗血症性ショック	135 日目	高度 関連なし	回復 45 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	313 日目	高度 関連なし	回復 11 日間	継続
	急性胆嚢炎	急性胆嚢炎	480 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	505 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted] 6，男性	くも膜下出血	外傷性くも膜下出血	153 日目	高度 関連なし	回復 31 日間	投与終了後

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]6，男性	頭位性回転性めまい	良性発作性頭位めまい症	289 日目	中等度 関連なし	回復 9 日間	継続
	狭心症	狭心症発作	293 日目	中等度 関連なし	回復 4 日間	継続
[redacted]3，男性	気管支炎	気管支炎	731 日目	高度 関連なし	回復 41 日間	継続
[redacted]5，女性	尿管結石	左尿管結石症	770 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	継続
[redacted]6，男性	上腕骨骨折	右上腕骨近位端骨折	157 日目	中等度 関連なし	回復 68 日間	継続
[redacted]5，女性	低ナトリウム血症	低ナトリウム血症	1115 日目	中等度 関連なし	回復 60 日間	継続
25 mg 群						
[redacted]5，女性	尿路感染	尿路感染	949 日目	軽度 関連なし	回復 60 日間	継続
	肺炎	肺炎	1025 日目	軽度 関連なし	回復 40 日間	継続
[redacted]4，男性	上気道の炎症	上気道炎	28 日目	軽度 関連なし	回復 23 日間	継続
	上気道の炎症	上気道炎	117 日目	軽度 関連なし	回復 11 日間	継続
[redacted]6，男性	頭位性回転性めまい	良性発作性頭位性眩暈	26 日目	軽度 関連なし	回復 11 日間	継続
[redacted]7，女性	非感染性膀胱炎	慢性膀胱炎	722 日目	中等度 関連なし	回復 12 日間	継続
[redacted]7，女性	インフルエンザ	インフルエンザ A	284 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
[redacted]6，男性	誤嚥性肺炎	嚥下性肺炎	135 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
	脱水	脱水症	135 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
	上気道の炎症	上気道炎	181 日目	軽度 関連なし	回復 42 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	236 日目	軽度 関連なし	回復 35 日間	継続
[redacted]6，男性	肺炎	肺炎	978 日目	高度 関連なし	回復 18 日間	継続
[redacted]6，男性	血中ブドウ糖減少	血糖値の低下	590 日目	中等度 関連なし	回復 1 日間	継続
[redacted]6，女性	損傷	頭部外傷	68 日目	中等度 関連なし	回復 22 日間	継続
[redacted]7，男性	体内異物	気道内異物	176 日目	軽度 関連なし	回復 2 日間	継続
[redacted]7，女性	肺炎	肺炎	391 日目	中等度 関連なし	軽快 10 日間	投与終了後

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				
25 mg 群（続き）						
[redacted]4，男性	肺炎	肺炎	254 日目	中等度 関連なし	回復 8 日間	継続
	肺炎	肺炎	386 日目	中等度 関連なし	回復 6 日間	継続
[redacted]5，男性	肺炎	肺炎	125 日目	高度 関連なし	回復 10 日間	投与終了後
[redacted]7，女性	下痢	下痢	123 日目	中等度 関連なし	回復 26 日間	継続
[redacted]6，女性	尿路結石	尿路結石	104 日目	中等度 関連なし	回復 24 日間	継続
[redacted]7，男性	糖尿病	糖尿病悪化	135 日目	中等度 関連なし	回復 38 日間	継続
[redacted]5，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	163 日目	中等度 関連なし	回復 18 日間	継続
	肺炎	肺炎	470 日目	中等度 関連なし	回復 12 日間	休薬
	肺炎	肺炎	521 日目	高度 関連なし	回復 52 日間	休薬
[redacted]4，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	94 日目	中等度 関連なし	回復 4 日間	継続
[redacted]5，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1152 日目	高度 関連なし	回復 8 日間	継続
[redacted]7，男性	胆管結石	総胆管結石	789 日目	中等度 関連なし	回復 43 日間	継続
[redacted]7，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	436 日目	高度 関連なし	回復 11 日間	継続
[redacted]5，男性	裂傷	右前腕切創	499 日目	高度 関連なし	後遺症 803 日間	継続
[redacted]6，男性	肺炎	肺炎	151 日目	中等度 関連なし	回復 14 日間	継続
	肺炎	市中肺炎	341 日目	軽度 関連なし	回復 14 日間	継続
	肺炎	肺炎	510 日目	軽度 関連なし	回復 11 日間	継続
	肺炎	肺炎	642 日目	高度 関連なし	回復 60 日間	継続
	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	654 日目	中等度 関連なし	回復 48 日間	継続
	肺炎	肺炎	728 日目	中等度 関連なし	回復 25 日間	継続
	肺炎	市中肺炎	1198 日目	中等度 関連なし	回復 12 日間	継続
[redacted]7，男性	下部消化管出血	下部消化管出血	186 日目	中等度 関連なし	回復 12 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
25 mg 群（続き）						
[redacted]，女性	低酸素症	低酸素血症	257 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	206 日目	中等度 関連なし	回復 41 日間	継続
	下痢	下痢	261 日目	中等度 関連なし	回復 32 日間	継続
	肺炎	沈下性肺炎	265 日目	軽度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted]，女性	乳癌	乳癌	407 日目	高度 関連なし	未回復 55 日間	中止
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	315 日目	中等度 関連なし	回復 24 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	348 日目	中等度 関連なし	回復 19 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	368 日目	中等度 関連なし	回復 10 日間	継続
[redacted]，男性	上気道の炎症	上気道炎	685 日目	軽度 関連なし	回復 11 日間	継続
[redacted]，男性	尿路感染	尿路感染症	194 日目	高度 関連なし	回復 22 日間	継続
	出血性腸憩室	憩室出血	197 日目	高度 関連なし	回復 20 日間	継続
[redacted]，女性	大腿骨骨折	左大腿骨顆上骨折	1157 日目	中等度 関連なし	回復 104 日間	継続
[redacted]，男性	呼吸困難	誤嚥による呼吸困難感	731 日目	中等度 関連なし	回復 2 日間	継続
	呼吸困難	呼吸困難感	1164 日目	中等度 関連なし	回復 1 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1191 日目	中等度 関連なし	回復 17 日間	継続
[redacted]，男性	尿路感染	尿路感染症	291 日目	軽度 関連なし	回復 14 日間	継続
[redacted]，男性	無気肺	無気肺	491 日目	高度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡完了）
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	492 日目	高度 関連なし	回復 12 日間	継続
[redacted]，女性	閉塞性気道障害	気道閉塞	378 日目	高度 関連なし	回復 1 日間	継続
[redacted]，男性	気管支炎	気管支炎	51 日目	軽度 関連なし	回復 10 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	270 日目	高度 関連なし	回復 18 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		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				
25 mg 群（続き）						
[redacted]6，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	221 日目	中等度 関連なし	回復 15 日間	継続
	尿閉	尿閉	226 日目	中等度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]6，男性	肺炎	重症肺炎	47 日目	高度 関連なし	回復 14 日間	休薬
[redacted]6，女性	腎機能障害	腎機能低下	758 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
[redacted]6，男性	気管支炎	気管支炎	363 日目	高度 関連なし	回復 121 日間	継続
[redacted]6，男性	気管支炎	急性気管支炎	168 日目	高度 関連なし	回復 18 日間	休薬
	気管支炎	急性気管支炎	199 日目	高度 関連なし	回復 21 日間	継続
[redacted]7，女性	食道癌	食道癌	228 日目	高度 関連なし	死亡 196 日間	中止
[redacted]6，男性	肺炎	肺炎	134 日目	中等度 関連なし	回復 47 日間	継続
	脱水	脱水	434 日目	中等度 関連なし	回復 10 日間	継続
	肺炎	肺炎	518 日目	中等度 関連なし	回復 24 日間	継続
[redacted]5，女性	尿路結石	尿路結石	403 日目	中等度 関連なし	回復 9 日間	継続
[redacted]5，女性	呼吸不全	呼吸不全	541 日目	中等度 関連なし	回復 2 日間	継続
[redacted]7，男性	心筋梗塞	心筋梗塞	1020 日目	高度 関連なし	軽快 252 日間	継続
[redacted]7，男性	認知障害	認知機能障害	81 日目	高度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]4，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	572 日目	中等度 関連なし	回復 39 日間	継続
	呼吸不全	呼吸不全	615 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	635 日目	中等度 関連なし	回復 32 日間	継続
[redacted]3，女性	肺炎	肺炎	817 日目	高度 関連なし	回復 11 日間	継続
[redacted]7，女性	肝機能異常	肝機能障害	193 日目	軽度 関連なし	回復 225 日間	継続
[redacted]6，女性	尿路感染	尿路感染症	361 日目	中等度 関連なし	回復 50 日間	継続
	電解質失調	電解質異常	364 日目	高度 関連なし	回復 127 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	487 日目	中等度 関連なし	回復 12 日間	投与終了後

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
25 mg 群（続き）						
[redacted]，男性	頚椎骨折	環椎骨折	445 日目	高度 関連なし	回復 60 日間	継続
	腸の軸捻転	S 状結腸捻転	910 日目	高度 関連なし	回復 26 日間	継続
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1038 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted]，男性	脊柱損傷	転落による頚髄損傷	87 日目	高度 関連なし	死亡 4 日間	その他（死亡にて完了）
[redacted]，男性	くも膜下出血	外傷性くも膜下出血	163 日目	中等度 関連なし	未回復 －	休薬
	脳出血	外傷性脳内出血	163 日目	中等度 関連なし	未回復 －	休薬
	気胸	右気胸	163 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	休薬
	血胸	左血胸	163 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	休薬
	頚椎骨折	頚椎椎弓骨折	163 日目	中等度 関連なし	未回復 －	休薬
	椎間板突出	頚椎ヘルニア	163 日目	中等度 関連なし	未回復 －	休薬
[redacted]，女性	頭位性回転性めまい	良性発作性頭位めまい症	783 日目	中等度 関連なし	回復 46 日間	継続
	脊椎圧迫骨折	腰椎圧迫骨折	1218 日目	高度 関連なし	軽快 67 日間	継続
[redacted]，女性	上腕骨骨折	左上腕骨近位端骨折	621 日目	中等度 関連なし	回復 70 日間	継続
[redacted]，男性	気管支炎	気管支炎	175 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
	気管支炎	気管支炎	391 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
	気管支炎	気管支炎	438 日目	中等度 関連なし	回復 10 日間	継続
	気管支炎	気管支炎	589 日目	中等度 関連なし	回復 4 日間	継続
	気胸	右肺気胸	599 日目	高度 関連なし	回復 9 日間	投与終了後
	気管支肺炎	気管支肺炎	599 日目	中等度 関連なし	回復 18 日間	投与終了後
[redacted]，男性	脱水	脱水症	294 日目	中等度 関連なし	回復 2 日間	投与終了後
[redacted]，女性	挫傷	腰背部打撲	702 日目	中等度 関連なし	回復 7 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		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				
25 mg 群（続き）						
[redacted]4，女性	仙骨骨折	仙骨骨折	755 日目	中等度 関連なし	回復 33 日間	継続
	足骨折	左足楔状骨骨折	1033 日目	高度 関連なし	回復 21 日間	継続
	咽頭炎	咽頭炎	1148 日目	高度 関連なし	回復 17 日間	継続
	気管支炎	気管支炎	1154 日目	高度 関連なし	回復 17 日間	継続
[redacted]8，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	579 日目	中等度 関連なし	回復 26 日間	継続
[redacted]6，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	540 日目	中等度 関連なし	回復 16 日間	継続
[redacted]8，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	341 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	投与終了後
[redacted]7，女性	上肢骨折	左肩脱臼骨折	5 日目	高度 関連なし	回復 22 日間	継続
[redacted]5，女性	胃腸炎	急性胃腸炎	885 日目	高度 関連なし	未回復 －	休薬
50 mg 群						
[redacted]6，男性	肺炎	肺炎	102 日目	中等度 関連なし	未回復 －	投与終了後
[redacted]7，女性	肺炎	肺炎	155 日目	軽度 関連なし	回復 33 日間	投与終了後
[redacted]6，男性	胆嚢炎	胆のう炎	600 日目	軽度 関連なし	回復 43 日間	投与終了後
[redacted]5，男性	虫垂炎	虫垂炎	1106 日目	高度 関連なし	回復 86 日間	継続
	肺炎	肺炎	1289 日目	軽度 関連なし	回復 11 日間	投与終了後
[redacted]5，男性	上気道の炎症	急性上気道炎	247 日目	軽度 関連なし	回復 49 日間	継続
	回転性めまい	回転性めまい	502 日目	軽度 関連なし	回復 16 日間	継続
	急性呼吸窮迫症候群	急性呼吸窮迫症候群	803 日目	高度 関連なし	回復 14 日間	投与終了後
[redacted]7，男性	鼻咽頭炎	感冒	232 日目	軽度 関連なし	回復 38 日間	継続
	胃癌	胃癌	953 日目	高度 関連なし	未回復 －	中止
[redacted]6，男性	靭帯損傷	左膝靭帯損傷	381 日目	軽度 関連なし	回復 69 日間	継続
	靭帯捻挫	右下肢捻挫	596 日目	軽度 関連なし	回復 256 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
50 mg 群（続き）						
[redacted]，女性	穿孔性虫垂炎	穿孔性虫垂炎	200 日目	高度 関連なし	回復 24 日間	継続
	意識変容状態	意識障害	892 日目	高度 関連なし	回復 2 日間	休薬
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	802 日目	高度 関連なし	回復 6 日間	投与終了後
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	174 日目	高度 関連なし	回復 17 日間	継続
	呼吸困難	呼吸困難	234 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
	気管支炎	気管支炎	281 日目	高度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]，女性	胆管炎	胆管炎	264 日目	高度 関連なし	回復 71 日間	休薬
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	174 日目	高度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡完了）
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	541 日目	高度 関連なし	回復 21 日間	継続
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性両側性肺炎	1043 日目	中等度 関連なし	回復 15 日間	継続
[redacted]，男性	腹壁血腫	腹壁内血腫	219 日目	高度 関連なし	回復 47 日間	継続
	敗血症	敗血症	290 日目	高度 関連なし	死亡 4 日間	その他 （死亡完了）
	発作性頻脈	発作性頻拍症	276 日目	中等度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡完了）
	誤嚥性肺炎	嚥下性肺炎	276 日目	高度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡完了）
[redacted]，女性	高炭酸ガス血症	炭酸ガスナルコーシス	19 日目	中等度 関連なし	回復 1 日間	継続
	高炭酸ガス血症	炭酸ガスナルコーシス	203 日目	中等度 関連なし	回復 1 日間	継続
	閉塞性気道障害	気道閉塞	390 日目	中等度 関連なし	回復 8 日間	継続
	閉塞性気道障害	気道閉塞	432 日目	中等度 関連なし	回復 2 日間	継続
[redacted]，女性	上腕骨骨折	右上腕骨近位端骨折	297 日目	中等度 関連なし	回復 45 日間	継続
[redacted]，男性	便秘	便秘の悪化	295 日目	中等度 関連なし	回復 16 日間	継続
[redacted]，男性	胃腸炎	感染性胃腸炎	1060 日目	中等度 関連なし	回復 3 日間	継続
[redacted]，男性	腎盂腎炎	腎盂腎炎	162 日目	中等度 関連なし	回復 11 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
50 mg 群（続き）						
[redacted]，男性	腎機能障害	腎機能障害	96 日目	中等度 関連なし	軽快 134 日間	その他 （死亡完了）
	心停止	心停止	256 日目	高度 関連あるかもしれない	死亡 1 日間	その他 （死亡完了）
[redacted]，男性	損傷	頭部外傷	313 日目	中等度 関連なし	回復 126 日間	継続
	肺炎	肺炎	683 日目	高度 関連なし	回復 61 日間	継続
[redacted]，女性	循環虚脱	急性循環不全	214 日目	高度 関連なし	回復 16 日間	投与終了後
[redacted]，女性	気管支炎	急性気管支炎	242 日目	軽度 関連なし	回復 14 日間	継続
	気管支炎	急性気管支炎	322 日目	高度 関連なし	回復 9 日間	継続
	痰貯留	痰づまり	299 日目	高度 関連なし	回復 55 日間	継続
[redacted]，女性	気管支炎	急性気管支炎	283 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	継続
	気管支炎	急性気管支炎	658 日目	高度 関連なし	回復 12 日間	継続
	気管支炎	急性気管支炎	841 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	695 日目	中等度 関連なし	回復 14 日間	継続
[redacted]，男性	食欲減退	食欲不振	184 日目	中等度 関連なし	回復 4 日間	継続
[redacted]，男性	脳挫傷	脳挫傷	429 日目	高度 関連なし	未回復 35 日間	投与終了後
[redacted]，女性	回転性めまい	回転性眩暈	210 日目	軽度 関連なし	回復 9 日間	継続
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	169 日目	高度 関連なし	回復 5 日間	継続
	肺炎	肺炎	176 日目	高度 関連なし	回復 11 日間	投与終了後
[redacted]，男性	自殺既遂	縊死	523 日目	高度 関連なし	死亡 1 日間	その他（死亡により完了）
[redacted]，男性	白血球数増加	白血球数増多	190 日目	軽度 関連なし	回復 8 日間	継続
	誤嚥性肺炎	嚥下性肺炎	291 日目	中等度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]，女性	浮動性めまい	眩暈	254 日目	中等度 関連なし	回復 10 日間	継続
[redacted]，女性	帯状疱疹	帯状疱疹	164 日目	中等度 関連なし	軽快 9 日間	その他（死亡にて完了）

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				
50 mg 群（続き）						
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1164 日目	中等度 関連なし	回復 15 日間	継続
[redacted]，女性	挫傷	両足関節・足趾挫傷	111 日目	中等度 関連なし	回復 116 日間	継続
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	202 日目	中等度 関連なし	回復 10 日間	継続
[redacted]，男性	急性呼吸不全	急性呼吸不全	235 日目	高度 関連なし	回復 5 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	304 日目	中等度 関連なし	未回復 －	その他 （死亡終了）
[redacted]，男性	頭蓋骨陥没骨折	後頭部頭蓋骨陥没骨折	382 日目	高度 関連なし	回復 44 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	598 日目	高度 関連なし	回復 9 日間	投与終了後
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	1197 日目	中等度 関連なし	回復 10 日間	継続
[redacted]，女性	筋攣縮	筋攣縮	539 日目	中等度 関連なし	軽快 30 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	592 日目	高度 関連なし	未回復 －	投与終了後
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	862 日目	高度 関連なし	回復 27 日間	投与終了後
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	635 日目	高度 関連なし	回復 6 日間	継続
	気管支肺炎	気管支肺炎	767 日目	高度 関連なし	回復 6 日間	継続
[redacted]，男性	挫傷	腰部打撲	1106 日目	中等度 関連なし	回復 37 日間	継続
[redacted]，男性	睡眠時無呼吸症候群	SAS	533 日目	軽度 関連なし	未回復 －	継続
	大腸ポリープ	大腸ポリープ	732 日目	軽度 関連なし	未回復 －	継続
[redacted]，女性	出血性胃潰瘍	出血性胃潰瘍	64 日目	高度 関連なし	回復 46 日間	継続
[redacted]，男性	痛風	痛風発作	101 日目	軽度 関連なし	回復 378 日間	継続
	痔核	内痔核	467 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	695 日目	中等度 関連なし	回復 21 日間	継続
	腎盂腎炎	腎盂腎炎	722 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	投与終了後

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				
50 mg 群（続き）						
[redacted]，男性	尿路感染	尿路感染症	510 日目	中等度 関連なし	回復 18 日間	継続
	呼吸不全	換気不全	501 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	継続
[redacted]，男性	歯周炎	慢性辺縁性歯周炎 急性発作	1248 日目	中等度 関連なし	未回復 －	継続
	ネフローゼ症候群	ネフローゼ症候群 の増悪	1290 日目	中等度 関連なし	軽快 9 日間	投与終了後
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	590 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted]，男性	肺炎	肺炎	324 日目	高度 関連なし	回復 83 日間	休薬
[redacted]，女性	脳出血	脳出血	67 日目	高度 関連なし	回復 32 日間	休薬
	足関節部骨折	右足関節外踝骨折	149 日目	高度 関連なし	回復 59 日間	継続
[redacted]，男性	白内障	白内障の悪化	553 日目	軽度 関連なし	回復 5 日間	継続
[redacted]，女性	気管支肺炎	気管支肺炎	937 日目	中等度 関連なし	回復 52 日間	継続
	脱水	脱水	948 日目	中等度 関連なし	回復 3 日間	継続
[redacted]，男性	糖尿病	糖尿病の悪化	214 日目	軽度 関連なし	回復 92 日間	継続
	肺炎	肺炎	282 日目	高度 関連なし	回復 14 日間	継続
[redacted]，男性	坐骨神経痛	坐骨神経痛	13 日目	中等度 関連なし	回復 24 日間	継続
	肺炎	肺炎	285 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted]，女性	肺炎	肺炎	788 日目	中等度 関連なし	回復 17 日間	継続
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	786 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	投与終了後
[redacted]，女性	上室性頻脈	発作性上室性頻拍 症	262 日目	中等度 関連なし	回復 542 日間	継続
[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	351 日目	高度 関連なし	回復 19 日間	継続

MedDRA（ver. 16.1）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 49 を引用）

2.7.6.6.8.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の集計表を表 2.7.6.6-37 に，一覧を表 2.7.6.6-38 に示した。

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

表 2.7.6.6-37　治験薬の投与中止に至った有害事象（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	6 (4.9)	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
乳癌	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃癌	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
食道癌	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆管癌	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害				
薬疹	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 16.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 50 を引用）

表 2.7.6.6-38　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（国内 761 試験）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日 重篤/非重篤	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の処置
	基本語（PT）	症例報告書記載名				
プラセボ群						
[redacted] 7，男性	結腸癌	盲腸癌	197 日目 重篤	高度 関連なし	回復 39 日間	中止
[redacted] 6，男性	胃癌	早期胃癌	36 日目 重篤	中等度 関連なし	回復 46 日間	中止
[redacted] 6，男性	薬疹	薬疹	805 日目 非重篤	軽度 関連なし	回復 13 日間	中止
[redacted] 8，女性	胆管癌	総胆管癌	418 日目 重篤	高度 関連なし	死亡 50 日間	中止
[redacted] 6，男性	アレルギー性皮膚炎	アレルギー性皮膚炎	67 日目 非重篤	軽度 関連あるかもしれない	回復 153 日間	中止
[redacted] 4，男性	呼吸不全	呼吸不全	453 日目 重篤	高度 関連なし	死亡 7 日間	中止

表 2.7.6.6-38　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（国内 761 試験）（続き）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日 重篤/非重篤	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の処置
	基本語（PT）	症例報告書記載名				
25 mg 群						
[redacted]6，男性	薬疹	薬疹	159 日目 非重篤	中等度 関連なし	回復 41 日間	中止
[redacted]6，男性	薬疹	薬疹	393 日目 非重篤	軽度 関連なし	回復 67 日間	中止
[redacted]6，女性	乳癌	乳癌	407 日目 重篤	高度 関連なし	未回復 －	中止
[redacted]7，女性	食道癌	食道癌	228 日目 重篤	高度 関連なし	死亡 196 日間	中止
50 mg 群						
[redacted]7，男性	胃癌	胃癌	953 日目 重篤	高度 関連なし	未回復 －	中止

MedDRA ver. 16.1

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 51 を引用）

2.7.6.6.8.7 臨床検査値

各臨床検査項目の各評価時期の観察期終了時からの変化量について，2 標本 Wilcoxon 検定（有意水準：両側 5%）を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。25 mg 群又は 50 mg 群の少なくともいずれかでベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められた臨床検査項目及び評価時期を表 2.7.6.6-39（血液学的検査及び血液生化学検査）並びに表 2.7.6.6-40（尿検査）に示した。

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

また，臨床検査値に関連する重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-39　ベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められた臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学検査）及び評価時期（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 52 を引用）

表 2.7.6.6-40　ベースラインからの変化にプラセボ群との有意差が認められた臨床検査項目（尿検査）及び評価時期（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

25 mg 群又は 50 mg 群の少なくともいずれかでベースラインからの変化にプラセボ群との有意差が認められた評価時期を示した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 53 を引用）

2.7.6.6.8.8 バイタルサイン

各バイタルサイン項目の各評価時期の観察期終了時からの変化量について，2 標本 Wilcoxon 検定（有意水準：両側 5%）を用いて，プラセボ群と各メコバラミン群を比較した。25 mg 群又は 50 mg 群の少なくともいずれかでベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められたバイタルサイン項目及び評価時期を表 2.7.6.6-41 に示した。

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

また，バイタルサインに関連する重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-41　ベースラインからの変化量にプラセボ群との有意差が認められたバイタルサイン及び評価時期（国内 761 試験，安全性解析対象集団）

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

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の表 54 を引用）

2.7.6.6.8.9 心電図

観察期終了時に異常所見が認められなかった被験者のうち，最終時に異常所見ありと判定された被験者は，プラセボ群 14/99 例，25 mg 群 7/98 例，50 mg 群 10/102 例であった。

心電図に関連する重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.9 結論

有効性の主要評価項目（イベント発生までの期間及び観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量）において，メコバラミン 25，50 mg 群ではプラセボ群を上回る傾向は認められたものの，優越性を示すことはできなかった。一方，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，イベント発生までの期間の延長並びに 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。部分集団解析の結果ではあるものの，早期に診断されて治験に登録された ALS 患者で高い有効性が示されたことは，臨床的に意義がある。

また，本治験で ALS 患者にメコバラミン 25，50 mg 又はプラセボを週 2 回 182 週間（3 年 6 ヵ月）筋肉内投与したところ，安全性に問題はなかった。

2.7.6.7 国内 762 試験（長期投与試験）

（評価資料　5.3.5.2.1［中間報告書-2］，5.3.5.2.2［中間報告書-2 補遺］，5.3.5.2.3［最終報告書］，5.3.5.2.4［最終報告書補遺］）

本項では，主に中間報告書-2（補遺）に基づき，52 週評価時までのデータを対象とした結果を記述した。また，被験者の内訳（表 2.7.6.7-3）及び有害事象の概要（表 2.7.6.7-14）については，最終報告書（補遺）に基づき，全治験期間を対象とした解析結果も併記した。さらに，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象についても，全治験期間に認められた事象について併記した。

なお，試験終了後，本治験に組み入れられた被験者 3 例（[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）について，実施医療機関が原資料を全て廃棄した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）旨を治験依頼者が電話にて確認した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。治験依頼者は当該 3 例を GCP 違反例と判断し，当該 3 例を除いた再解析を実施して，その結果に基づいて総括報告書（中間報告書-2）補遺（添付資料 5.3.5.2.2）及び総括報告書（最終報告書）補遺（添付資料 5.3.5.2.4）を作成した。本項では，これらの補遺に基づく解析結果を示した。

2.7.6.7.1 試験方法

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略（国内 762 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E0302-J081-762
目的	ALS 患者を対象に，メコバラミン長期投与時の安全性及び有効性をオープン試験によって検討する。
治験デザイン	多施設共同，オープン試験
対象	孤発性 ALS 患者又は家族性 ALS 患者
選択基準	(1)ALS 患者を対象とした E0302 臨床第 2/3 相試験（E0302-J081-761，以下，国内 761 試験）の完了例（中止例を除く） 完了例とは，国内 761 試験において治療期を完了した被験者，非侵襲的呼吸補助装置の終日装着又は侵襲的呼吸補助装置の装着に至った被験者とした。 (2)本人より文書による同意取得が可能な患者。被験者が十分な同意能力を持っているが，原疾患の進行等により記名捺印又は署名が困難な場合は，被験者本人が治験参加に同意していることを確認の上，代諾者より記名捺印又は署名による文書同意を得ることも可能とした。
除外基準	(1)認知機能障害を有する患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (3)本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない患者 (4)重篤な心血管疾患，重篤な腎疾患，重篤な肝疾患を有する患者（重篤な疾患とは厚生労働省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」におけるグレード 3 を参考に判断する。ただし，原疾患によるものを除く） (5)悪性腫瘍を有する患者 (6)国内 761 試験の完了後に他の治験に参加した患者

	(7)薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患（アナフィラキシーショック）の現病又は既往歴を有する患者 (8)治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した患者
投与量 投与方法 投与期間	メコバラミン 50 mg を週 2 回筋肉内投与し，下記の治験中止基準に該当する場合又は完了（死亡）の場合を除き，医薬品製造販売承認時まで投与を行うこととした。ただし 25 mg への減量も可能とした。 治験中止基準 (1) 被験者より治験参加継続拒否の申し出があった場合 (2) 被験者より同意撤回の申し出があった場合 (3) 有害事象の発現を認め，治験責任医師等が治験の継続を困難と判断した場合 (4) 被験者の妊娠の報告があった場合 (5) 投与開始後に，被験者が対象として不適格であったと判明した場合 (6) 治験責任医師等が，有効性評価又は安全性確保の上で治験の中止を適切と判断した場合等 (7) 直前の投与日から 29 日以上休薬した場合
併用療法	併用禁止薬剤 他の治験薬は，治験薬投与開始日から終了時又は中止時まで使用禁止とした。 併用療法 • リハビリテーション 治験薬投与開始日から終了時又は中止時まで，全てのリハビリテーションの実施を可能とした。筋力を回復させるための運動，呼吸に関する訓練等，被験者の病態に応じて好ましいと思われるリハビリテーションを積極的に実施した。 • 栄養管理 治験薬投与開始日から終了時又は中止時まで，栄養管理に伴う処置（経鼻経管栄養法，IVH 又は PEG 等）が施行された場合であっても治験の継続は可能とした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.7-2 参照
評価項目	有効性 生存期間，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（本治験開始時にこれらのイベントが発生していない被験者のみ），日本語版改訂 ALSFRS-R 合計点数の投与前値からの変化量，%FVC 安全性 有害事象，副作用，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数）

解析方法	有効性及び安全性の解析は 52 週評価時までのデータを対象とした。ただし，安全性の有害事象の概要及び有害事象の時期別集計については，カットオフ日までに得られた全データを用いた解析も行った。 解析対象集団 登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団を有効性解析対象集団とした。 ・　同意未取得の被験者 ・　実施医療機関と治験依頼者の治験契約が未締結の状態で登録した被験者 ・　未投与例 ・　評価可能な有効性評価項目に関するデータが全くない被験者 登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。 ・　同意未取得の被験者 ・　実施医療機関と治験依頼者の治験契約が未締結の状態で登録した被験者 ・　対象疾患に関する選択基準に合致しない被験者 ・　未投与例 ・　評価可能な安全性に関するデータが全くない被験者 <u>有効性の解析</u> E0302-J081-762 試験（国内 762 試験）の登録時点を基点とした生存期間について Kaplan-Meier 法により生存曲線を算出した。また，国内 762 試験登録前までにイベントが発生しなかった被験者に対して，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）発生までの期間について Kaplan-Meier 法により生存曲線を算出した。生存期間，イベント発生までの期間に対する要約統計量を算出する時期は，登録後 4，16，28，40，52 週とした。 ALSFRS-R，%FVC については，投与前値に対する変化量を計算し，各時点（投与前，投与後 4，16，28，40，52 週及び最終評価日）の要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）を算出した。 <u>安全性の解析</u> 有害事象の解析は，治験薬投与後かつ中止日若しくは完了日まで，継続例については投与後 52 週評価最終日（投与後 52 週評価の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者は完了日・中止日，完了・中止していない被験者は ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの 52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）までに認められた事象を対象とした。ただし，各被験者の 52 週評価最終日までに発現した事象を対象とした集計を主とした。 被験者単位の有害事象，副作用，重症度が高度の有害事象，重篤な有害事象・副作用（死亡，その他の重篤な有害事象とその内訳），治験薬の中止に至った有害事象・副作用，治験薬の減量に至った有害事象・副作用の発現例数及び発現率を算出した。 項目単位（SOC・PT）の有害事象・副作用，重症度別の有害事象・副作用，因果関係別の有害事象，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」を除いた重篤な有害事象，中止に至った有害事象，治験薬の減量に至った有害事象各発現率を算出した。また，項目単位（SOC・PT）の初発有

	害事象については，投与後 3 ヵ月（全期間，0 週以上 12 週以下，12 週超 24 週以下，24 週超 36 週以下，36 週超 52 週以下，52 週超）ごとの時期別で発現例数を集計した。これらの項目単位（SOC・PT）別の初発有害事象の発現までの日数の要約統計量（発現例数，中央値，最小値，最大値）を算出した。 臨床検査値及びバイタルサインについて，連続量は投与後 52 週までの各時点（投与後 4，16，28，40，52 週，最終時［中止時若しくは 52 週］）の実測値及び投与前に対する各時点の変化量の要約統計量を算出した。順序データの尿検査の各項目及び心電図所見における異常の有無は，投与前に対する各時点のシフト表にて頻度分布（頻度，割合）を算出した。
症例数の設定根拠	国内 761 試験の目標被験者数が 360 例と計画されている。ただし，国内 761 試験におけるイベント発生（死亡のみ）及び中止の発生等を考慮し，本治験においてメコバラミンの長期投与時の安全性及び有効性を評価するための被験者数として最大 300 例を設定した。
目標症例数	最大 300 例
実施施設	日本，49 施設
実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（中間報告書-2［補遺を含む］のカットオフ日）

表 2.7.6.7-2　実施スケジュール（国内 762 試験）

時期（週）／観察・検査・評価	投与前	投与開始日	4	16	28	40	52	以降，12 週毎	終了時[a]（中止時）[b]
観察・検査・評価時期の範囲（週）	−4～0	―	3～5	14～18	26～30	38～42	50～54	±2 週間以内	
治験参加への同意	●								
選択基準・除外基準確認	●								
イベント発生		◆―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
ALSFRS-R	●		●	●	●	●	●	●	●
%FVC	●		●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査・血液生化学検査	●		●	●	●	●	●	●	●
尿検査	●[c]		●	●	●	●	●	●	●
心電図	●						●	●[d]	●
バイタルサイン	●		●	●	●	●	●	●	●
気管切開の実施状況		◆―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
有害事象・副作用		◆―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
投薬状況		◆―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶
併用薬・併用療法	◆―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――▶

ALSFRS-R = ALS Functional Rating Scale-Revised
FVC = forced vital capacity
a:　医薬品製造販売承認時
a, b: 最終投与日より 4 週間以内（29 日以上休薬したことによる中止の場合は，中止日から 4 週間以内）に実施する。
c:　女性被験者のみ妊娠検査を含む。
d:　52 週以降は 48 週毎に測定する。

2.7.6.7.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-3 に示した。

本治験の登録例は 149 例（GCP 違反例 3 例を含む）であった。登録例のうち治験薬投与前に死亡した 1 例（未投与例）及び原疾患進行のため通院困難となり，治験薬未投与のまま中止した 1 例（計 2 例，未投与例）を除く 147 例に治験薬が投与された。

投与例のうち，本治験の最終時における完了例（死亡例）は 39 例，中止例は 108 例であった。中止例の中止理由は，被験者の治験参加継続拒否（25 例），治験責任医師等の判断（12 例），直前の投与日から 29 日以上の休薬（11 例），有害事象の発現（6 例），その他（54 例，うち 47 例は「治験全体の中止のため」）であった。なお，GCP 違反例のうち，完了例（死亡例）は 1 例（[redacted]），中止例は 2 例（[redacted] 及び [redacted]）であり，2 例の中止理由は，順に，その他（「治験全体の中止のため」）及び被験者の治験参加継続拒否であった。

投与例のうち，各被験者の 52 週評価時における投与継続例は 114 例（GCP 違反例 2 例を含む），完了例（52 週時評価以前の死亡例）は 20 例（GCP 違反例 1 例を含む），中止例（52 週時評価以前の中止例）は 13 例であった。中止例の中止理由は，被験者の治験参加継続拒否（2 例），治験責任医師等の判断（1 例），直前の投与日から 29 日以上の休薬（5 例），有害事象の発現（2 例），その他（3 例）であった。

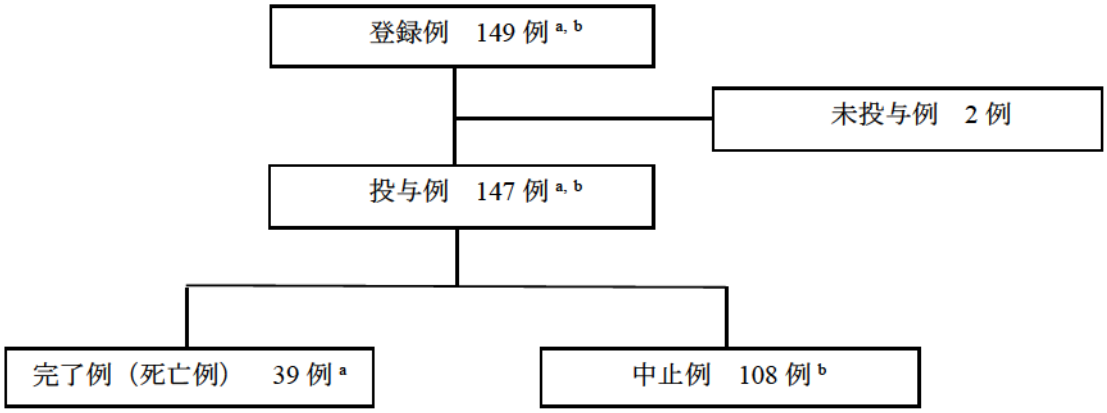


図 2.7.6.7-1　被験者の内訳（国内 762 試験，最終時，登録例）

a:　GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む
b:　GCP 違反例の 2 例（[redacted]，[redacted]）を含む

（添付資料 5.3.5.2.4 の表 1 を引用）

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（国内 762 試験，登録例）

内訳	最終時	各被験者の 52 週評価時[a]
登録例	149[b, c, d]	
未投与例	2	
投与例	147[b, c, d]	
投与継続例	—	114 (77.6)[c, d]
完了例（死亡例）	39 (26.5)[b]	20 (13.6)[b]
中止例	108 (73.5)[c, d]	13 (8.8)
中止理由		
被験者より治験参加継続拒否の申し出があった場合	25 (17.0)[c]	2 (1.4)
有害事象の発現を認め，治験責任医師等が治験の継続を困難と判断した場合	6 (4.1)	2 (1.4)
治験責任医師等が，有効性評価又は安全性確保の上で治験の中止を適切と判断した場合等	12 (8.2)	1 (0.7)
直前の投与日から 29 日以上休薬した場合	11 (7.5)	5 (3.4)
その他	54 (36.7)[d, e]	3 (2.0)

（ ）内は投与例に対する割合（%）
a: 52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週時
b: GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む
c: GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む
d: GCP 違反例の 1 例（[redacted]）を含む
e: 54 例のうち 47 例（GCP 違反例の 1 例［[redacted]］を含む）は「治験全体の中止のため」であった。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 13 及び添付資料 5.3.5.2.4 の表 1 を引用）

2.7.6.7.3 有効性及び安全性の解析対象

登録例 149 例のうち，未投与例 2 例を除く 147 例（98.7%）を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。なお，GCP 違反例であると判断された 3 例（[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）も有効性及び安全性解析対象集団に採用されたが，本申請資料の被験者背景，有効性及び安全性の解析ではこれら 3 例を除外して集計した結果を示した。

2.7.6.7.4 被験者背景

2.7.6.7.4.1 人口統計学的特性

有効性解析対象集団（GCP 違反例除外）の人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.7-4 に示した。

性別の構成比は男性 61.1%（88/144 例），女性 38.9%（56/144 例），年齢は 62.1±10.1（平均値±標準偏差，以下同様）歳であった。また，国内 761 試験の投与群の内訳はプラセボ群 44 例，25 mg 群 51 例，50 mg 群 49 例であった。

表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性の要約（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
性別	男性	24 (54.5)	35 (68.6)	29 (59.2)	88 (61.1)
	女性	20 (45.5)	16 (31.4)	20 (40.8)	56 (38.9)
年齢（歳）[a]	65 歳未満	25 (56.8)	29 (56.9)	24 (49.0)	78 (54.2)
	65 歳以上	19 (43.2)	22 (43.1)	25 (51.0)	66 (45.8)
	平均±標準偏差	61.3±10.6	61.4±9.7	63.6±10.1	62.1±10.1
	中央値	64.0	62.0	65.0	64.0
	最小値～最大値	31～74	37～80	44～80	31～80

GCP 違反例（被験者[redacted][redacted] 及び[redacted]）除外
a：国内 762 試験登録時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14 を引用）

2.7.6.7.4.2 疾患の特性

有効性解析対象集団（GCP 違反例除外）の疾患の特性の要約を表 2.7.6.7-5 に示した。

ALS の初発症状は，球発症型 15.3%（22/144 例），上肢発症型 56.3%（81/144 例），下肢発症型 28.5%（41/144 例）であり，発症型は孤発性 95.8%（138/144 例），家族性 4.2%（6/144 例）であった。ALS 発症から国内 761 試験治療期登録までの期間（平均値±標準偏差，以下同様）は，20.0±8.3 ヵ月，ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間は，53.2±17.9 ヵ月であった。

本治験における投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は，clinically definite ALS 62.5%（90/144 例），clinically probable ALS 31.3%（45/144 例），clinically probable-laboratory-supported ALS 6.3%（9/144 例）であった。国内 762 試験投与前の ALSFRS-R の合計点数の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 13.0（0～48），%FVC は 62.80（8.4～146.0）%であった。また，ALS の重症度基準は，3 度以上の被験者が 85.4%（123/144 例）とほとんどであり，1 度又は 2 度の被験者は 14.6%（21/144 例）であった。国内 761 試験におけるイベント発生例は 43.1%（62/144 例）であった。イベントの種類は非侵襲的呼吸補助装置の終日装着 26.4%（38/144 例），侵襲的呼吸補助装置の装着 16.7%（24/144 例）であった。

表 2.7.6.7-5　疾患の特性の要約（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目		国内 761 試験の投与群			合計 (n=144)
		プラセボ群 (n=44)	25 mg 群 (n=51)	50 mg 群 (n=49)	
初発症状	球発症型	8 (18.2)	6 (11.8)	8 (16.3)	22 (15.3)
	上肢発症型	23 (52.3)	31 (60.8)	27 (55.1)	81 (56.3)
	下肢発症型	13 (29.5)	14 (27.5)	14 (28.6)	41 (28.5)
ALS 発症型	孤発性	41 (93.2)	50 (98.0)	47 (95.9)	138 (95.8)
	家族性	3 (6.8)	1 (2.0)	2 (4.1)	6 (4.2)
ALS 発症から国内 761 試験治療期登録までの期間（ヵ月）	平均±標準偏差	20.5±8.4	20.6±8.9	18.9±7.6	20.0±8.3
	中央値	20.0	19.0	18.0	19.0
	最小値～最大値	8～38	6～38	6～38	6～38
ALS 発症から国内 762 試験登録時までの期間（ヵ月）	平均±標準偏差	52.2±19.1	54.6±18.5	52.6±16.4	53.2±17.9
	中央値	56.5	56.0	55.0	56.0
	最小値～最大値	15～81	12～82	16～82	12～82
国内 762 試験投与前の ALSFRS-R 合計点数	平均±標準偏差	15.4±11.6	16.7±13.0	18.2±13.0	16.8±12.6
	中央値	12.0	13.0	15.0	13.0
	最小値～最大値	1～39	0～47	1～48	0～48
国内 762 試験投与前の%FVC[a]	例数	20	28	25	73
	平均±標準偏差	63.36±29.36	50.91±27.40	63.86±35.03	58.76±30.93
	中央値	63.90	54.95	64.40	62.80
	最小値～最大値	9.8～103.9	8.4～92.2	12.2～146.0	8.4～146.0
国内 762 試験投与前の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	26 (59.1)	33 (64.7)	31 (63.3)	90 (62.5)
	clinically probable ALS	15 (34.1)	15 (29.4)	15 (30.6)	45 (31.3)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	3 (6.8)	3 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.3)
国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	1 度	1 (2.3)	2 (3.9)	1 (2.0)	4 (2.8)
	2 度	4 (9.1)	5 (9.8)	8 (16.3)	17 (11.8)
	3 度	10 (22.7)	9 (17.6)	9 (18.4)	28 (19.4)
	4 度	8 (18.2)	19 (37.3)	15 (30.6)	42 (29.2)
	5 度	21 (47.7)	16 (31.4)	16 (32.7)	53 (36.8)
	1 度・2 度	5 (11.4)	7 (13.7)	9 (18.4)	21 (14.6)
	3 度・4 度・5 度	39 (88.6)	44 (86.3)	40 (81.6)	123 (85.4)
国内 761 試験でのイベント発生の有無	なし	23 (52.3)	32 (62.7)	27 (55.1)	82 (56.9)
	あり	21 (47.7)	19 (37.3)	22 (44.9)	62 (43.1)
国内 761 試験でのイベントの種類	非侵襲的呼吸補助装置の終日装着	13 (29.5)	15 (29.4)	10 (20.4)	38 (26.4)
	侵襲的呼吸補助装置の装着	8 (18.2)	4 (7.8)	12 (24.5)	24 (16.7)
国内 762 試験投与前の呼吸機能	非侵襲的呼吸補助装置の装着	12 (27.3)	13 (25.5)	18 (36.7)	43 (29.9)
	侵襲的呼吸補助装置の装着	14 (31.8)	17 (33.3)	11 (22.4)	42 (29.2)
	気管切開	16 (36.4)	19 (37.3)	13 (26.5)	48 (33.3)
国内 762 試験投与前の非侵襲的呼吸補助装置の終日装着合計時間（時間/日）	例数	12	13	18	43
	平均±標準偏差	17.8±8.4	12.5±7.9	17.8±8.0	16.2±8.3
	中央値	22.5	10.0	22.5	22.0
	最小値～最大値	2～24	1～24	2～24	1～24

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外

a:　国内 761 試験でイベントが発生した被験者及び気管切開が実施された後に登録された被験者は集計から除外。

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 15 を引用）

2.7.6.7.5 治験薬の投与期間

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週評価時までの治験薬の暴露期間を表 2.7.6.7-6 に示した。暴露期間（平均値±標準偏差）は 308.9±94.0 日であった。また，暴露期間の中央値は 358.0 日であった。治験薬を 25 mg に減量した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-6　治験薬の暴露期間（国内 762 試験，安全性解析対象集団，52 週評価最終日までの集計）

項目		n=144
暴露期間（日）	平均値±標準偏差	308.9±94.0
	中央値	358.0
	最小値～最大値	8～378

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
暴露期間（日）=評価最終日–治験薬投与開始日+1
評価最終日：52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週までに完了・中止した被験者は完了日・中止日，52 週超の完了例，中止例及びカットオフ時（2014 年 10 月 31 日）での継続例は 52 週評価最終日（ALSFRS-R，%FVC，血液学的検査・血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの投与後 52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）とした。

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 25 を引用）

2.7.6.7.6 有効性の結果

2.7.6.7.6.1 生存期間

有効性解析対象集団（GCP 違反例除外）を対象とした Kaplan-Meier 法による各評価日における生存率を表 2.7.6.7-7 に，生存曲線を図 2.7.6.7-2 に示した。生存期間は国内 762 試験の登録時点を起点とし，あらゆる原因による死亡をイベントとした。また，52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週以前の中止例は中止日で打ち切りとし，54 週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日で打ち切りとした。

Kaplan-Meier 法による生存率（95%信頼区間）は 4 週時 99.3%（97.9%，100.0%），16 週時 95.8%（92.4%，99.1%），28 週時 92.9%（88.6%，97.1%），40 週時 87.4%（81.7%，93.0%），52 週時 85.7%（79.7%，91.7%）であった。なお，生存期間の 25%点には達しなかった（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.2.1.1）。

表 2.7.6.7-7　生存率（国内 762 試験，有効性解析対象集団，52 週評価最終日までの集計）

Kaplan-Meier 法による推定	登録時からの評価時期					
	登録時	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週 [a]
生存率（%）		99.3	95.8	92.9	87.4	85.7
95%信頼区間		97.9, 100.0	92.4, 99.1	88.6, 97.1	81.7, 93.0	79.7, 91.7
累積生存例数	144	142	134	123	108	62
死亡例数	—	1	5	4	7	2
打ち切り例数	—	1	3	7	8	44

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
a: 54 週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日（52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）で打ち切りとした。

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 17 を引用）

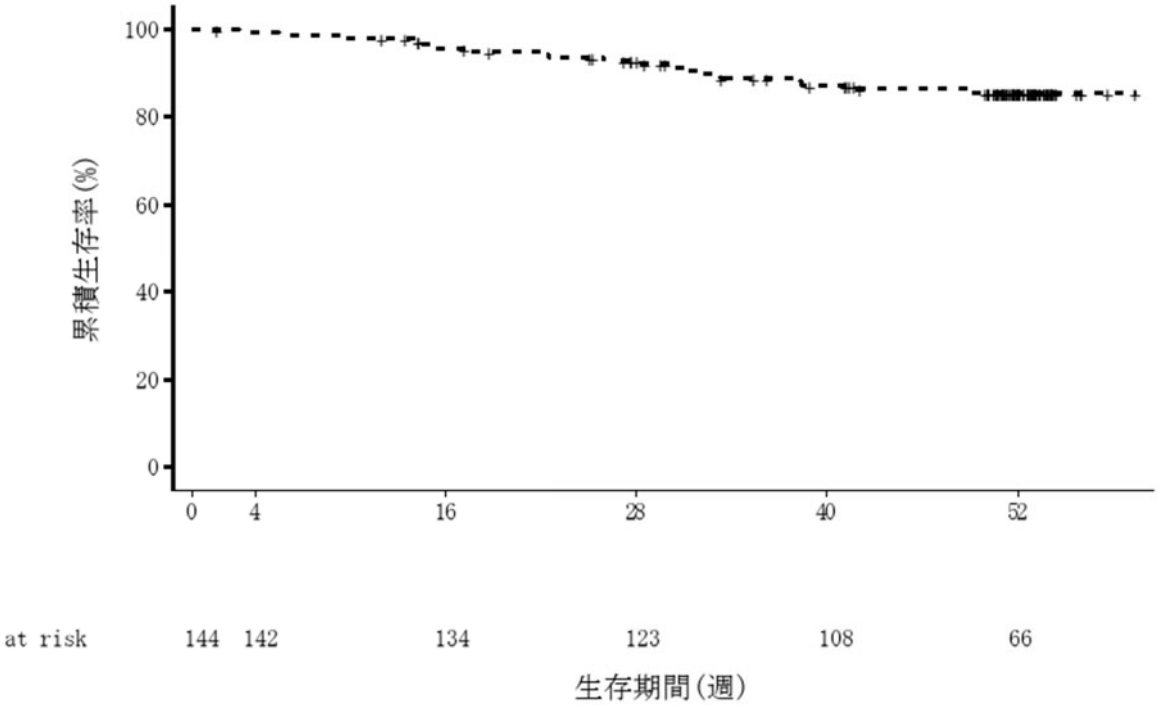


図 2.7.6.7-2　累積生存率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外

（添付資料 5.3.5.2.2 の図 4 を引用）

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

国内 762 試験登録前までにイベントが発生しなかった被験者を対象とした Kaplan-Meier 法による各評価日における累積イベント発生率を表 2.7.6.7-8 に，累積イベント発生率の推移を図 2.7.6.7-3 に示した。本治験では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をイベントと定義し，イベント発生日は非侵襲的呼吸補助装置の 22 時間以上の装着（終日装着）が開始された日，侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日又は死亡日とした。52 週時評価の許容範囲の最大である 54 週以前の中止例は中止日で打ち切りとした。また，54 週以降に中止又は初回イベントを発生した被験者あるいはカットオフ日時点までの継続例は 52 週評価最終日で打ち切りとした。

Kaplan-Meier 法による累積イベント発生率（95%信頼区間）は 4 週時 0.0%（0.0%，0.0%），16 週時 4.9%（0.2%，9.6%），28 週時 7.5%（1.7%，13.2%），40 週時 14.5%（6.5%，22.4%），52 週時 20.6%（11.2%，30.0%）であった。

Kaplan-Meier 法によるイベント発生率 25%までの期間には達しなかった（添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.2.1.1）。

表 2.7.6.7-8　累積イベント発生率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

Kaplan-Meier 法による推定	登録時	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週 [a]
累積イベント発生率（%）		0.0	4.9	7.5	14.5	20.6
95%信頼区間		0.0, 0.0	0.2, 9.6	1.7, 13.2	6.5, 22.4	11.2, 30.0
国内 761 試験非イベント発生例数	82	82	76	69	58	28
イベント発生例数	—	0	4	2	5	4
打ち切り例数	—	0	2	5	6	26

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
国内 762 試験登録前までにイベントが発生しなかった被験者を対象に解析した。
a:　54 週以降の中止例又は死亡例並びにカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日（52 週時評価の許容範囲内の最も遅い評価日）で打ち切りとした。

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 18 を引用）

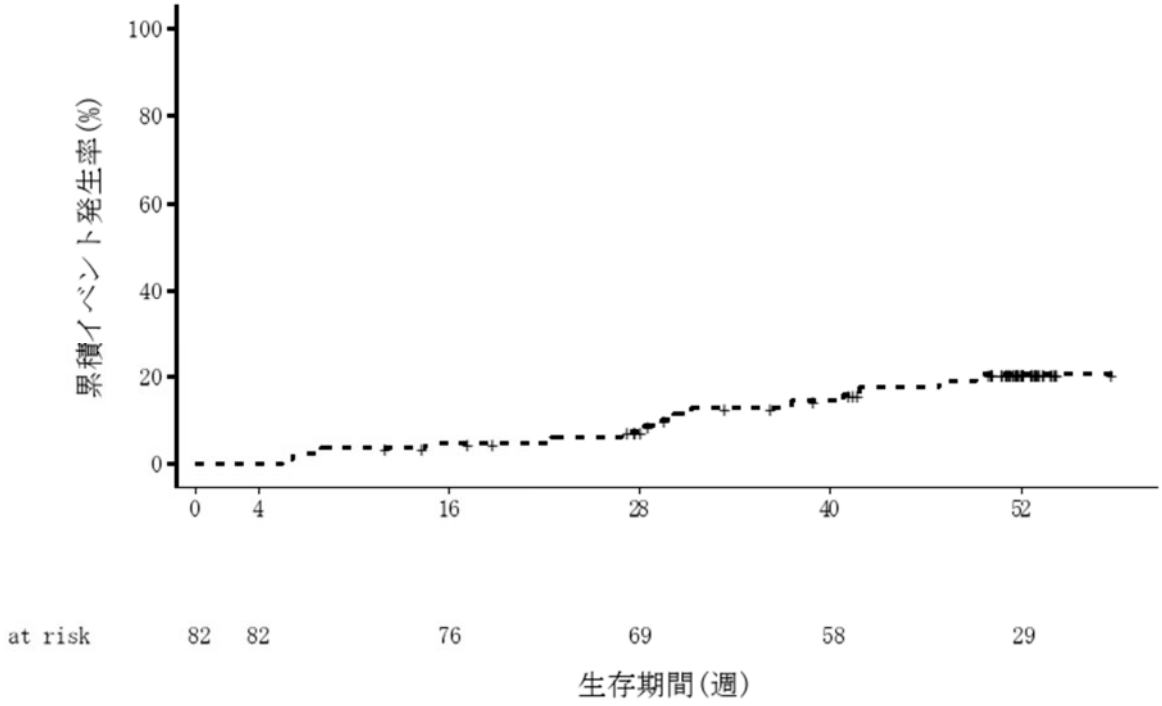


図 2.7.6.7-3　累積イベント発生率（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
国内 762 試験登録前までにイベントが発生しなかった被験者を対象に解析した。

（添付資料 5.3.5.2.2 の図 5 を引用）

2.7.6.7.6.3 ALSFRS-R

有効性解析対象集団（GCP 違反例除外）を対象とし，投与後 52 週までの各評価時期における ALSFRS-R 合計点数（48 点満点；0～4 点/項目×12 項目）及び投与前からの変化量を表 2.7.6.7-9 に，ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移を図 2.7.6.7-4 に示した。

ALSFRS-R 合計点数の投与前の中央値（最小値～最大値）は 13.0（0～48）であった。メコバラミン投与後，最終評価日（52 週）の ALSFRS-R 合計点数の中央値（最小値～最大値）は 9.0（0～47）であり，投与前からの変化量の中央値（最小値～最大値）は–1.0（–17～3）であった。

表 2.7.6.7-9　各評価時期における ALSFRS-R 合計点数及び投与前からの変化量
（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目	合計点数				変化量 [a]			
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値
投与前	144	13.0	0	48				
4 週	141	12.0	0	48	141	0.0	–17	2
16 週	133	12.0	0	48	133	0.0	–17	3
28 週	122	11.5	0	48	122	–1.0	–17	1
40 週	106	10.5	0	47	106	–1.0	–17	0
52 週	101	9.0	0	47	101	–2.0	–17	0
最終評価日（52 週）[b]	143	9.0	0	47	143	–1.0	–17	3

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
a:　変化量の要約統計量は，投与前値及び各評価時点の両データを有する被験者を対象に算出した。
b:　中止時を含む 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終のデータとした。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 19 を引用）

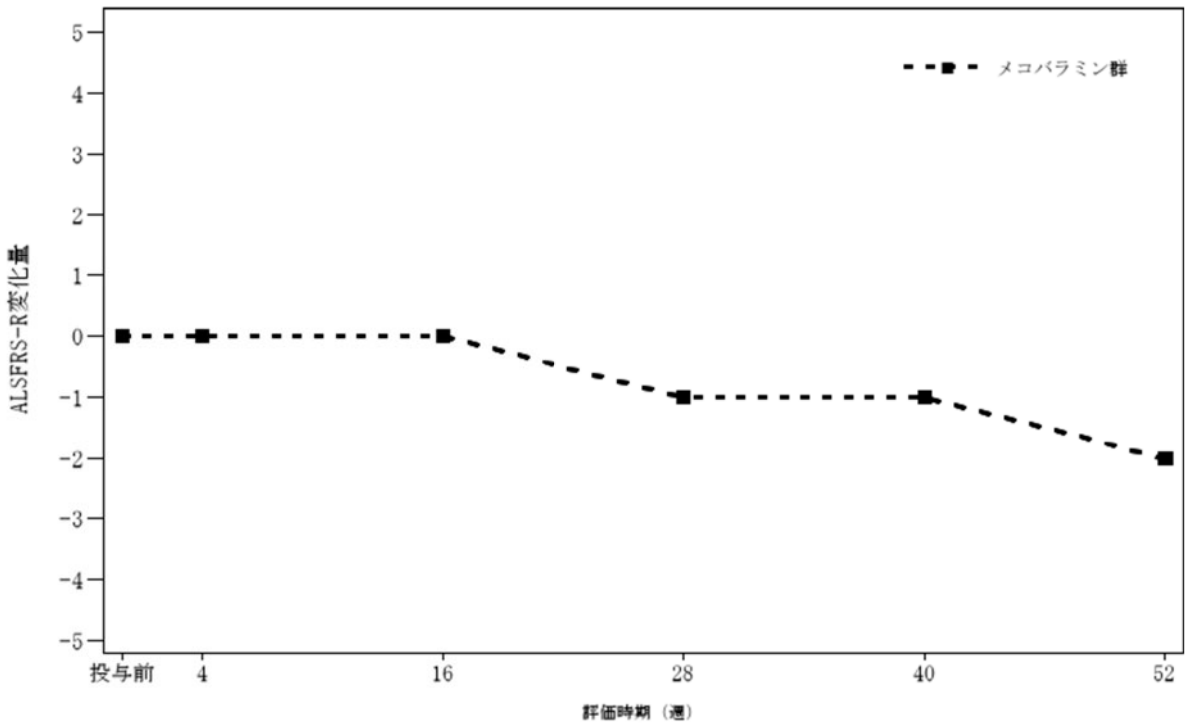


図 2.7.6.7-4　ALSFRS-R 合計点数の変化量の中央値の推移
（国内 762 試験，有効性解析対象集団）
GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
（添付資料 5.3.5.2.2 の図 6 を引用）

有効性解析対象集団（GCP 違反例除外）を対象とし，ALSFRS-R 3 機能群（球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能）の合計点数及び投与前からの変化量をそれぞれ表 2.7.6.7-10，表 2.7.6.7-11 及び表 2.7.6.7-12 に示した。

投与前の ALSFRS-R の 3 機能群（球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能）の合計点数の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 5.0（0～12），3.0（0～24）及び 4.0（0～12）であった。メコバ

ラミン投与後，最終評価日（52 週）における ALSFRS-R の 3 機能群（球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能）の合計点数の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 4.0（0～12），2.0（0～24）及び 3.0（0～12）であり，投与前からの変化量の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.0（–9～2），0.0（–11～2）及び 0.0（–12～1）であった。

表 2.7.6.7-10　各評価時期における ALSFRS-R（球機能）合計点数及び投与前からの変化量（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目	合計点数				変化量[a]			
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値
投与前	144	5.0	0	12				
4 週	141	5.0	0	12	141	0.0	–4	3
16 週	133	5.0	0	12	133	0.0	–4	1
28 週	122	4.5	0	12	122	0.0	–6	0
40 週	106	4.0	0	12	106	0.0	–9	0
52 週	101	4.0	0	12	101	0.0	–9	1
最終評価日（52 週）[b]	143	4.0	0	12	143	0.0	–9	2

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
ALSFRS-R（球機能）合計点数：12 点満点（0～4 点/項目×3 項目）
a:　変化量の要約統計量は，投与前値及び各評価時点の両データを有する被験者を対象に算出した。
b:　中止時を含む 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終のデータとした。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 20 を引用）

表 2.7.6.7-11　各評価時期における ALSFRS-R（四肢の運動機能）合計点数及び投与前からの変化量（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目	合計点数				変化量[a]			
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値
投与前	144	3.0	0	24				
4 週	141	3.0	0	24	141	0.0	–6	2
16 週	133	3.0	0	24	133	0.0	–6	2
28 週	122	3.0	0	24	122	0.0	–7	2
40 週	106	2.0	0	23	106	0.0	–8	1
52 週	101	2.0	0	23	101	–1.0	–11	0
最終評価日（52 週）[b]	143	2.0	0	24	143	0.0	–11	2

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
ALSFRS-R（四肢の運動機能）合計点数：24 点満点（0～4 点/項目×6 項目）
a:　変化量の要約統計量は，投与前値及び各評価時点の両データを有する被験者を対象に算出した。
b:　中止時を含む 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終のデータとした。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 21 を引用）

表 2.7.6.7-12　各評価時期における ALSFRS-R 合計点数（呼吸機能）及び投与前からの変化量（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目	合計点数				変化量[a]			
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値
投与前	144	4.0	0	12				
4 週	141	4.0	0	12	141	0.0	–9	1
16 週	133	4.0	0	12	133	0.0	–9	1
28 週	122	4.0	0	12	122	0.0	–9	1
40 週	106	3.5	0	12	106	0.0	–12	1
52 週	101	3.0	0	12	101	0.0	–12	1
最終評価日（52 週）[b]	143	3.0	0	12	143	0.0	–12	1

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
ALSFRS-R（呼吸機能）合計点数：12 点満点（0～4 点/項目×3 項目）
a:　変化量の要約統計量は，投与前値及び各評価時点の両データを有する被験者を対象に算出した。
b:　中止時を含む 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終のデータとした。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 22 を引用）

2.7.6.7.6.4 %FVC

有効性解析対象集団（GCP 違反例除外）を対象とし，各評価時期における%FVC 及び投与前からの変化量を表 2.7.6.7-13 に示した。%FVC の集計では，国内 761 試験において既にイベントが発生した被験者及び気管切開が実施された後に登録された被験者は集計の対象から除外した。

投与前の%FVC の中央値（最小値～最大値）は 62.80%（8.4%～146.0%）であった。メコバラミン投与後，最終評価日（52 週）の%FVC の中央値（最小値～最大値）は 48.30%（4.9%～144.5%），投与前からの変化量の中央値（最小値～最大値）は–6.30%（–41.5%～21.8%）であった。

表 2.7.6.7-13　各評価時期における%FVC 及び投与前からの変化量（国内 762 試験，有効性解析対象集団）

項目	測定値				変化量[a]			
	例数	中央値	最小値	最大値	例数	中央値	最小値	最大値
投与前	73	62.80	8.4	146.0				
4 週	71	60.70	11.1	144.2	71	–0.80	–10.2	13.5
16 週	67	60.20	0.0	147.6	67	–2.40	–39.2	14.4
28 週	61	59.00	6.0	140.2	61	–4.00	–31.8	19.7
40 週	52	64.40	6.5	147.5	52	–5.25	–27.0	31.8
52 週	48	57.85	4.9	144.5	48	–6.50	–41.5	21.8
最終評価日（52 週）[b]	71	48.30	4.9	144.5	71	–6.30	–41.5	21.8

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
国内 761 試験で既にイベントが発生した被験者及び気管切開が実施された後に登録された被験者は集計から除外。
a:　変化量の要約統計量は，投与前値及び各評価時点の両データを有する被験者を対象に算出した。
b:　中止時を含む 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終のデータとした。
（添付資料 5.3.5.2.2 の表 23 を引用）

2.7.6.7.7 安全性の結果

2.7.6.7.7.1 有害事象

本治験では，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