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。なお，本項では，安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）において，投与開始後 52 週評価最終日までに認められた事象を対象とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.7-14 に示した。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）における 52 週評価最終日までを対象とした解析において，有害事象及び副作用の発現率は 94.4%（136/144 例）及び 3.5%（5/144 例）であった。重篤な有害事象は 49 例（34.0%）に発現し，このうち死亡例は 19 例であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.4%）に発現し，いずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）における全治験期間を対象とした解析において，有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 97.9%（141/144 例）及び 4.9%（7/144 例）であった。重篤な有害事象は 72.2%（104/144 例）に発現し，このうち死亡例は 43 例であった。重篤な有害事象のうち 1 例（0.7%）が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（4.2%）に発現し，いずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.7-14　有害事象の概要（国内 762 試験，安全性解析対象集団）

項目	52 週評価最終日 [a] まで (n=144)	全治験期間 (n=144)
有害事象	136 (94.4)	141 (97.9)
副作用 [b]	5 (3.5)	7 (4.9)
高度の有害事象	33 (22.9)	79 (54.9)
重篤な有害事象	49 (34.0)	104 (72.2)
死亡	19 (13.2)	43 (29.9)
その他の重篤な有害事象	39 (27.1)	84 (58.3)
生命を脅かすもの	3 (2.1)	6 (4.2)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	37 (25.7)	83 (57.6)
永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの	1 (0.7)	2 (1.4)
先天異常を来たすもの	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の医学的に重要な状態	1 (0.7)	4 (2.8)
重篤な副作用 [b]	0 (0.0)	1 (0.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な副作用	0 (0.0)	1 (0.7)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	0 (0.0)	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.4)	6 (4.2)
投与中止に至った副作用 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)
減量に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
減量に至った副作用 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
発現例数（発現率%）
a:　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，54 週までに完了・中止に至っていない被験者は本治験の評価項目である 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を 52 週評価最終日とした。
b:　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 5.3.5.2.2 の表 26 及び添付資料 5.3.5.2.4 の表 2 を引用）

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）における発現率が 2%以上の有害事象（52 週評価最終日までの集計）を表 2.7.6.7-15 に示した。また，全ての有害事象（52 週評価最終日までの集計）を付録 2.7.6-4 に示した。発現率が高かった主な有害事象（10%以上）は，鼻咽頭炎（18.1%，26/144 例），便秘（16.0%，23/144 例），湿疹（12.5%，18/144 例），下痢（11.8%，17/144 例），肺炎，転倒（各 11.1%，16/144 例），発熱，紅斑，気管支炎（各 10.4%，15/144 例）であった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）において，本治験で発現した副作用（52 週評価最終日までの集計）を表 2.7.6.7-16 に示した。尿中蛋白陽性（2.1%，3/144 例）を除いて 2 例以上に発現した副作用はなかった。

中等度及び高度の有害事象発現率（52 週評価最終日までの集計）はそれぞれ 16.7%（24/144 例）及び 22.9%（33/144 例）であった。2 例以上に発現した高度の有害事象は，呼吸不全（9.0%，13/144 例），誤嚥性肺炎，肺炎（各 2.1%，3/144 例）であった。副作用はいずれも軽度であった。

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（52 週評価最終日までの集計）をそれぞれ付録 2.7.6-5 及び付録 2.7.6-6 に示した。

表 2.7.6.7-15　発現率 2%以上の有害事象
（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）

器官別大分類（SOC） 　基本語（PT）	n=144
全有害事象	136 (94.4)
血液およびリンパ系障害	
貧血	7 (4.9)
心臓障害	
頻脈	5 (3.5)
眼障害	
結膜炎	14 (9.7)
眼乾燥	5 (3.5)
眼脂	5 (3.5)
眼精疲労	3 (2.1)
胃腸障害	
便秘	23 (16.0)
下痢	17 (11.8)
口内炎	7 (4.9)
齲歯	6 (4.2)
悪心	6 (4.2)
腹部不快感	5 (3.5)
腹部膨満	5 (3.5)
口唇炎	4 (2.8)
胃食道逆流性疾患	3 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	15 (10.4)
疼痛	10 (6.9)
適用部位疼痛	8 (5.6)
適用部位紅斑	6 (4.2)
適用部位炎症	5 (3.5)
浮腫	4 (2.8)
口渇	3 (2.1)
肝胆道系障害	
肝機能異常	12 (8.3)

表 2.7.6.7-15　発現率 2%以上の有害事象
（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）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	26 (18.1)
肺炎	16 (11.1)
気管支炎	15 (10.4)
足部白癬	13 (9.0)
尿路感染	11 (7.6)
膀胱炎	10 (6.9)
歯周炎	6 (4.2)
白癬感染	6 (4.2)
爪真菌症	4 (2.8)
気道感染	4 (2.8)
気管支肺炎	3 (2.1)
蜂巣炎	3 (2.1)
毛包炎	3 (2.1)
胃腸炎	3 (2.1)
歯肉炎	3 (2.1)
帯状疱疹	3 (2.1)
麦粒腫	3 (2.1)
膿痂疹	3 (2.1)
咽頭炎	3 (2.1)
適用部位感染	3 (2.1)
傷害，中毒および処置合併症	
転倒	16 (11.1)
挫傷	12 (8.3)
気管切開後の機能障害	7 (4.9)
擦過傷	7 (4.9)
処置後合併症	5 (3.5)
靭帯捻挫	4 (2.8)
臨床検査	
尿中ブドウ糖陽性	7 (4.9)
尿中蛋白陽性	6 (4.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)
血中トリグリセリド増加	4 (2.8)
血中尿素増加	3 (2.1)
代謝および栄養障害	
糖尿病	5 (3.5)
脱水	4 (2.8)
低ナトリウム血症	3 (2.1)
栄養障害	3 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	6 (4.2)
四肢痛	5 (3.5)
関節痛	4 (2.8)

表 2.7.6.7-15　発現率 2%以上の有害事象
（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）（続き）

器官別大分類（SOC） 　基本語（PT）	n=144
神経系障害	
浮動性めまい	5 (3.5)
頭痛	5 (3.5)
精神障害	
不眠症	13 (9.0)
不安障害	6 (4.2)
腎および尿路障害	
排尿困難	4 (2.8)
尿閉	3 (2.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
呼吸不全	13 (9.0)
上気道の炎症	9 (6.3)
誤嚥性肺炎	8 (5.6)
アレルギー性鼻炎	7 (4.9)
無気肺	4 (2.8)
口腔咽頭痛	3 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	18 (12.5)
紅斑	15 (10.4)
過剰肉芽組織	14 (9.7)
接触性皮膚炎	13 (9.0)
褥瘡性潰瘍	12 (8.3)
そう痒症	12 (8.3)
脂漏性皮膚炎	10 (6.9)
皮膚炎	6 (4.2)
汗疹	5 (3.5)
発疹	5 (3.5)
嵌入爪	3 (2.1)
皮膚剥脱	3 (2.1)
血管障害	
高血圧	8 (5.6)

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
MedDRA Ver.16.1
発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 27 を引用）

表 2.7.6.7-16　副作用（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	n=144
副作用[a]	5 (3.5)
心臓障害	1 (0.7)
上室性期外収縮	1 (0.7)
臨床検査	4 (2.8)
尿中蛋白陽性	3 (2.1)
血中尿素増加	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)
高血圧	1 (0.7)

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
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 5.3.5.2.2 の表 28 を引用）

2.7.6.7.7.2 被験者背景別の有害事象

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）において，国内 762 試験投与開始前の ALS 重症度（1 度又は 2 度/3 度以上）別かつ国内 761 試験の投与群別の有害事象及び副作用発現率（52 週評価最終日までの集計）を表 2.7.6.7-17 及び表 2.7.6.7-18 に示した。

国内 761 試験の投与群別の有害事象発現率は，プラセボ群（国内 762 試験で初めて本薬を投与された被験者）で 95.5%（42/44 例），25 mg 群で 94.1%（48/51 例），50 mg 群で 93.9%（46/49 例）であった。また，国内 761 試験の投与群別の副作用発現率は，プラセボ群で 0.0%（0/44 例），25 mg 群で 3.9%（2/51 例），50 mg 群で 6.1%（3/49 例）であった。

国内 762 試験投与開始前の ALS 重症度基準別の有害事象発現率は，国内 761 試験のプラセボ群（国内 762 試験で初めて本薬を投与された被験者）及びメコバラミン群合計の順に，3 度以上の被験者で 94.9%（37/39 例）及び 95.2%（80/84 例），1 度又は 2 度の被験者で 100.0%（5/5 例）及び 87.5%（14/16 例）であった。また，ALS 重症度基準別の副作用発現率は，同じく国内 761 試験のプラセボ群及びメコバラミン群合計の順に，3 度以上の被験者で 0.0%（0/39 例）及び 4.8%（4/84 例），1 度又は 2 度の被験者で 0.0%（0/5 例）及び 6.3%（1/16 例）であった。

表 2.7.6.7-17　ALS 重症度による有害事象発現率
（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	分類	国内 761 試験の投与群			
		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	メコバラミン群合計
総発現例数		42/44 (95.5)	48/51 (94.1)	46/49 (93.9)	94/100 (94.0)
国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	1 度・2 度	5/5 (100.0)	6/7 (85.7)	8/9 (88.9)	14/16 (87.5)
	3 度・4 度・5 度	37/39 (94.9)	42/44 (95.5)	38/40 (95.0)	80/84 (95.2)

GCP 違反例（被験者[redacted] 及び[redacted]）除外
発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 32 を引用）

表 2.7.6.7-18　ALS 重症度による副作用発現率
（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	分類	国内 761 試験の投与群			
		プラセボ群	25 mg 群	50 mg 群	メコバラミン群合計
総発現例数		0/44 (0.0)	2/51 (3.9)	3/49 (6.1)	5/100 (5.0)
国内 762 試験投与前の ALS 重症度基準	1 度・2 度	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	1/16 (6.3)
	3 度・4 度・5 度	0/39 (0.0)	1/44 (2.3)	3/40 (7.5)	4/84 (4.8)

GCP 違反例（被験者[redacted] [redacted] 及び[redacted]）除外
発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 33 を引用）

2.7.6.7.7.3 死亡

国内 762 試験で治験薬投与開始後，52 週評価最終日までの死亡例は 20 例であった（GCP 違反例 1 例を含む）。また，全治験期間の死亡例は 44 例であった（GCP 違反例 1 例を含む）。本治験で認められたいずれの死亡も治験薬との因果関係が否定された。

国内 762 試験で 52 週評価最終日までに認められ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）は，各 1 例に認められた偶発的死亡及び肺の悪性新生物であった。

全治験期間における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）を表 2.7.6.7-19 に示した。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）は 9 例に 12 件認められた。内訳は低酸素性虚血性脳症が 2 例，偶発的死亡，肺塞栓症，肺の悪性新生物，不整脈及び誤嚥性肺炎が各 1 例，ストレス心筋症及び敗血症が 1 例，感染性胸水，敗血症及び腎不全が 1 例であった。

国内 762 試験で認められた全ての死亡例一覧表を付録 2.7.4.7-6 に示した。

表 2.7.6.7-19　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）一覧（国内 762 試験，全治験期間）

症例 ID 年齢，性別	有害事象 基本語	有害事象 症例報告書記載名	発現日 [a] 発現時期	重症度 因果関係	死因	投与開始から死亡までの日数
[redacted]，男性	偶発的死亡	事故死	159 日目 52 週評価最終日以前	高度 関連なし	事故	170 日
[redacted]歳，男性	低酸素性虚血性脳症	低酸素脳症	1051 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	低酸素脳症	1057 日
[redacted]歳，女性	低酸素性虚血性脳症	低酸素脳症	1523 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	低酸素脳症	1525 日
[redacted]歳，男性	肺塞栓症	肺塞栓	1341 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	肺塞栓	1341 日
[redacted]，男性	ストレス心筋症	たこつぼ心筋症	1546 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	たこつぼ心筋症，敗血症	1563 日
	敗血症	敗血症	1558 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし		
[redacted]，男性	感染性胸水	膿胸	1266 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	膿胸	1309 日
	敗血症	敗血症	1280 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし		
	腎不全	腎不全	1296 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし		
[redacted]，男性	肺の悪性新生物	肺癌	341 日目 52 週評価最終日以前	高度 関連なし	肺癌	429 日
[redacted]，男性	不整脈	不整脈	603 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	不整脈	603 日
[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	622 日目 52 週評価最終日超	高度 関連なし	誤嚥性肺炎	625 日

MedDRA ver. 16.1
a:　発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.3 の表 14.3.2.1 を引用）

2.7.6.7.7.4 重篤な有害事象

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で 52 週評価最終日までに認められた PT 別の重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.6.7-20 に，重篤な有害事象一覧表（原疾患の進行に伴う症状の悪化による死亡を除く）を表 2.7.6.7-21 に示した。重篤な有害事象は 49 例（34.0%）に認められた。また，「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は 40 例（27.8%）に認められ，このうち 2 例以上に認められた事象は，肺炎 9 例（6.3%），誤嚥性肺炎 7 例（4.9%），胆石症，気管支炎，気管支肺炎，蜂巣炎，気道感染，脳梗塞，無気肺が各 2 例（1.4%）であった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）で認められた全治験期間を対象とした集計において，重篤な有害事象（死亡を含む）は 104 例（72.2%）に認められた。このうち，重篤な副作用は 1 例に認められ，52 週評価最終日以降に発現した尿路結石であった（表 2.7.6.7-22）。

本治験で発現した全ての重篤な有害事象（死亡を含む）の詳細一覧を付録 2.7.4.7-7 に示した。

表 2.7.6.7-20　PT 別の重篤な有害事象
（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）

基本語	n=144	
	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
総発現例数	49 (34.0)	40 (27.8)
呼吸不全	13 (9.0)	1 (0.7)
肺炎	9 (6.3)	9 (6.3)
誤嚥性肺炎	7 (4.9)	7 (4.9)
胆石症	2 (1.4)	2 (1.4)
気管支炎	2 (1.4)	2 (1.4)
気管支肺炎	2 (1.4)	2 (1.4)
蜂巣炎	2 (1.4)	2 (1.4)
気道感染	2 (1.4)	2 (1.4)
脳梗塞	2 (1.4)	2 (1.4)
無気肺	2 (1.4)	2 (1.4)
貧血	1 (0.7)	1 (0.7)
頭位性回転性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)
痔核	1 (0.7)	1 (0.7)
単径ヘルニア	1 (0.7)	1 (0.7)
腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)
適用部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)
偶発的死亡	1 (0.7)	1 (0.7)
医療機器機能不良	1 (0.7)	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)	1 (0.7)
膀胱炎	1 (0.7)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)
腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)	1 (0.7)
手骨折	1 (0.7)	1 (0.7)
肋骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)
処置後出血	1 (0.7)	1 (0.7)
頭蓋骨骨折	1 (0.7)	1 (0.7)
血圧低下	1 (0.7)	1 (0.7)
食欲減退	1 (0.7)	1 (0.7)
胆管癌	1 (0.7)	1 (0.7)
くも膜下出血	1 (0.7)	1 (0.7)
排尿困難	1 (0.7)	1 (0.7)
血尿	1 (0.7)	1 (0.7)
呼吸困難	1 (0.7)	1 (0.7)
肺動脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)
肺塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)
心肺停止	1 (0.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (0.7)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸停止	1 (0.7)	0 (0.0)
下気道の炎症	1 (0.7)	0 (0.0)

GCP 違反例（被験者[redacted]及び[redacted]）除外
MedDRA ver. 16.1
発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 35 を引用）

表 2.7.6.7-21　52 週評価最終日までに発現した重篤な有害事象
（国内 762 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 [a]	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の 処置
	基本語	症例報告書記載名				
[redacted]，6，男性	肺炎	肺炎	109 日目	中等度 関連なし	回復 30 日間	継続
	胆管癌	胆管癌	126 日目	高度 関連なし	未回復 –	中止
[redacted]，7，女性	胆石症	胆石症	85 日目	軽度 関連なし	軽快 469 日間	継続
	肺炎	肺炎	125 日目	軽度 関連なし	回復 15 日間	継続
	脂漏性皮膚炎	脂漏性皮膚炎	166 日目	軽度 関連なし	回復 183 日間	継続
[redacted]，6，男性	肺炎	肺炎	21 日目	軽度 関連なし	回復 11 日間	継続
	肺炎	肺炎	297 日目	中等度 関連なし	回復 48 日間	継続
[redacted]，6，男性	偶発的死亡	事故死	159 日目	高度 関連なし	死亡 12 日間	その他 （死亡完了）
[redacted]，5，男性	蜂巣炎	蜂窩織炎	92 日目	中等度 関連なし	回復 17 日間	継続
[redacted]，6，男性	頭蓋骨骨折	頭蓋骨骨折	295 日目	軽度 関連なし	回復 19 日間	継続
	くも膜下出血	外傷性くも膜下出血	295 日目	軽度 関連なし	回復 19 日間	継続
[redacted]，6，男性	気管支肺炎	急性気管支肺炎	106 日目	高度 関連なし	回復 29 日間	投与終了後
[redacted]，6，男性	肺炎	肺炎	254 日目	軽度 関連なし	回復 14 日間	継続
[redacted]，6，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	55 日目	高度 関連なし	回復 28 日間	継続
	無気肺	左無気肺	88 日目	高度 関連なし	回復 139 日間	継続
[redacted]，6，男性	血圧低下	血圧低下	251 日目	高度 関連なし	回復 4 日間	継続
[redacted]，4，男性	肺炎	肺炎	216 日目	中等度 関連なし	回復 19 日間	継続
	貧血	貧血	222 日目	高度 関連なし	未回復 –	その他 （死亡完了）
[redacted]，5，男性	呼吸不全	呼吸不全	147 日目	高度 関連なし	回復 4 日間	投与終了後
[redacted]，7，男性	肺塞栓症	肺塞栓	228 日目	中等度 関連なし	回復 26 日間	継続
	気管支炎	気管支炎	343 日目	軽度 関連なし	回復 5 日間	継続
[redacted]，5，男性	肺炎	肺炎	187 日目	高度 関連なし	回復 24 日間	継続
[redacted]，6，女性	医療機器機能不良	人工呼吸器機能不良	28 日目	高度 関連なし	回復 1 日間	継続

表 2.7.6.7-21　52 週評価最終日までに発現した重篤な有害事象
（国内 762 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	有害事象 症例報告書記載名	発現日 [a]	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の 処置
[redacted] 7[redacted]，女性	肋骨骨折	肋骨骨折	34 日目	中等度 関連なし	未回復 –	投与終了後
[redacted] 5[redacted]，男性	肝機能異常	肝機能障害	113 日目	軽度 関連なし	回復 42 日間	継続
	無気肺	無気肺	151 日目	中等度 関連なし	軽快 39 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	146 日目	中等度 関連なし	軽快 44 日間	継続
[redacted] 5[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	18 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	80 日目	高度 関連なし	回復 7 日間	継続
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	144 日目	中等度 関連なし	回復 21 日間	継続
	蜂巣炎	蜂窩織炎	326 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
[redacted] 7[redacted]，男性	気管支炎	気管支炎	118 日目	軽度 関連なし	回復 9 日間	継続
[redacted] 5[redacted]，男性	鼻咽頭炎	感冒症候群	154 日目	中等度 関連なし	回復 13 日間	継続
[redacted] 6[redacted]，女性	気道感染	呼吸器感染症	49 日目	高度 関連なし	回復 24 日間	継続
[redacted] 6[redacted]，女性	気道感染	急性呼吸器感染症	50 日目	中等度 関連なし	回復 5 日間	継続
	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	157 日目	高度 関連なし	回復 154 日間	継続
	脳梗塞	脳梗塞	183 日目	高度 関連なし	後遺症 645 日間	継続
[redacted] 6[redacted]，男性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	218 日目	中等度 関連なし	未回復 –	その他 （死亡完了）
[redacted] 7[redacted]，男性	肺炎	肺炎	318 日目	高度 関連なし	回復 15 日間	休薬
[redacted] 6[redacted]，男性	腎盂腎炎	腎盂腎炎	253 日目	高度 関連なし	回復 14 日間	継続
	肺炎	肺炎	253 日目	高度 関連なし	回復 14 日間	継続
	ブドウ球菌感染	MRSA 感染症	332 日目	高度 関連なし	回復 24 日間	継続
[redacted] 5[redacted]，女性	呼吸困難	呼吸困難	7 日目	高度 関連なし	未回復 –	中止
[redacted] 6[redacted]，男性	適用部位疼痛	胃瘻瘻孔周囲痛	66 日目	軽度 関連なし	未回復 –	その他 （死亡完了）
[redacted] 7[redacted]，男性	肺炎	市中肺炎	77 日目	中等度 関連なし	回復 19 日間	継続
	肺炎	肺炎	315 日目	中等度 関連なし	回復 27 日間	継続

表 2.7.6.7-21　52 週評価最終日までに発現した重篤な有害事象
（国内 762 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	有害事象 症例報告書記載名	発現日 [a]	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の 処置
[redacted]，6[redacted]，女性	膀胱炎	膀胱炎	21 日目	軽度 関連なし	回復 3 日間	継続
[redacted]，7[redacted]，男性	食欲減退	食欲不振	141 日目	中等度 関連なし	軽快 141 日間	その他 （死亡完了）
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	238 日目	中等度 関連なし	軽快 44 日間	その他 （死亡完了）
[redacted]，6[redacted]，男性	胆石症	胆石	95 日目	高度 関連なし	回復 40 日間	継続
	痔核	内痔核	204 日目	軽度 関連なし	未回復 –	継続
[redacted]，6[redacted]，女性	腸閉塞	腸閉塞	205 日目	軽度 関連なし	未回復 –	その他 （死亡完了）
	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	205 日目	中等度 関連なし	未回復 –	その他 （死亡完了）
[redacted]，6[redacted]，男性	脳梗塞	脳梗塞	78 日目	中等度 関連なし	—[b] —	—[b]
[redacted]，7[redacted]，男性	気管支肺炎	気管支肺炎	43 日目	中等度 関連なし	回復 9 日間	継続
	気管支肺炎	気管支肺炎	60 日目	中等度 関連なし	回復 7 日間	継続
[redacted]，6[redacted]，女性	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	92 日目	高度 関連なし	未回復 –	その他 （死亡完了）
[redacted]，4[redacted]，女性	手骨折	右母指中手骨骨折	152 日目	中等度 関連なし	回復 51 日間	継続
[redacted]，5[redacted]，女性	頭位性回転性めまい	良性発作性頭位めまい症	92 日目	中等度 関連なし	回復 132 日間	継続
[redacted]，5[redacted]，女性	処置後出血	気切部出血	34 日目	中等度 関連なし	回復 6 日間	継続
[redacted]，6[redacted]，男性	排尿困難	排尿困難	145 日目	中等度 関連なし	未回復 –	継続
	血尿	血尿	197 日目	中等度 関連なし	回復 4 日間	継続
	鼡径ヘルニア	左鼠径ヘルニア悪化	144 日目	軽度 関連なし	回復 2 日間	継続
[redacted]，5[redacted]，男性	肺動脈血栓症	肺動脈血栓症	61 日目	中等度 関連なし	—[b] —	継続

MedDRA ver. 16.1
a:　発現日は投与開始日を 1 日目として起算
b:　カットオフ時にデータが収集されなかった。

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 36 を引用）

表 2.7.6.7-22　52 週評価最終日以降に発現した重篤な副作用（国内 762 試験）

症例 ID 年齢，性別	有害事象		発現日 [a]	重症度 因果関係	転帰 持続期間	治験薬の 処置
	基本語	症例報告書記載名				
[redacted]， 7[redacted]，女性	尿路結石	尿路結石の悪化	445 日目	中等度 おそらく関連あり	回復 9 日間	休薬

MedDRA（ver. 16.1）
a: 発現日は国内 762 試験の投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.3 の表 14.3.2.2 を引用）

52 週評価最終日以降に発現した治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象発現例の叙述を以下に示した。

(1) 尿路結石（症例 ID：[redacted]）

【被験者背景】

性別：女性，年齢：7[redacted] 歳

国内 761 試験の投与群：50 mg 群（国内 761 試験の症例 ID[redacted]）

国内 761 試験から継続している有害事象：便秘，痒疹，不眠症，口内乾燥，肝障害，皮膚乾燥，心室性期外収縮，無気肺，尿路結石，湿疹，低カリウム血症，認知障害，爪真菌症

合併症：肝障害，高血圧，末梢性浮腫，低カリウム血症，褥瘡性潰瘍

併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：ラコール NF，リルテック，タガメット，アモバンテス，セチリジン塩酸塩，グリセリン，ビーソフテン，ウレパール，ガストログラフイン，ヂアミトール，ポピヨドン，ピコスルファートナトリウム水和物，モダシン，クリダマシン，ヴィーン F，ソリタ-T3 号，ピシリバクタ，ゲンタシン，ソリタ-T1 号，クラビット，カロナール，ガストログラフイン，タケプロン，オリブ油，スルバシリン，ロセフィン，ペロール，アズノール，アスタット：液，コタロー五苓散料エキス細粒

【経過】

投与開始前日*	配偶者より文書同意を取得後，国内 762 試験に登録した。
投与開始日*	国内 762 試験の治験薬の投与を開始した。
投与開始444日*	37 °C 台の発熱と嘔吐を認める。
投与開始445日* （発現日）	40 °C の発熱を認め，入院。入院時は 39.4 °C。尿検査，グラム染色，腹部 CT にて尿路結石による腎盂腎炎を示唆。抗生剤（スルバシリンを 3 g/日，ロセフィンを 2 g/日）投与開始。治験薬との因果関係は不明であり，一旦休薬とした。
投与開始446日*	38 °C の高熱が持続し，尿量も不足，採血上も播種性血管内凝固症候群傾向が悪化しており，尿管ステントなどの泌尿器科的処置が必要であると判断し，他院の泌尿器科へ転院となる。 他院にて尿管ステントを留置し，抗生剤（ユナシン-S を 3 g/日，ロセフィンを 2 g/日）投与を 投与開始450日* まで継続。
投与開始450日*	中止していたラコール NF 配合経腸用液の投与を再開。
投与開始451日*	抗生剤を変更（メロペンを 1 g/日）し， 投与開始453日* まで継続。
投与開始459日*	炎症所見が改善し，他院から退院となる。
投与開始460日*	治験薬の投与を再開

*新薬承認情報提供時に置き換え

【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：おそらく関連あり
治験薬投与中に尿路結石が少しずつ増大しており，因果関係は否定できない。

【治験依頼者の見解】
本剤の投与開始から 1 年以上を経過しており，また薬理作用からも本事象と本剤の因果関係は否定的である。

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

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週評価最終日までを対象とした治験薬の投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.7-23 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.4%）に認められた。内訳は胆管癌，呼吸困難各 1 例であった。

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の全治験期間を対象とした集計において，治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（4.2%）に認められた。内訳は胆管癌，膵癌，呼吸困難，結腸癌，胃癌，痙攣が各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

全治験期間で，治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.7-23　52 週評価最終日までに発現した治験薬投与中止に至った有害事象（国内 762 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	治験薬の処置
	基本語	症例報告書記載名				
[redacted] 6[redacted]歳，男性	胆管癌	胆管癌	126 日目 重篤	高度 関連なし	未回復	中止
[redacted] 5[redacted]歳，女性	呼吸困難	呼吸困難	7 日目 重篤	高度 関連なし	未回復	中止

MedDRA Ver.16.1

（添付資料 5.3.5.2.2 の表 39 を引用）

2.7.6.7.7.6 臨床検査値

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週最終評価日までを対象とした血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査について，いずれの検査項目も臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，全治験期間において，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。

2.7.6.7.7.7 バイタルサイン

安全性解析対象集団（GCP 違反例除外）の 52 週最終評価日までを対象としたバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）について，臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，全治験期間において，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。

2.7.6.7.7.8 心電図

投与開始前に異常所見が認められなかった被験者 90 例のうち，最終評価日（52 週）に異常所見ありと判断された被験者は 7 例であった。

また，全治験期間において，心電図検査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。

2.7.6.7.8 結論

主に 52 週評価時までの結果をもとに，メコバラミンを継続長期投与した際の有効性及び安全性を評価した。ALS 患者を対象にメコバラミンを長期投与した際の安全性に特に問題は認められなかった。また，Kaplan-Meier 法による生存率及び累積イベント発生率，ALSFRS-R，%FVC の結果から，メコバラミンの ALS の進行に対する抑制効果が維持されていることが示唆された。

2.7.6.8 国内 763 試験（臨床第 3 相試験；医師主導治験）

……（評価資料　5.3.5.1.2［分冊 B］，5.3.5.1.3［分冊 A］）

本項では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフのデータに基づく解析結果（総括報告書［分冊 B］に添付）を示した。なお，治療期の有効性の解析結果は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフのデータ（総括報告書［分冊 A］に添付）に基づく解析結果と同一である。

2.7.6.8.1 試験方法

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略（国内 763 試験）

項　　目	内　　容
治験実施 計画書番号	E0302-TOK-763
目的	ALS 患者を対象に，日本語版改訂 ALS Functional Rating Scale（ALSFRS-R）を指標として，高用量メコバラミン（50 mg）筋肉内投与のプラセボに対する優越性を検証し，併せて安全性を検討する。
治験デザイン	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 継続投与期：多施設共同，オープン試験
対象	孤発性 ALS 又は家族性 ALS
選択基準	下記の基準を全て満たした患者を対象とした。 (1) 本治験への参加について，本人より文書同意が得られた患者 (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 (3) updated Awaji 基準の definite，probable 又は probable-laboratory supported に該当する孤発性又は家族性 ALS と診断された患者 (4) 観察期開始時において発症後 1 年以内の患者 (5) 観察期間（12 週間）中に，ALSFRS-R の合計点数が 1～2 点低下した患者 (6) ALS の重症度基準で重症度 1 度又は 2 度の患者 (7) 外来通院が可能な患者
除外基準	下記の基準に一つでも当てはまる患者は対象としなかった。 (1) 気管切開を施行している患者 (2) 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことのある患者 (3) %努力性肺活量（FVC）が 60%以下の患者 (4) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者 (5) ビタミン B_{12} 欠乏に基づく神経症状のある患者 (6) 観察期登録前 4 週間以内にエダラボンを使用している患者 (7) 同意取得後，リルゾールの服用を開始した患者，又は用量を変更・中止した患者 (8) 認知機能障害を有する患者 (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (10) 重篤な呼吸器疾患，心血管疾患又は肝腎疾患を有する患者 (11) 悪性腫瘍を有する患者 (12) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者

	(13) 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等）を既往又は合併している患者 (14) 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 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 治療期終了後に継続投与期への移行を希望する被験者に対しては，メコバラミン 50 mg を週 2 回，継続投与期投与開始日から 2024 年 3 月まで筋肉内投与可能。
併用療法	併用禁止薬剤・併用禁止療法 以下の薬剤は，観察期開始時から治療期 16 週目又は中止時のいずれか早い方の日まで使用禁止とした。 ・ ALS に対して有効性を示す可能性があると考えられる薬剤 ・ ビタミン B_{12} を主成分とする薬剤（外用剤を除く） ・ 他の治験薬，治験中の再生医療等製品及び治験機器 以下の療法は，観察期開始時から治療期 16 週目又は中止時のいずれか早い方の日まで，使用禁止とした。 ・ HAL 医療用下肢タイプ 併用制限薬剤（リルゾール） 観察期開始時にリルゾールを服用している被験者は，以降の服用を可能とした。ただし，観察期開始時から治療期 16 週目又は中止時のいずれか早い方の日まで，リルゾールの 1 日投与量の変更や新たな服用は行わないこととした。リルゾールに起因すると考えられる有害事象が発現した場合，又は嚥下障害の亢進等によりやむを得ずリルゾールの 1 日投与量を変更せざるを得ないと判断された場合は，減量又は中止を可能とした。減量又は中止の後，増量又は再投与は不可とした。 併用療法 併用療法について，以下のように規定した。 ・ リハビリテーション 観察期，治療期，継続投与期の全ての期間において，リハビリテーションの実施を可能とする。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することとする。ただし，HAL 医療用下肢タイプは，観察期開始時から治療期 16 週目又は中止時のいずれか早い方の日まで，使用禁止とする。 ・ 栄養管理 観察期，治療期，継続投与期の全ての期間において，栄養管理に伴う処置［経鼻経管栄養法，中心静脈栄養法（IVH）又は経皮的内視鏡胃瘻造設術（PEG）等］が施行された場合であっても，治験の継続は可能とする。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.8-2 参照

評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： ・ 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 副次的評価項目： ・ 割付日からイベント（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 ・ %FVC の変化量 ・ 血中ホモシステイン濃度の変化量 ・ MMT 合計点数の変化量 ・ 握力（左右それぞれ）の変化量 ・ Norris スケール合計点数の変化量 ・ ALSAQ-40 合計点数の変化量 <u>安全性</u> 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図 <u>継続投与期における評価項目</u> ・ 割付日からイベント（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 ・ ALSFRS-R の合計点数の変化量 ・ 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図 ・ 血中ホモシステイン濃度*，薬物動態* *サブスタディへの参加に同意が得られた被験者のみ
解析方法	解析対象集団 主要な解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とし，治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は，感度分析的な観点から FAS から得られた結果との整合性を確認するための副次的な解析対象集団と位置づけた。 FAS は，治療期登録例のうち，以下に該当する被験者を除いた集団とした。 ・ 主要な選択基準に合致しない被験者（選択基準 1～5） ・ 治験期間外投与，同意未取得等の GCP 違反に該当する被験者 ・ 評価可能な主要評価項目の構成項目（ALSFRS-R）のデータが全くない被験者 ・ 治験薬未投与の被験者 PPS は，FAS より以下の重大なプロトコル逸脱に該当する被験者を除いた集団とした。 ・ 評価可能な主要評価項目の構成項目（ALSFRS-R）に関して治療期 8 週目以降の全データがない被験者 ・ 有効性評価に影響を及ぼす除外基準に抵触した被験者（除外基準 1～8，14） ・ 治験完了又は中止日までの治験薬の累積施注率が 70%未満の被験者 ・ 中止例のうち治験参加期間が 8 週間未満である被験者

	安全性解析対象集団は，治療期登録例のうち以下に該当する被験者を除いた集団とした。 ・　同意未取得の被験者 ・　主要な対象疾患に関する選択基準に合致しない被験者（選択基準 1～5） ・　治験薬未投与の被験者 ・　評価可能な安全性データが全くない被験者 継続投与期データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までのデータを用いて，以下の解析を実施した。 有効性の解析： 有効性の主要な解析対象集団は FAS とし，PPS は感度分析的な観点から FAS から得られた結果との整合性を確認するための副次的な解析対象集団とした。 【治療期】 主要評価項目（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）について，プラセボに対する優越性を検証することを目的に以下の解析を実施した。ALSFRS-R 合計点数の 4 週，8 週及び 16 週のベースラインからの変化量について，ベースライン値を共変量に，投与群，4 週，8 週及び 16 週の各時点，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，ベースラインの%FVC，エダラボン投与歴），時点と投与群の交互作用を母数効果，被験者を変量効果に含む，混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）をあてはめた。このモデルにより，治療期 16 週目の ALSFRS-R の合計点数の変化量のプラセボ群とメコバラミン 50 mg 群（以下，「50 mg 群」と記載する）の差（50 mg 群－プラセボ群）の調整平均（LS Mean）の 95%信頼区間の下限が 0 を上回る場合を有意と判断した。治療期 4 週目及び 8 週目における ALSFRS-R の変化量についてもこのモデルにより群間比較した。また，投与群ごとに各時点の LS Mean を縦軸に，時点を横軸に経時推移グラフを作成した。さらに，各群及び各時点でのベースラインからの変化量の要約統計量も併せて算出した。 副次評価項目については，イベント発生までの期間に関して Kaplan-Meier 法により投与群ごとと全体で生存曲線を作成し，累積生存率とその 95%信頼区間を算出した。各時点での%FVC の変化量，MMT 合計点数の変化量，握力（左右それぞれ）の変化量，Norris スケール合計点数の変化量，ALSAQ-40 合計点数の変化量について，主要評価項目に準じた検定及び解析を実施した。血中ホモシステイン濃度については，ベースラインからの変化量を応答変数，ベースライン値を共変量，投与群，最小化因子（病型，ベースラインの ALS の重症度，初発から観察期開始までの期間，エダラボン投与歴）を母数効果に含む共分散分析により，主要評価項目に準じた解析を実施した。 【継続投与期】 観察期開始時から継続投与期終了（投与継続の場合は治療期のデータカットオフ日に併せてカットオフ）までの ALSFRS-R について，各時点の測定値と観察期終了時からの変化量の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最小値，第 1 四分位，中央値，第 3 四分位，及び最大値）を全体及び投与群ごとに算出した。変化量については，符号付順位検定を行った。球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の ALSFRS-R の項目別点数についても同様な解析を行った。イベント発生までの期間に関して Kaplan-Meier 法により投与群ごとと全体で生存曲線を作成し，

	25%点，中央値，75%点とその 95%信頼区間を算出した。プラセボ群は継続投与期のメコバラミン 50 mg 投与開始日を起点とした期間についても同様な集計を行った。 安全性の解析： 安全性解析対象集団を対象として，治療期の有害事象について投与群ごとに有害事象／副作用の発現例数及び件数を集計し，有害事象／副作用発現率を算出した。また，被験者単位の有害事象／副作用発現率について Fisher の直接確率検定を用いてプラセボ群と 50 mg 群を比較し，重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の解析も同様に実施した。継続投与期の有害事象については，プラセボ群（継続投与期以後に発現した有害事象），50 mg 群（治療期開始時以後に発現した有害事象），及び全体（プラセボ群及び 50 mg 群の合計）の区分で初発時期別に集計した。継続投与期の自己投与例と非自己投与例の区分では，自己投与例の有害事象について，発現例数，頻度（%）及び自己投与を最初に実施した以後の全観察期間を分母とした発現率（100 人・年）を算出した。 臨床検査値については，投与群ごとに異常変動の発現頻度を算出し，Fisher の直接確率検定を用いて，プラセボ群と 50 mg 群を比較した。また臨床検査値及びバイタルサインについては，投与群ごとにベースラインからの変化量（又は推移）を算出し，Wilcoxon 符号付順位検定を用いて群内比較した。また，Wilcoxon 順位和検定を用いてプラセボ群と 50 mg 群を比較した。 心電図については，ベースラインと治療期 8 週又は 16 週の時点ごとに，治験薬投与前及び投与 2 時間後の値を比較した。また，心電図の経時的異常の有無判定を実施し，集計した。
症例数の設定根拠	本治験の目標被験者数を各群 64 例，両群で 128 例とした。目標被験者数の設定根拠及び変更の経緯を以下に記載した。 解析手法 本治験は，ALSFRS-R の合計点数のベースラインから治療期 16 週目までの変化量を主要評価項目とした 2 群（プラセボ群及び 50 mg 群）のランダム化比較試験であり，メコバラミンのプラセボに対する優越性の検証を目的とした。MMRM 解析にて，ベースラインから治療期 16 週目の ALSFRS-R の合計点数の変化量をプラセボ群及び 50 mg 群の間で比較し，差（50 mg 群－プラセボ群）の LS Mean の 95%信頼区間の下限が 0 を上回る場合を有意と判断した。 目標被験者数の算出に用いた評価項目と見積値 臨床第 2/3 相試験（国内 761 試験）の観察期間開始時において発症後 1 年以内であり，かつ観察期間（12 週間）中に ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下した部分集団のデータを用いて，ALSFRS-R 合計得点の変化量の推定値を見積もった。16 週後の ALSFRS-R 合計得点の変化量の平均値±標準偏差は，50 mg 群（本治験における 50 mg 群 26 例）で–3.2±4.0 点，プラセボ群（n=32）で–5.8±5.0 点であった（差の平均値：–2.6）。これらの結果に基づいて，本治験の目標被験者数算出に際して，50 mg 群の ALSFRS-R 合計得点を–3.2，プラセボ群の ALSFRS-R 合計得点を–5.8，50 mg 群がプラセボ群に比較して Δ（2.6 点）分だけ優越すると想定した。臨床第 2/3 相試験（国内 761 試験）と比較して ALS 診断基準及び実施医療機関の変更によるばらつきを考慮するため，50 mg 群及びプラセボ群の（ALSFRS-R 合計得点の変化量についての）標準偏差のうち大きい方の 5.0 を本治験全体で共通の標準偏差として設定した。

	目標被験者数の算出 片側検定における第 1 種の過誤確率を 2.5%以下，検出力を 80%以上とするための必要被験者数は 1 群最低 60 例となる。さらに治験中の中止例等を鑑み，本治験の目標被験者数を 1 群 64 例，合計 128 例とした。
目標症例数	128 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 64 例）
実施施設	日本，26 施設
実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日） 以下，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフのデータに基づく解析結果（総括報告書［分冊 B］に添付）を示した。なお，治療期の有効性の解析結果は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフのデータ（総括報告書［分冊 A］に添付）に基づく解析結果と同一である。

注：薬物動態に関しては，総括報告書とは別の報告書（薬物動態解析報告書）を作成し，総括報告書（添付資料 5.3.5.1.2）の付録 16.2.2.9 に添付した。当該結果については本項には記載せず，2.7.2 項「臨床薬理試験」等に適宜示した。

表 2.7.6.8-2　実施スケジュール（国内 763 試験）

時期		観察期		治療期					継続投与期		中止時（治療期／継続投与期）
		0週（開始時）	12週（終了時）	0週（投与開始日[a]）	4週	8週	16週（完了）	12週ごと（完了）			
許容範囲（週）		—	±1				—	±2			±2[n]
				—	±1	±1	±2				
検査・観察・評価項目	文書同意取得	●					●[b]				
	被験者背景	●	●								
	観察期登録	●									
	治療期登録・割付		●								
	診断（筋電図，神経伝導検査含む）	●[k]	●								
	イベント発生[c]			←	―	―	―	―	―	→	
	ALSFRS-R[l]	●	●		●	●	●	●		●	
	%FVC	●	●			●	●				
	MMT，握力検査，Norrisスケール，ALSAQ-40		●[d]			●	●				
	血中ホモシステイン（集中測定）		●				●	●[o]			
	臨床検査（血液学的・生化学的・尿）	●[e]	●[f]		●[g]		●[g]	●		●	
	12誘導心電図	●	●[h]	●[h,i]		●[i,j]		●		●	
	バイタルサイン	●	●		●	●	●	●		●	
	薬物動態用及びシスタチンC（集中測定）							●[p]			
	治験薬投与			E0302 50 mg/回又はプラセボを週2回筋肉内投与[m]					E0302 50 mg/回を週2回筋肉内投与[m]		
	治験薬投与状況			←	―	―	―	―	―	→	
	気管切開の実施状況			←	―	―	―	―	―	→	
	併用薬・併用療法[l]	←	―	―	―	―	―	―	―	→	
	有害事象[c]	←	―	―	―	―	―	―	―	→	

a: 割付日を 0 日目として 3 日目までに実施，割付日と同日も可
b: 治療期 12 週以降継続投与期開始までの間に同意取得を実施
c: 最終投与日から 28 日後までイベント及び重篤な有害事象の報告が必要
d: 治療期適格例のみ実施
e: ビタミン B_{12} の測定も実施
f: 女性のみ妊娠検査を実施
g: 治験薬投与前に実施
h: 割付日のうちに投与を開始する場合は観察期 12 週の検査時に初回投与時投与前の QT 評価を実施
i: 投与前と投与 2 時間後に 2 回ずつ QT 評価を実施
j: 治療期 8 週目（±1 週）から 15 週目の治験薬最終投与日までに実施
k: 筋電図検査及び神経伝導検査は，他の医療機関で実施した検査結果を用いて評価も可
l: 治療期登録例のうち，未投与例を除く治療期中止例については，治療期 16 週目まで ALSFRS-R 評価及び併用薬・併用療法の調査を可能な限り実施（治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出があった場合を除く）
m: 週 2 回の治験薬投与については，治療期・継続投与期の投与開始日を起点とする 7 日間の間に 2 回投与。少なくとも 1 日以上の投与間隔を空けるとともに，同日中に 2 回分（4 バイアル）投与することは不可
n: 治験薬の最終投与日以降かつ中止日（±2 週）に実施
o: いずれかの来院日の治験薬投与前及び投与後 1 時間に採血（下記の p と同日に検査を実施）。
p: いずれかの来院日の治験薬投与前及び投与後 0.5，1，2，4，6，8 時間に採血（ただし，シスタチン C 測定用採血は投与前のみ。上記の o と同日に検査を実施）。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 9.5.1-1 を引用）

2.7.6.8.2 被験者の内訳

2.7.6.8.2.1 治療期における被験者の内訳

本治験の治療期における被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示した。

本治験では，観察期終了時の適格性が確認された被験者 130 例について，登録センターが動的割付により，プラセボ群，50 mg 群のいずれかの群に割り付けた。治療期投薬例 130 例（プラセボ群及び 50 mg 群各 65 例）のうち，治療期中止例は 3 例であり，3 例とも中止理由は「被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出」（プラセボ群 1 例，50 mg 群 2 例）であった。継続投与期未移行例は 2 例（いずれもプラセボ群）であった。

表 2.7.6.8-3　被験者の内訳（国内 763 試験，治療期）

内訳		プラセボ群	50 mg 群	投与群計
未投与例		0	0	0
治療期投薬例		65	65	130
治療期中止例		1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
中止理由	被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
治療期完了例		64 (98.5)	63 (96.9)	127 (97.7)

数字は該当する例数，（　）内は各投与群の治療期投薬例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.1 を引用）

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

本治験の全期間（治療期及び継続投与期）における被験者の内訳を表 2.7.6.8-4 に示した。

本治験では，観察期終了時の適格性が確認された被験者 130 例について，登録センターが動的割付により，プラセボ群，50 mg 群のいずれかの群に割り付けた。治療期投薬例 130 例（プラセボ群及び 50 mg 群各 65 例）のうち，治療期中止例は 3 例であり，3 例とも中止理由は「被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出」（プラセボ群 1 例，50 mg 群 2 例）であった。継続投与期未移行例は 2 例（いずれもプラセボ群）であった。

継続投与期移行例 125 例（プラセボ群 62 例，50 mg 群 63 例）のうち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の継続投与期中止例は 99 例であり，中止理由は「被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出」が 30 例（プラセボ群 14 例，50 mg 群 16 例），「治験責任医師又は治験分担医師が，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」が 18 例（プラセボ群 10 例，50 mg 群 8 例），「継続投与期において直前の投与日から 29 日以上休薬」が 6 例（プラセボ群及び 50 mg 群各 3 例），「イベント（非侵襲的呼吸装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）が発生」が 40 例（プラセボ群 21 例，50 mg 群 19 例），「その他」が 5 例（プラセボ群 3 例，50 mg 群 2 例）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点において，継続投与期投与中の被験者は 26 例（プラセボ群 11 例，50 mg 群 15 例）であった。

また，PMDA の指示に基づき，最新のデータベース（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ［注：通常の手順に従って作成したデータベースではない］）を用いて，登録例の内訳を解析した（1.13.3.3 項「照会事項（令和 6 年 4 月 2 日付）に対する回答書」添付資料 240402-C-001 の表 14.1.1 参照）。継続投与期移行例 125 例（プラセボ群 62 例，50 mg 群 63 例）のうち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の継続投与期中止例は 112 例（プラセボ群 57 例，50 mg 群 55 例）であった。中止理由は「被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出」が 35 例（プラセボ群 16 例，50 mg 群 19 例），「治験責任医師又は治験分担医師が，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」が 21 例（プラセボ群 11 例，50 mg 群 10 例），「継続投与期において直前の投与日から 29 日以上休薬」が 7 例（プラセボ群 4 例，50 mg 群 3 例），「イベント（非侵襲的呼吸装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）が発生」が 44 例（プラセボ群 22 例，50 mg 群 21 例），「その他」が 5 例（プラセボ群 3 例，50 mg 群 2 例）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日において，継続投

与期投与中の被験者は 13 例（プラセボ群 5 例，50 mg 群 8 例）であった。

表 2.7.6.8-4　被験者の内訳（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］）

内訳		プラセボ群	50 mg 群	投与群計
治療期投薬例		65	65	130
未投与例		0	0	0
治療期中止例		1 (1.5)[a]	2 (3.1)[a]	3 (2.3)[a]
中止理由	被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出	1 (1.5)[a]	2 (3.1)[a]	3 (2.3)[a]
継続投与期未移行例		2 (3.1)[a]	0	2 (1.5)[a]
継続投与期移行例		62 (95.4)[a]	63 (96.9)[a]	125 (96.2)[a]
継続投与期中止例		51 (82.3)[b]	48 (76.2)[b]	99 (79.2)[b]
中止理由	被験者より治験参加継続拒否又は同意撤回の申し出	14 (22.6)[b]	16 (25.4)[b]	30 (24.0)[b]
	治験責任医師又は治験分担医師が，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	10 (16.1)[b]	8 (12.7)[b]	18 (14.4)[b]
	継続投与期において直前の投与日から 29 日以上休薬	3 (4.8)[b]	3 (4.8)[b]	6 (4.8)[b]
	イベント(非侵襲的呼吸装置の終日装着，侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡)が発生	21 (33.9)[b]	19 (30.2)[b]	40 (32.0)[b]
	その他	3 (4.8)[b]	2 (3.2)[b]	5 (4.0)[b]
継続投与期投与中		11 (17.7)[b]	15 (23.8)[b]	26 (20.8)[b]

数字は該当する例数
a:　（ ）内は各投与群の治療期投薬例数に対する割合（%）
b:　（ ）内は各投与群の継続投与期移行例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.1 を引用）

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）

治療期登録例における解析対象集団の構成を表 2.7.6.8-5 に示した。

無作為化され，治療期に登録された 130 例のうち，129 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 65 例）を FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。FAS 及び安全性解析対象集団から除外された被験者はプラセボ群の 1 例（症例 ID：[redacted]）であり，除外理由は「投与開始後に不適格であると判明したにも関らず中止されなかったため」であった。

さらに，FAS に採用した被験者のうち 2 例を除く 127 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 63 例）を PPS に採用した。PPS から除外されたのはいずれも 50 mg 群の被験者であり，除外理由は，「治療期 16 週目までの間にリルゾールの 1 日投与量を減量又は中止した後に増量又は再投与したにも関らず中止されなかったため」及び「治療期 8 週目以降の全データがないため」が各 1 例（症例 ID：それぞれ，[redacted] 及び[redacted]）であった。

全期間における各解析対象集団の構成は治療期と同一とした。ただし，全期間の有害事象に関する集計においては，プラセボ群 64 例のうち，実薬を 1 回も投与されなかった 3 例（治療期中止例 1 例及び継続投与期未移行例 2 例）を除いた 61 例を安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.8-5　解析対象集団（国内 763 試験，治療期登録例）

解析対象集団	採否	プラセボ群	50 mg 群	投与群合計
無作為化された例数（治療期登録例数）	―	65	65	130
最大の解析対象集団（FAS）	採用	64 (98.5)	65 (100.0)	129 (99.2)
	除外	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	採用	64 (98.5)	63 (96.9)	127 (97.7)
	除外	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
安全性解析対象集団	採用	64 (98.5)	65 (100.0)	129 (99.2)
	除外	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)

数字は該当する例数，（　）内は治療期登録例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.2 を引用）

2.7.6.8.4 被験者背景（治療期）

2.7.6.8.4.1 人口統計学的特性

本治験の有効性の主要な解析対象集団である FAS について，人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.8-6 に示した。なお，本治験において，FAS と安全性解析集団は同一であった。

FAS 及び安全性解析対象集団における人口統計学的特性に投与群間での明らかな違いは認められなかった。投与群合計の性別の構成比は男性 57.4%（74/129 例），女性 42.6%（55/129 例）であった。投与群合計の年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 61.0±11.7 歳，65 歳以上の被験者の割合は 48.1%（62/129 例）であり，投与群合計の BMI は 22.2±3.4 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.8-6　人口統計学的特性の要約（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	投与群合計 (n=129)
性別	男性	40 (62.5)	34 (52.3)	74 (57.4)
	女性	24 (37.5)	31 (47.7)	55 (42.6)
年齢（歳）	65 歳未満	33 (51.6)	34 (52.3)	67 (51.9)
	65 歳以上	31 (48.4)	31 (47.7)	62 (48.1)
	平均値±標準偏差	60.8±12.1	61.2±11.4	61.0±11.7
	中央値	62.5	64	64
	最小値～最大値	25～86	32～85	25～86
Body Mass Index（kg/m^2）	平均値±標準偏差	22.6±3.9	21.8±2.8	22.2±3.4
	中央値	22.5	21.9	22.0
	最小値～最大値	16.2～33.6	15.5～27.6	15.5～33.6

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.3.1，表 14.2.1.6.1 を引用）

2.7.6.8.4.2 疾患の特性

本治験の有効性の主要な解析対象集団である FAS について，疾患の特性の要約を表 2.7.6.8-7 に示した。なお，本治験において，FAS と安全性解析集団は同一であった。

FAS 及び安全性解析対象集団における ALSFRS-R 合計点数の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 44（33～48）点，観察期終了時 43（31～47）点であり，観察期間 ALSFRS-R 合計点数の変化は–2 点が 45.7%（59/129 例），–1 点が 54.3%（70/129 例）であった。また，%FVC の中央値（最小値～最大値）は，観察期開始時 96%（62.9%～138.7%），観察期終了時 92%（60.1%～138.2%）であり，観察期間%FVC 変化量の中央値（最小値～最大値）は–2.6%（–49.7%～16%）であった。

投与群合計の初発症状は上肢型が 50.4%（65/129 例），下肢型が 20.2%（26/129 例），球型が 29.5%（38/129 例）であり，ALS 発症型は家族性 ALS が 0.8%（1/129 例），孤発性 ALS が 99.2%

（128/129 例）であった。また，ALS 発症から観察期開始までの期間の中央値（最小値～最大値）は，8.4（3.1～11.5）ヵ月であった。エダラボン投与歴がありの被験者は 7.8%（10/129 例），リルゾールの併用がありの被験者は 89.9%（116/129 例）であった。

観察期終了時の updated Awaji 基準による診断は，definite が 30.2%（39/129 例），probable が 48.1%（62/129 例），probable-laboratory supported が 21.7%（28/129 例）であり，観察期終了時の El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断は，臨床的に確実な ALS（clinically definite ALS）が 17.1%（22/129 例），臨床的に可能性大な ALS（clinically probable ALS）が 46.5%（60/129 例），臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS（clinically probable-laboratory-supported ALS）が 30.2%（39/129 例），臨床的に ALS の可能性あり（clinically possible ALS）が 6.2%（8/129 例）であった。観察期終了時の ALS の重症度基準は，1 度が 32.6%（42/129 例），2 度が 67.4%（87/129 例）であった。

また，疾患の特性に関する各項目について，投与群間の偏りは認められなかった。

表 2.7.6.8-7　疾患の特性の要約（国内 763 試験，FAS）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	投与群合計 (n=129)
初発症状	球発症型	19 (29.7)	19 (29.2)	38 (29.5)
	上肢発症型	32 (50.0)	33 (50.8)	65 (50.4)
	下肢発症型	13 (20.3)	13 (20.0)	26 (20.2)
ALS 発症型	孤発性	64 (100.0)	64 (98.5)	128 (99.2)
	家族性	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.8)
ALS 発症から観察期開始までの期間（ヵ月）	平均値±標準偏差	8.5±2.3	8.2±2.4	8.3±2.3
	中央値	9.0	8.1	8.4
	最小値～最大値	3.1～11.5	3.1～11.5	3.1～11.5
観察期開始時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	43.8±2.6	43.9±2.5	43.8±2.5
	中央値	44	44	44
	最小値～最大値	33～48	38～48	33～48
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数（点）	平均値±標準偏差	42.3±2.7	42.4±2.6	42.4±2.6
	中央値	43	43	43
	最小値～最大値	31～46	36～47	31～47
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–1 点	36 (56.3)	34 (52.3)	70 (54.3)
	–2 点	28 (43.8)	31 (47.7)	59 (45.7)
観察期開始時 %FVC	平均値±標準偏差	94.71±14.88	97.36±15.74	96.04±15.32
	中央値	95.2	96.9	96
	最小値～最大値	62.9～138.7	69.7～132.9	62.9～138.7
観察期終了時 %FVC	平均値±標準偏差	90.56±16.85	93.44±16.85	92.01±16.85
	中央値	91.85	93.8	92
	最小値～最大値	61.4～138.2	60.1～131	60.1～138.2
観察期間の %FVC 変化量	平均値±標準偏差	–4.15±8.63	–3.92±8.49	–4.03±8.53
	中央値	–3.3	–2.6	–2.6
	最小値～最大値	–30～16	–49.7～10	–49.7～16
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	16 (25.0)	23 (35.4)	39 (30.2)
	probable	32 (50.0)	30 (46.2)	62 (48.1)
	probable-laboratory supported	16 (25.0)	12 (18.5)	28 (21.7)
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	clinically definite ALS	10 (15.6)	12 (18.5)	22 (17.1)
	clinically probable ALS	30 (46.9)	30 (46.2)	60 (46.5)
	clinically probable-laboratory-supported ALS	20 (31.3)	19 (29.2)	39 (30.2)
	clinically possible ALS	4 (6.3)	4 (6.2)	8 (6.2)
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	21 (32.8)	21 (32.3)	42 (32.6)
	2 度	43 (67.2)	44 (67.7)	87 (67.4)
エダラボン投与歴	なし	58 (90.6)	61 (93.8)	119 (92.2)
	あり	6 (9.4)	4 (6.2)	10 (7.8)
リルゾールの併用	なし	6 (9.4)	7 (10.8)	13 (10.1)
	あり	58 (90.6)	58 (89.2)	116 (89.9)

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.1.3.1 を引用）

2.7.6.8.5 治験薬の投与期間

2.7.6.8.5.1 治療期における治験薬の投薬期間

治療期における治験薬の投薬期間を表 2.7.6.8-8 に示した。

治療期における各投与群の投薬期間（平均値±標準偏差，以下同様）は，プラセボ群 104.3±7.5 日，50 mg 群 103.1±12.5 日で，カテゴリ別では 12～16 週未満の被験者が多く，プラセボ群 63 例（98.4%），50 mg 群 61 例（93.8%）であり，各投与群の投薬期間は同程度であった。

表 2.7.6.8-8　治験薬の投薬期間（国内 763 試験，治療期，安全性解析対象集団）

項目		プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
投薬期間（日）[a]	平均値±標準偏差	104.3±7.5	103.1±12.5
	中央値	106	107
	最小値～最大値	64～112	25～113
投薬期間（カテゴリ）	4 週未満	0 (0.0)	1 (1.5)
	8 週～12 週未満	1 (1.6)	1 (1.5)
	12 週～16 週未満	63 (98.4)	61 (93.8)
	16 週以上	0 (0.0)	2 (3.1)

a: 投薬期間（日）= 治験薬最終投与日 – 治験薬投与開始日 +1

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.1.1 を引用）

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

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を表 2.7.6.8-9 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）における投薬期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 634.5±420.7 日であった。投薬期間が継続投与期 48 週までの被験者は 80 例（62.0%），96 週までの被験者は 50 例（38.8%），144 週までの被験者は 25 例（19.4%），192 週までの被験者は 11 例（8.5%）であった。

表 2.7.6.8-9　治験薬の投薬期間（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］，安全性解析対象集団）

項目		全例 (n=129)
投薬期間（日）[a]	平均値±標準偏差	634.5±420.7
	中央値	475
	最小値～最大値	25～1605
投薬期間（カテゴリ）	～治療期	129 (100.0)
	～継続投与期 12 週	124 (96.1)
	～継続投与期 24 週	116 (89.9)
	～継続投与期 36 週	97 (75.2)
	～継続投与期 48 週	80 (62.0)
	～継続投与期 60 週	70 (54.3)
	～継続投与期 72 週	58 (45.0)
	～継続投与期 84 週	53 (41.1)
	～継続投与期 96 週	50 (38.8)
	～継続投与期 144 週	25 (19.4)
	～継続投与期 192 週	11 (8.5)
	～継続投与期 216 週	2 (1.6)

a: 投薬期間（日）= 治験薬最終投与日 – 治験薬投与開始日 +1，プラセボ群では，治療期のプラセボ投与期間を含む。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.1.2 を引用）