2.7.6.8.6 有効性の結果

2.7.6.8.6.1 ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R の合計点数の変化量（主要評価項目－主解析及び副次解析）

FAS における ALSFRS-R 合計点数［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］について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-10 に，変化量の LS Mean の推移を図 2.7.6.8-1 に示した。

主解析であるベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量（LS Mean）はプラセボ群–4.6，50 mg 群–2.7 であり，両群とも ALSFRS-R 合計点数の低下が認められたが，その程度はプラセボ群より 50 mg 群で小さかった。群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 2.0（0.4，3.5；*P*=0.012）であり，50 mg 群のプラセボに対する優越性が検証された。

また，副次解析であるベースラインから治療期 4 週目までの変化量（LS Mean）はプラセボ群–1.2，50 mg 群–0.2 で，群間差は 1.0（0.3，1.6；*P*=0.003），ベースラインから治療期 8 週目までの変化量（LS Mean）はプラセボ群–2.3，50 mg 群–1.3 で，群間差は 1.0（0.0，2.0；*P*=0.042）であった。

治療期を通じて ALSFRS-R 合計点数の変化量の LS Mean は両群とも経時的に低下したが，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が有意に小さかった。

表 2.7.6.8-10　ALSFRS-R 合計点数変化量－主解析及び副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

ALSFRS-R 合計点数		変化量		群間差
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	（50 mg 群－プラセボ群）
治療期 4 週（副次解析）	例数	64	65	
	LS Mean	–1.2	–0.2	1.0
	標準誤差	0.3	0.4	0.3
	95%信頼区間	–1.9, –0.5	–0.9, 0.5	0.3, 1.6
	P 値	*P*<0.001	*P*=0.585	*P*=0.003
治療期 8 週（副次解析）	例数	64	64	
	LS Mean	–2.3	–1.3	1.0
	標準誤差	0.4	0.4	0.5
	95%信頼区間	–3.2, –1.5	–2.2, –0.5	0.0, 2.0
	P 値	*P*<0.001	*P*=0.003	*P*=0.042
治療期 16 週（主解析）	例数	63	63	
	LS Mean	–4.6	–2.7	2.0
	標準誤差	0.6	0.6	0.8
	95%信頼区間	–5.8, –3.4	–3.9, –1.5	0.4, 3.5
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.012

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.1.2 を引用）

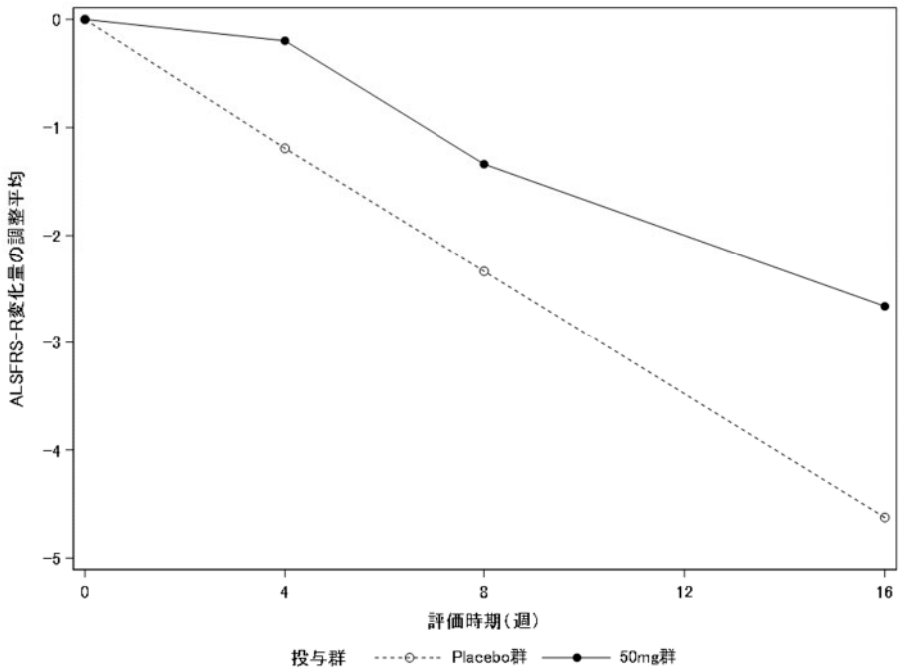


図 2.7.6.8-1　ALSFRS-R 合計点数変化量の LS Mean の推移－副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

LS Mean（調整平均）：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 14.2.1.1.2 を引用）

2.7.6.8.6.2 ALSFRS-R 合計点数の要約統計量（主要評価項目－副次解析）

FAS における ALSFRS-R 合計点数について，要約統計量を表 2.7.6.8-11 に，平均値の推移を図 2.7.6.8-2 に示した。

治療期を通じ，ALSFRS-R 合計点数の平均値は両群とも経時的に低下し，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度は小さかった。

表 2.7.6.8-11　ALSFRS-R 合計点数の要約統計量－副次解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

ALSFRS-R 合計点数		測定値		変化量		Wilcoxon 順位和検定
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
観察期開始時	例数	64	65			
	平均値±標準偏差	43.8±2.6	43.9±2.5			
	中央値	44.0	44.0			
	最小値，最大値	33.0, 48.0	38.0, 48.0			
観察期終了時	例数	64	65			
	平均値±標準偏差	42.3±2.7	42.4±2.6			
	中央値	43.0	43.0			
	最小値，最大値	31.0, 46.0	36.0, 47.0			
治療期 4 週	例数	64	65	64	65	*P*=0.019
	平均値±標準偏差	40.9±3.5	42.0±3.0	–1.4±2.4	–0.4±1.0	
	中央値	42.0	42.0	–1.0	0.0	
	最小値，最大値	32.0, 46.0	33.0, 47.0	–10.0, 2.0	–5.0, 3.0	
治療期 8 週	例数	64	64	64	64	*P*=0.224
	平均値±標準偏差	39.8±4.3	40.8±3.6	–2.5±3.3	–1.6±2.0	
	中央値	41.0	42.0	–1.0	–1.0	
	最小値，最大値	27.0, 46.0	32.0, 47.0	–14.0, 1.0	–7.0, 2.0	
治療期 16 週	例数	63	63	63	63	*P*=0.100
	平均値±標準偏差	37.5±5.9	39.3±4.5	–4.8±5.3	–2.9±3.2	
	中央値	39.0	40.0	–3.0	–2.0	
	最小値，最大値	19.0, 46.0	29.0, 47.0	–24.0, 2.0	–13.0, 3.0	

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.1.1 を引用）

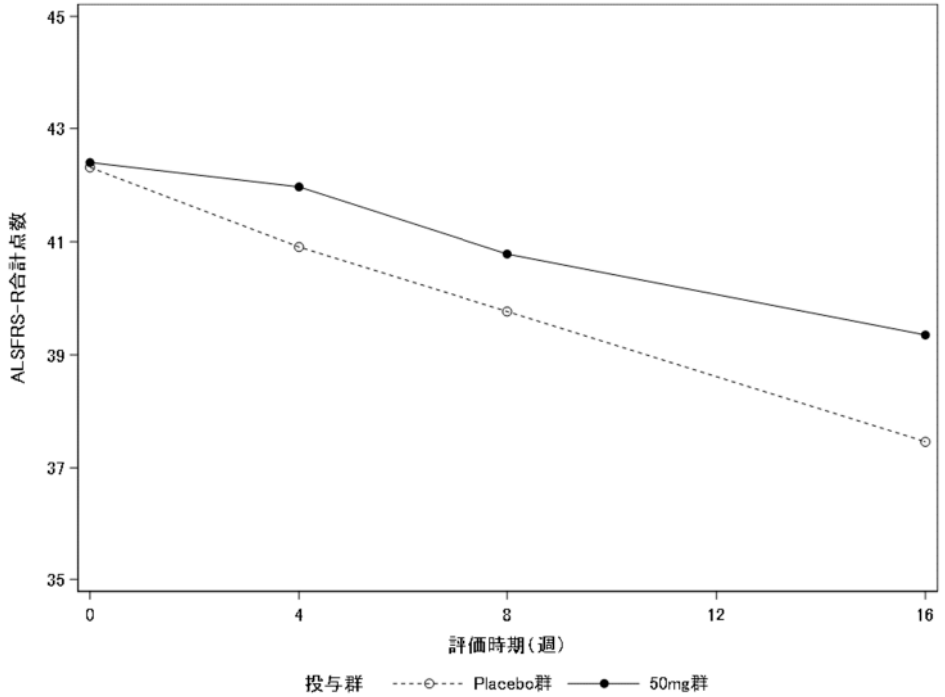


図 2.7.6.8-2　ALSFRS-R 合計点数の平均値の推移（国内 763 試験，治療期，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 14.2.1.1.1 を引用）

2.7.6.8.6.3 ALSFRS-R 球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の要約統計量（主要評価項目－補足的解析）

ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 項目別点数の変化量の平均値は，球機能でプラセボ群–0.8，50 mg 群–0.8，四肢の運動機能でプラセボ群–3.5，50 mg 群–2.0，呼吸機能でプラセボ群–0.5，50 mg 群–0.1 であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.7.1［球機能］，表 14.2.1.7.2［四肢の運動機能］及び表 14.2.1.7.3［呼吸機能］）。四肢の運動機能はプラセボ群で大きく低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が小さかった（Wilcoxon 順位和検定，*P*=0.047）が，その他の項目では両群で大きな違いはなかった。

2.7.6.8.6.4 ALSFRS-R 合計点数の推移（主要評価項目－全期間［治療期及び継続投与期］）

全期間を通じ，ALSFRS-R 合計点数，球機能，四肢の運動機能及び呼吸機能の平均値は，一部の項目での継続投与期 72 週から 120 週にかけてのわずかな上昇を除き，概ね経時的に低下した（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.8.1［ALSFRS-R 合計点数］，表 14.2.1.8.2［球機能］，表 14.2.1.8.3［四肢の運動機能］及び表 14.2.1.8.4［呼吸機能］）。

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，全期間における ALSFRS-R 合計点数の推移を解析した（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 14.2.1.8.1，図 14.2.1.8.1［平均値±標準誤差］及び図 14.2.1.8.2［中央値］）。継続投与期 228 週以降は解析対象例数が 10 例未満と少なく，ばらつき（標準誤差）が大きかったものの，ALSFRS-R 合計点数の平均値は全期間を通じて概ね経時的に低下した。

さらに，PMDA の指示に基づき，同データベースを用いて，全期間における ALSFRS-R 合計点数の投与群別の推移についても解析した（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 14.2.1.9.1，図 14.2.1.9.1［平均値±標準誤差］及び図 14.2.1.9.2［中央値］）。治療期の 16 週間を通じて，ALSFRS-R 合計点数の平均値は両群とも経時的に低下し，いずれの評価時期でも本薬 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が小さかった。その後の継続投与期（全例に本薬 50 mg 投与）では，両投与群とも，ALSFRS-R 合計点数の平均値は全期間を通じて概ね経時的に低下したが，多くの時点（継続投与期 72 週，108 週及び 156 週を除く）で本薬 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低下の程度が小さかった。

2.7.6.8.6.5 イベント発生までの期間（副次評価項目－治療期並びに全期間［治療期及び継続投与期］）

治療期を通じて，両群ともイベント（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）の発生は認められなかった。

FAS の全期間（治療期及び継続投与期）における投与群ごとの累積イベント（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）発生率を表 2.7.6.8-12 に，その推移を図 2.7.6.8-3 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）における累積イベント発生率（95%信頼区間）は，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低く，40 週目でプラセボ群 15.1%（8.2%，27.1%），50 mg 群 6.7%（2.6%，16.8%），76 週目でプラセボ群 34.4%（23.0%，49.3%），50 mg 群 24.6%（15.0%，38.8%），112 週目でプラセボ群 47.8%（34.2%，63.5%），50 mg 群 27.2%（16.9%，41.9%），148 週目でプラセボ群 53.7%（39.4%，69.4%），50 mg 群 41.8%（28.4%，58.4%），172 週～208 週目でプラセボ群 53.7%（39.4%，69.4%），50 mg 群 47.1%（31.9%，65.2%）であった。

治験薬割付日からイベント発生までの期間の解析において，イベント発生率（100 人・年）（95%信頼区間）はプラセボ群 24.4（15.8，36.0），50 mg 群 16.3（10.0，25.2）であり，50 mg 群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.66（0.37，1.19）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.2.3）。また，実薬投与開始日を起点としたイベント発生までの期間の解析にお

いて，イベント発生率（100 人・年）（95%信頼区間）はプラセボ群 29.8（19.3，44.0），50 mg 群 16.3（10.0，25.2）であり，50 mg 群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.56（0.31，1.01）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.2.5）。

表 2.7.6.8-12　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）（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］，FAS）

評価時期	累積イベント発生率(%)　(95%信頼区間)	
	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)
0 週	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
8 週	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
16 週	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)
28 週	4.9 (1.6, 14.5)	3.3 (0.8, 12.5)
40 週	15.1 (8.2, 27.1)	6.7 (2.6, 16.8)
52 週	20.7 (12.3, 33.6)	15.8 (8.6, 28.3)
64 週	24.9 (15.5, 38.6)	17.9 (10.0, 30.8)
76 週	34.4 (23.0, 49.3)	24.6 (15.0, 38.8)
88 週	36.9 (25.0, 52.1)	24.6 (15.0, 38.8)
100 週	42.0 (29.3, 57.4)	27.2 (16.9, 41.9)
112 週	47.8 (34.2, 63.5)	27.2 (16.9, 41.9)
124 週	53.7 (39.4, 69.4)	32.8 (21.2, 48.5)
136 週	53.7 (39.4, 69.4)	38.7 (25.9, 55.1)
148 週	53.7 (39.4, 69.4)	41.8 (28.4, 58.4)
160 週	53.7 (39.4, 69.4)	41.8 (28.4, 58.4)
172 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)
184 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)
196 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)
208 週	53.7 (39.4, 69.4)	47.1 (31.9, 65.2)

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.2.3 を引用）

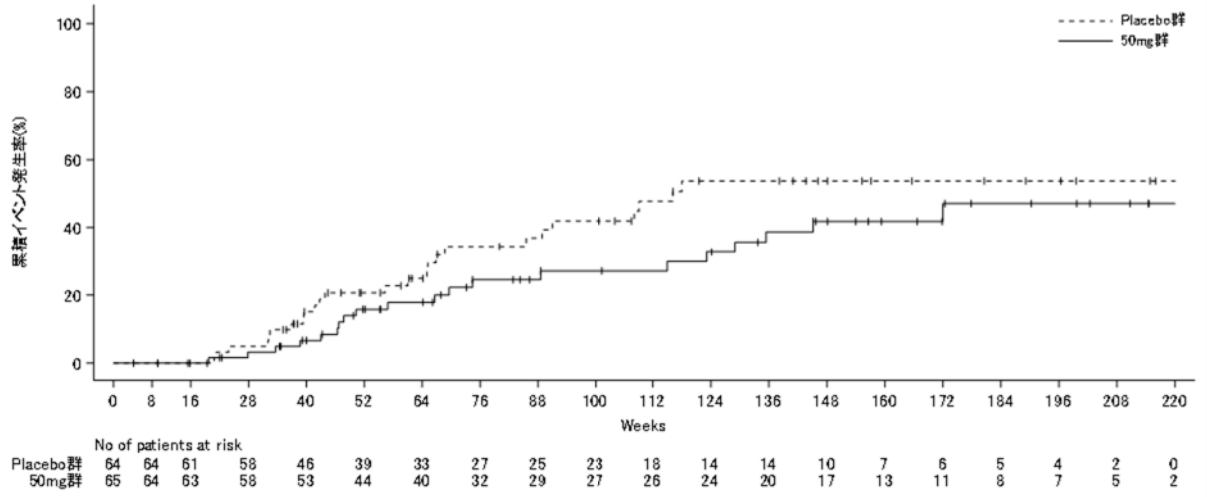


図 2.7.6.8-3　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）の推移（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］，FAS）

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 14.2.2.3 を引用）

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，全期間における投与群ごとの累積イベント発生率（95%信頼区間）を解析した。当該データベースに基づくFASの全期間（治療期及び継続投与期）における投与群ごとの累積イベント発生率を（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 14.2.2.3 に，その推移を図 2.7.6.8-4 に示した。全期間（治療期及び継続投与期）における累積イベント発生率（95%信頼区間）は，いずれの評価時期でも 50 mg 群ではプラセボ群と比較して低かった。

最新のデータベース（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ）を用いた治験薬割付日からイベント発生までの期間の解析において，イベント発生率（100 人・年）（95%信頼区間）は，プラセボ群 24.9（16.6，36.0），50 mg 群 16.0（10.0，24.2）であり，50 mg 群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.63（0.36，1.10）であった（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 14.2.2.3）。すなわち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ時の結果と同様であった。

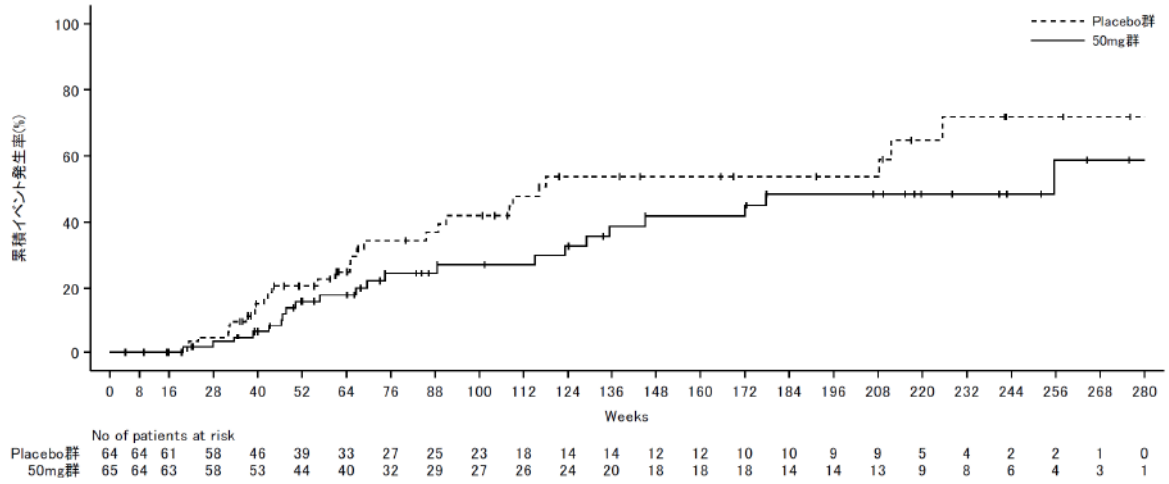


図 2.7.6.8-4　累積イベント発生率（Kaplan-Meier 法による推定）の推移（国内 763 試験，全期間［治療期及び継続投与期，データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］，FAS）

（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 の図 14.2.2.3 を引用）

2.7.6.8.6.6 %FVC（副次評価項目－治療期）

FAS における%FVC について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-13 に，変化量の LS Mean の推移を図 2.7.6.8-5 に示した。

%FVC の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群–3.7，50 mg 群–3.2 で，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 0.5（–2.2，3.2；*P*=0.736）であり，ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群–9.4，50 mg 群 7.4 で，群間差は 2.0（ 1.9，5.8；*P*=0.313）であった。

いずれの評価時期でも両群とも経時的に%FVC の変化量の LS Mean が低下したが，50 mg 群ではプラセボ群と比較して%FVC の低下の程度が小さかった。

表 2.7.6.8-13　%FVC の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

%FVC		変化量		群間差
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	(50 mg 群－プラセボ群)
治療期 8 週	例数	63	63	
	LS Mean	–3.7	–3.2	0.5
	標準誤差	1.5	1.5	1.4
	95%信頼区間	–6.6, –0.7	–6.2, –0.2	–2.2, 3.2
	P 値	*P*=0.015	*P*=0.038	*P*=0.736
治療期 16 週	例数	62	63	
	LS Mean	–9.4	–7.4	2.0
	標準誤差	1.8	1.8	1.9
	95%信頼区間	–12.9, –5.9	–11.0, –3.8	–1.9, 5.8
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.313

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.3.2 を引用）

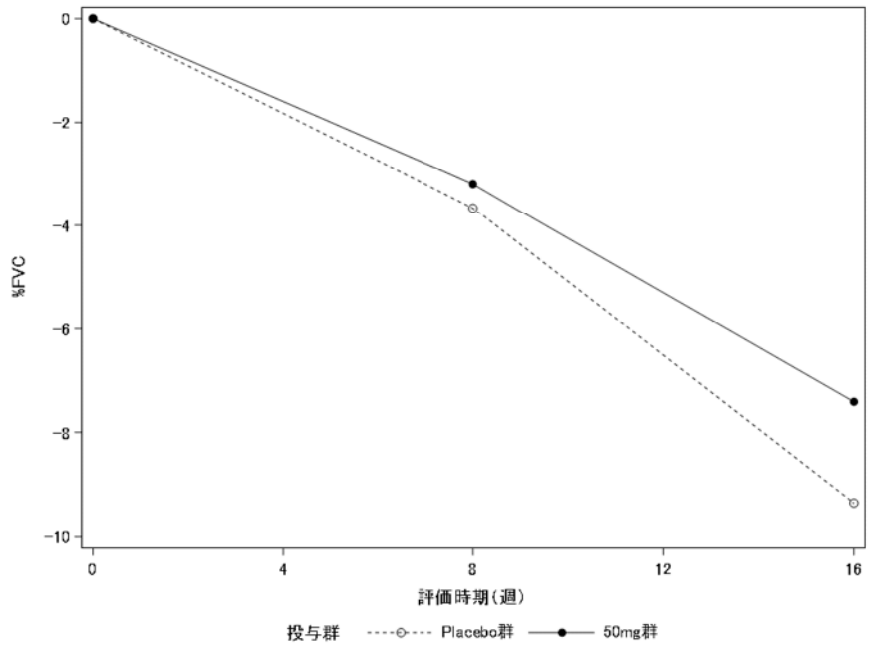


図 2.7.6.8-5　%FVC 変化量の LS Mean の推移（国内 763 試験，治療期，FAS）

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の図 14.2.3.2 を引用）

2.7.6.8.6.7 血中ホモシステイン濃度（副次評価項目－治療期）

FAS における血中ホモシステイン濃度について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-14 に示した。

血中ホモシステイン濃度の変化量について，ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群 0.0，50 mg 群–1.7 で，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値）は –1.7（–2.2，–1.2；*P*<0.001）であり，プラセボ群では変化がなかったが，50 mg 群ではプラセボ

群と比較して血中ホモシステイン濃度が有意に低下した。

表 2.7.6.8-14　血中ホモシステイン濃度の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

血中ホモシステイン濃度		変化量		群間差（50 mg 群－プラセボ群）
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
治療期 16 週	例数	63	63	
	LS Mean	0.0	–1.7	–1.7
	標準誤差	0.3	0.3	0.3
	95%信頼区間	–0.5, 0.5	–2.3, –1.1	–2.2, –1.2
	P 値	*P*=0.992	*P*<0.001	*P*<0.001

LS Mean：観察期終了時（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算出した。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.4.2 を引用）

2.7.6.8.6.8 MMT 合計点数（副次評価項目－治療期）

FAS における MMT 合計点数について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-15 に示した。

MMT 合計点数の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群–1.8，50 mg 群–1.5 で，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 0.3（–0.8，1.3；*P*=0.583），ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群–3.7，50 mg 群–2.9 で，群間差は 0.8（–0.6，2.3；*P*=0.266）であった。いずれの評価時期でも両群とも経時的に MMT 合計点数の変化量の LS Mean が低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して MMT 合計点数の低下の程度が小さかった。

表 2.7.6.8-15　MMT 合計点数の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

MMT 合計点数		変化量		群間差（50 mg 群－プラセボ群）
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
治療期 8 週	例数	64	64	
	LS Mean	–1.8	–1.5	0.3
	標準誤差	0.6	0.6	0.5
	95%信頼区間	–2.9, –0.6	–2.6, –0.3	–0.8, 1.3
	P 値	*P*=0.002	*P*=0.014	*P*=0.583
治療期 16 週	例数	63	63	
	LS Mean	–3.7	–2.9	0.8
	標準誤差	0.7	0.7	0.7
	95%信頼区間	–5.0, –2.4	–4.3, –1.5	–0.6, 2.3
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.266

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.5.2 を引用）

2.7.6.8.6.9 握力検査（副次評価項目－治療期）

FAS における握力（右手，左手）について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-16 に示した。

握力の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までのプラセボ群，50 mg 群の LS Mean 及び群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は，右が–0.7，–1.3 及び–0.6（–1.9，0.7；*P*=0.347），左が–0.8，–1.3 及び–0.5（–1.7，0.6；*P*=0.358），ベースラインから治療期 16 週目までのプラセボ群，50 mg 群の LS Mean 及び群間差は，右が–2.5，–2.7 及び –0.2（–1.6，1.3；*P*=0.834），左が–2.5，–2.1 及び 0.4（–0.9，1.7；*P*=0.538）であった。両群とも経時的に握力の変化量の LS Mean が低下し，握力の低下の程度に明らかな群間差は認められなかった。

表 2.7.6.8-16　握力の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

握力検査		握力（右）変化量		群間差 [a]	握力（左）変化量		群間差 [a]
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)		プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
治療期 8 週	例数	63	64		63	64	
	LS Mean	–0.7	–1.3	–0.6	–0.8	–1.3	–0.5
	標準誤差	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6
	95%信頼区間	–2.0, 0.6	–2.7, 0.1	–1.9, 0.7	–2.0, 0.4	–2.6, –0.1	–1.7, 0.6
	P 値	*P*=0.294	*P*=0.065	*P*=0.347	*P*=0.198	*P*=0.037	*P*=0.358
治療期 16 週	例数	62	63		62	63	
	LS Mean	–2.5	–2.7	–0.2	–2.5	–2.1	0.4
	標準誤差	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6
	95%信頼区間	–3.9, –1.1	–4.1, –1.2	–1.6, 1.3	–3.7, –1.2	–3.4, –0.8	–0.9, 1.7
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.834	*P*<0.001	*P*=0.002	*P*=0.538

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

a:　群間差：50 mg 群－プラセボ群

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.6.2，表 14.2.6.4 を引用）

2.7.6.8.6.10 Norris スケール合計点数（副次評価項目－治療期）

FAS における Norris スケール合計点数について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-17 に示した。

Norris スケール合計点数の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群–5.2，50 mg 群–2.5 で，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 2.7（0.3，5.0；*P*=0.025）であり，ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群–9.9，50 mg 群–7.0，群間差は 2.9（–0.5，6.3；*P*=0.095）であった。いずれの評価時期でも両群とも経時的に Norris スケール合計点数の変化量の LS Mean が低下し，50 mg 群ではプラセボ群と比較して Norris スケール合計点数の低下の程度が小さかった。

四肢症状尺度及び球症状尺度については，いずれの評価時期でも明らかな群間差は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.7.5［四肢症状尺度］及び表 14.2.7.6［球症状尺度］）。

表 2.7.6.8-17　Norris スケール合計点数の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

Norris スケール		変化量		群間差（50 mg 群－プラセボ群）
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50mg 群 (n=65)	
治療期 8 週	例数	64	64	
	LS Mean	–5.2	–2.5	2.7
	標準誤差	1.2	1.3	1.2
	95%信頼区間	–7.7, –2.7	–5.1, 0.1	0.3, 5.0
	P 値	*P*<0.001	*P*=0.056	*P*=0.025
治療期 16 週	例数	63	63	
	LS Mean	–9.9	–7.0	2.9
	標準誤差	1.5	1.6	1.7
	95%信頼区間	–12.9, –6.8	–10.1, –3.8	–0.5, 6.3
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.095

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.7.2 を引用）

2.7.6.8.6.11 ALSAQ-40 合計点数（副次評価項目－治療期）

FAS における ALSAQ-40 合計点数について，変化量の要約統計量を表 2.7.6.8-18 に示した。

ALSAQ-40 合計点数の変化量について，ベースラインから治療期 8 週目までの LS Mean はプラセボ群 7.2，50 mg 群 8.5 で，群間差（50 mg 群－プラセボ群）（95%信頼区間；*P* 値，以下同様）は 1.3（–4.7，7.3；*P*=0.678），ベースラインから治療期 16 週目までの LS Mean はプラセボ群 18.2，50 mg 群 15.4 で，群間差は–2.8（–10.0，4.5；*P*=0.455）であった。いずれの評価時期でも両群とも経時的に ALSAQ-40 合計点数の変化量の LS Mean が増加し，増加の程度に明らかな群間差は認められなかった。

また，いずれの ALSAQ-40 の下位項目の中央値についても，いずれの評価時期でも明らかな群間差は認められなかった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.8.5［Physical Mobility］，表 14.2.8.6［ADL］，表 14.2.8.7［Eating and Drinking］，表 14.2.8.8［Communication］及び表 14.2.8.9［Emotional Functioning］）。

表 2.7.6.8-18　ALSAQ-40 合計点数の変化量（国内 763 試験，治療期，FAS）

ALSAQ-40 合計点数		変化量		群間差（50 mg 群－プラセボ群）
評価時期	要約統計量	プラセボ群 (n=64)	50 mg 群 (n=65)	
治療期 8 週	例数	63	64	
	LS Mean	7.2	8.5	1.3
	標準誤差	3.2	3.4	3.0
	95%信頼区間	0.9, 13.5	1.8, 15.2	–4.7, 7.3
	P 値	*P*=0.026	*P*=0.014	*P*=0.678
治療期 16 週	例数	62	63	
	LS Mean	18.2	15.4	–2.8
	標準誤差	3.5	3.7	3.7
	95%信頼区間	11.2, 25.1	8.1, 22.7	–10.0, 4.5
	P 値	*P*<0.001	*P*<0.001	*P*=0.455

LS Mean：観察期終了時（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，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），投与群，時点，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り算出した。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし，共分散構造は Unstructured とした。

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.8.2 を引用）

2.7.6.8.6.12 部分集団解析：治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量

観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析の結果を表 2.7.6.8-19 に示した。

ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量について，低下の程度がプラセボ群と比較して 50 mg 群で有意に小さかった部分集団（各群の変化量の中央値［最小値～最大値］，Wilcoxon 順位和検定による *P* 値）は，「年齢：65 歳未満」（プラセボ群–3.0［–24.0～1.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.037），「性別：男性」（プラセボ群–3.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–7.0～3.0］，*P*=0.010），「初発症状：四肢発症型」（プラセボ群–3.5［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.018），「初発症状：上肢発症型」（プラセボ群–4.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.016），「観察期終了時%FVC：90%以上」（プラセボ群–2.0［–17.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–7.0～3.0］，*P*=0.047；中央値は同一であったが，最小値・最大値の数値は 50 mg 群で大きかった），「エダラボン投与歴：なし」（プラセボ群–3.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［– 13.0～3.0］，*P*=0.036），「ALS 発症年齢：65 歳未満」（プラセボ群–3.0［–24.0～1.0］，50 mg 群–2.0［–12.0～3.0］，*P*=0.015），「観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準：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）」（プラセボ群–4.5［–19.0～1.0］，50 mg 群–0.5［–12.0～2.0］，*P*=0.005），「観察期終了時の頸部屈筋の筋力：MRC score 5」（プラセボ群–3.0［–24.0～2.0］，50 mg 群–2.0［–13.0～2.0］，*P*=0.013），「観察期終了時の ALS の重症度基準：1 度」（プラセボ群–3.0［–13.0～1.0］，50 mg 群–2.0［–8.0～3.0］，*P*=0.033）であった。

ベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計点数の変化量について，中央値の低下の程度がプラセボ群と比較して 50 mg 群で大きかった部分集団は，「性別：女性」，「エダラボン投与歴：あり」，「リルゾール併用：なし」，「観察期終了時の頸部屈筋の筋力：MRC score 4 以下」，及び「観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数：37 点以下」であったが，いずれも有意な群間差は認められなかった。これらの部分集団を除き，部分集団別の ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値）の低下の程度は，プラセボ群と比較して 50 mg 群で小さいか，同程度であった。

表 2.7.6.8-19　観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量の部分集団解析（国内 763 試験，治療期，FAS）

項目		プラセボ群		50 mg 群		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）	
年齢	65 歳未満	33	−3.0 (−24.0～1.0)	32	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.037
	65 歳以上	30	−3.0 (−15.0～2.0)	31	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.890
性別	男	39	−3.0 (−24.0～2.0)	32	−2.0 (−7.0～3.0)	*P*=0.010
	女	24	−2.5 (−11.0～1.0)	31	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.585
BMI	18.5 kg/m² 未満	8	−4.5 (−10.0～1.0)	9	−2.0 (−7.0～3.0)	*P*=0.529
	18.5 kg/m² 以上	55	−3.0 (−24.0～2.0)	54	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.163
初発症状	球発症型	19	−2.0 (−17.0～1.0)	19	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.509
	四肢発症型	44	−3.5 (−24.0～2.0)	44	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.018
	上肢発症型	31	−4.0 (−24.0～2.0)	31	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.016
	下肢発症型	13	−3.0 (−19.0～1.0)	13	−2.0 (−7.0～0.0)	*P*=0.605
ALS 発症から観察期開始までの期間	9 ヵ月以下	31	−3.0 (−19.0～2.0)	36	−2.0 (−12.0～0.0)	*P*=0.462
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	32	−3.0 (−24.0～0.0)	27	−2.0 (−13.0～3.0)	*P*=0.081
観察期終了時%FVC	90%未満	27	−5.0 (−24.0～1.0)	28	−3.5 (−13.0～2.0)	*P*=0.565
	90%以上	36	−2.0 (−17.0～2.0)	35	−2.0 (−7.0～3.0)	*P*=0.047
観察期間の%FVC 変化量	0%未満	45	−3.0 (−24.0～2.0)	47	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.137
	0%以上	18	−1.5 (−17.0～1.0)	16	−1.5 (−7.0～3.0)	*P*=0.412
エダラボン投与歴	なし	57	−3.0 (−24.0～2.0)	59	−2.0 (−13.0～3.0)	*P*=0.036
	あり	6	−1.5 (−10.0～1.0)	4	−5.0 (−9.0～−3.0)	*P*=0.198
リルゾール併用	なし	6	−2.0 (−10.0～−1.0)	6	−3.5 (−7.0～0.0)	*P*=0.686
	あり	57	−3.0 (−24.0～2.0)	57	−2.0 (−13.0～3.0)	*P*=0.069
ALS 発症年齢	65 歳未満	36	−3.0 (−24.0～1.0)	34	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.015
	65 歳以上	27	−3.0 (−11.0～2.0)	29	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.686
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	16	−2.5 (−15.0～2.0)	23	−2.0 (−13.0～0.0)	*P*=0.582
	probable 及び probable-laboratory supported	47	−3.0 (−24.0～1.0)	40	−2.5 (−12.0～3.0)	*P*=0.142
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	clinically definite ALS	10	−4.0 (−12.0～1.0)	12	−3.5 (−13.0～0.0)	*P*=0.894
	clinically probable ALS	30	−2.5 (−24.0～2.0)	29	−2.0 (−9.0～3.0)	*P*=0.531
	clinically probable-laboratory-supported ALS	20	−4.5 (−19.0～−1.0)	18	−0.5 (−12.0～−2.0)	*P*=0.005
観察期終了時頸部屈筋の筋力	MRC score 5	48	−3.0 (−24.0～2.0)	39	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.013
	MRC score 4 以下	15	−2.0 (−19.0～1.0)	24	−4.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.827
観察期終了時 ALS の重症度基準	1 度	21	−3.0 (−13.0～1.0)	20	−2.0 (−8.0～3.0)	*P*=0.033
	2 度	42	−3.0 (−24.0～2.0)	43	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.504
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	−2 点	27	−5.0 (−24.0～2.0)	30	−3.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.096
	−1 点	36	−2.0 (−14.0～1.0)	33	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.303
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	3	0.0 (−7.0～2.0)	1	−7.0 (−7.0～−7.0)	*P*=0.346
	38～42 点	24	−3.5 (−19.0～1.0)	31	−2.0 (−12.0～3.0)	*P*=0.186
	43 点以上	36	−2.5 (−24.0～1.0)	31	−2.0 (−13.0～2.0)	*P*=0.126

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.2.1.6.1 を引用）

2.7.6.8.7 安全性の結果

2.7.6.8.7.1 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。なお，継続投与期の有害事象は，プラセボ群は継続投与期開始以後に発現した有害事象，50 mg 群は治療期開始以後に発現した有害事象，全例は両群の合計として集計した。

2.7.6.8.7.1.1 治療期における有害事象

治療期における有害事象の概要を表 2.7.6.8-20 に示した。

治療期の安全性解析対象集団は 129 例（プラセボ群 64 例，50 mg 群 65 例）であった。治療期における有害事象発現率は，プラセボ群 65.6%（42/64 例），50 mg 群 61.5%（40/65 例）であり，副作用発現率は，プラセボ群 1.6%（1/64 例），50 mg 群 7.7%（5/65 例）であった。

治療期において，重篤な有害事象は，プラセボ群 2 例（3.1%），50 mg 群 1 例（1.5%）に認められ，このうち死亡に至った有害事象及び重篤な副作用は認められなかった。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 2.7.6.8-20 有害事象の概要（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)
有害事象	42 (65.6)	40 (61.5)
副作用	1 (1.6)	5 (7.7)
重度の有害事象	1 (1.6)	1 (1.5)
重度の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	2 (3.1)	1 (1.5)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤とした理由（重複集計）		
生命を脅かすもの	0 (0.0)	0 (0.0)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	2 (3.1)	1 (1.5)
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)
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	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.1 を引用）

MedDRA/J 辞書 Version 22.1 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，1 例中に同一 PT の有害事象が複数回発現した場合は，発現した回数を件数とし，例数は 1 例として集計した。因果関係は，一度でもありと判定された場合は被験者の因果判定をありとして集計した。

治療期に発現した主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2.0%以上）及び全ての副作用の集計結果を表 2.7.6.8-21 及び表 2.7.6.8-22 に示した。治療期に発現した全有害事象を付録 2.7.6-7 に示した。

治療期において，いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は，プラセボ群及び 50 mg 群でそれぞれ，上咽頭炎が 10.9%（7/64 例）及び 6.2%（4/65 例），挫傷が 10.9%（7/64 例）及び

7.7%（5/65 例），便秘並びに背部痛がそれぞれ 6.3%（4/64 例）及び 4.6%（3/65 例），不眠症が 6.3%（4/64 例）及び 1.5%（1/65 例），転倒が 3.1%（2/64 例）及び 6.2%（4/65 例），肝機能異常が 0%（0/64 例）及び 6.2%（4/65 例）であった。50 mg 群でプラセボ群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は肝機能異常であった。

治療期における項目単位（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 2.7.6-8 及び付録 2.7.6-9 に示した。

重度の有害事象は，プラセボ群の 1 例に認められた脳梗塞及び 50 mg 群の 1 例に認められた足骨折のみであった。

治療期において認められた副作用は，プラセボ群で感覚鈍麻が 1.6%（1/64 例）であり，50 mg 群で便秘，注射部位疼痛，発熱，心電図 QT 延長及び発疹が各 1.5%（1/65 例）であった。なお，副作用の重症度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.8-21　いずれかの投与群で発現率 2.0%以上の有害事象（国内 763 試験，治療期，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=64) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	42 (65.6)	40 (61.5)
血液およびリンパ系障害	2 (3.1)	1 (1.5)
貧血	2 (3.1)	1 (1.5)
耳および迷路障害	2 (3.1)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (3.1)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (18.8)	10 (15.4)
便秘	4 (6.3)	3 (4.6)
下痢	2 (3.1)	1 (1.5)
悪心	2 (3.1)	1 (1.5)
口内炎	3 (4.7)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.9)	7 (10.8)
倦怠感	3 (4.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.6)	4 (6.2)
肝機能異常	0 (0.0)	4 (6.2)
感染症および寄生虫症	12 (18.8)	12 (18.5)
上咽頭炎	7 (10.9)	4 (6.2)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (3.1)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (3.1)
傷害，中毒および処置合併症	14 (21.9)	10 (15.4)
挫傷	7 (10.9)	5 (7.7)
転倒	2 (3.1)	4 (6.2)
皮膚擦過傷	3 (4.7)	1 (1.5)
創合併症	3 (4.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.6)	9 (13.8)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	3 (4.6)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (18.8)	8 (12.3)
背部痛	4 (6.3)	3 (4.6)
関節痛	3 (4.7)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	3 (4.6)
四肢痛	2 (3.1)	0 (0.0)
精神障害	5 (7.8)	1 (1.5)
不眠症	4 (6.3)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (12.5)	6 (9.2)
湿疹	2 (3.1)	1 (1.5)
発疹	1 (1.6)	2 (3.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (3.1)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.2.1 を引用）

表 2.7.6.8-22　副作用（国内 763 試験，治療期，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=64) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	1 (1.6)	5 (7.7)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)
便秘	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (3.1)
注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.5)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)
発疹	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.2.2 を引用）

2.7.6.8.7.1.2 全期間（治療期及び継続投与期）における有害事象

全期間（治療期及び継続投与期）における実薬投与時に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.8-23 に示した。

全期間の安全性解析対象集団（実薬投与例）は 126 例（プラセボ群 61 例，50 mg 群 65 例）であった。有害事象発現率は 89.7%（113/126 例）であり，副作用発現率は 7.9%（10/126 例）であった。

全期間において，重篤な有害事象は 54 例（42.9%）に認められ，このうち，死亡に至った有害事象は 20 例（15.9%）に認められた。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例（15.1%）に認められた。重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.6.8-23　有害事象の概要（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=126)	治療期の投与群別	
		プラセボ群 (n=61)	50 mg 群 (n=65)
有害事象	113 (89.7)	54 (88.5)	59 (90.8)
副作用	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
重度の有害事象	38 (30.2)	18 (29.5)	20 (30.8)
重度の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	54 (42.9)	27 (44.3)	27 (41.5)
死亡に至った有害事象	20 (15.9)	11 (18.0)	9 (13.8)
重篤とした理由（重複集計）			
死に至るもの	16 (12.7)	9 (14.8)	7 (10.8)
生命を脅かすもの	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
入院又は入院期間の延長が必要となるもの	44 (34.9)	21 (34.4)	23 (35.4)
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)
先天異常を来たすもの	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)	1 (1.6)	0 (0.0)
重篤な副作用	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	19 (15.1)	12 (19.7)	7 (10.8)
治験薬の投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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
発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.8 を引用）

全期間（治療期及び継続投与期）の実薬投与時に発現した主な有害事象（全例で発現率 2.0%以上）及び全ての副作用の集計結果を表 2.7.6.8-24 及び表 2.7.6.8-25 に示した。全期間（治療期及び継続投与期）の実薬投与時に発現した全有害事象を付録 2.7.6-10 に示した。

全期間の実薬投与時，全例の 5%以上に発現した有害事象は，便秘（27.8%，35/126 例），挫傷（18.3%，23/126 例），上咽頭炎（17.5%，22/126 例），不眠症（13.5%，17/126 例），転倒，背部痛（各 12.7%，16/126 例），そう痒症（11.1%，14/126 例），誤嚥性肺炎，呼吸不全（各 9.5%，12/126 例），口内炎（8.7%，11/126 例），創合併症（7.9%，10/126 例），浮動性めまい，発疹（各 7.1%，9/126 例），下痢，肺炎，湿疹（各 6.3%，8/126 例），肝機能異常，気管支炎，皮膚乾燥（各 5.6%，7/126 例）であった。なお，複数の被験者に認められた重度の有害事象は呼吸不全（9.5%，12/126 例），誤嚥性肺炎（6.3%，8/126 例），肺炎（4.0%，5/126 例），心停止（2.4%，3/126 例），窒息，高炭素ガス血症（各 1.6%，2/126 例）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.10.1）。

全期間の実薬投与時に認められた副作用は，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，便秘，注射部位疼痛，注射部位反応，局所反応，発熱，心電図 QT 延長，頭痛，ざ瘡様皮膚炎，発疹，高血圧及びほてりが各 0.8%（1/126 例）であった。

全期間における項目単位（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 2.7.6-11 及び付録 2.7.6-12 に示した。

表 2.7.6.8-24　全例で発現率 2.0%以上の有害事象（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	113 (89.7)	54 (88.5)	59 (90.8)
血液およびリンパ系障害	5 (4.0)	1 (1.6)	4 (6.2)
貧血	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
心臓障害	10 (7.9)	4 (6.6)	6 (9.2)
心停止	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
耳および迷路障害	6 (4.8)	0 (0.0)	6 (9.2)
頭位性回転性めまい	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
眼障害	10 (7.9)	6 (9.8)	4 (6.2)
白内障	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
胃腸障害	65 (51.6)	31 (50.8)	34 (52.3)
便秘	35 (27.8)	17 (27.9)	18 (27.7)
口内炎	11 (8.7)	4 (6.6)	7 (10.8)
下痢	8 (6.3)	4 (6.6)	4 (6.2)
痔核	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
腹部不快感	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
上腹部痛	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
胃食道逆流性疾患	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (25.4)	15 (24.6)	17 (26.2)
発熱	6 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.6)
カテーテル留置部位疼痛	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
カテーテル留置部位紅斑	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
末梢性浮腫	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
カテーテル留置部位皮膚炎	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
カテーテル留置部位肉芽腫	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
肝胆道系障害	10 (7.9)	4 (6.6)	6 (9.2)
肝機能異常	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)
感染症および寄生虫症	62 (49.2)	25 (41.0)	37 (56.9)
上咽頭炎	22 (17.5)	9 (14.8)	13 (20.0)
肺炎	8 (6.3)	4 (6.6)	4 (6.2)
気管支炎	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)
咽頭炎	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (7.7)
膀胱炎	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
足部白癬	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.5)
帯状疱疹	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
歯周炎	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
尿路感染	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
カテーテル留置部位感染	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
傷害，中毒および処置合併症	52 (41.3)	20 (32.8)	32 (49.2)
挫傷	23 (18.3)	8 (13.1)	15 (23.1)
転倒	16 (12.7)	5 (8.2)	11 (16.9)
創合併症	10 (7.9)	5 (8.2)	5 (7.7)
皮膚擦過傷	6 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.6)
頭部損傷	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
創傷	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
皮膚裂傷	3 (2.4)	3 (4.9)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-24　全例で発現率 2.0%以上の有害事象（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
臨床検査	20 (15.9)	6 (9.8)	14 (21.5)
尿中ブドウ糖陽性	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (7.7)
白血球数増加	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
代謝および栄養障害	18 (14.3)	8 (13.1)	10 (15.4)
脱水	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	39 (31.0)	17 (27.9)	22 (33.8)
背部痛	16 (12.7)	7 (11.5)	9 (13.8)
関節痛	6 (4.8)	3 (4.9)	3 (4.6)
筋骨格痛	6 (4.8)	1 (1.6)	5 (7.7)
筋肉痛	5 (4.0)	1 (1.6)	4 (6.2)
頚部痛	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
四肢痛	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
神経系障害	20 (15.9)	11 (18.0)	9 (13.8)
浮動性めまい	9 (7.1)	6 (9.8)	3 (4.6)
頭痛	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
感覚鈍麻	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
精神障害	27 (21.4)	14 (23.0)	13 (20.0)
不眠症	17 (13.5)	9 (14.8)	8 (12.3)
不安	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
うつ病	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
腎および尿路障害	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
排尿困難	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	40 (31.7)	21 (34.4)	19 (29.2)
誤嚥性肺炎	12 (9.5)	8 (13.1)	4 (6.2)
呼吸不全	12 (9.5)	6 (9.8)	6 (9.2)
咳嗽	4 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.6)
口腔咽頭痛	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.5)
アレルギー性鼻炎	3 (2.4)	3 (4.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	47 (37.3)	25 (41.0)	22 (33.8)
そう痒症	14 (11.1)	9 (14.8)	5 (7.7)
発疹	9 (7.1)	3 (4.9)	6 (9.2)
湿疹	8 (6.3)	6 (9.8)	2 (3.1)
皮膚乾燥	7 (5.6)	4 (6.6)	3 (4.6)
褥瘡性潰瘍	6 (4.8)	2 (3.3)	4 (6.2)
接触皮膚炎	5 (4.0)	2 (3.3)	3 (4.6)
紅斑	4 (3.2)	4 (6.6)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	4 (3.2)	4 (6.6)	0 (0.0)
ざ瘡	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
蕁麻疹	3 (2.4)	1 (1.6)	2 (3.1)
血管障害	7 (5.6)	2 (3.3)	5 (7.7)
高血圧	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)

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
MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.9.1 を引用）

表 2.7.6.8-25　副作用（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）

器官別大分類（SOC） 　基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	10 (7.9)	2 (3.3)	8 (12.3)
心臓障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
胃腸障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
便秘	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (4.6)
注射部位疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
注射部位反応	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
局所反応	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
臨床検査	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)
血管障害	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
高血圧	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)

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
MedDRA（ver. 22.1），発現例数（発現率%）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.9.2 を引用）

2.7.6.8.7.2 初発時期別の有害事象（全期間［治療期及び継続投与期］）

全例で発現率が 10.0%以上であった有害事象の初発時期別集計を表 2.7.6.8-26 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かった。

表 2.7.6.8-26　全例で発現率 10.0%以上の有害事象に対する初発時期別集計（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）

基本語（PT）	投与群	全期間	二重盲検期	継続投与期（週）												
				≤12	>12 ≤24	>24 ≤36	>36 ≤48	>48 ≤60	>60 ≤72	>72 ≤84	>84 ≤96	>96 ≤108	>108 ≤120	>120 ≤132	>132 ≤144	>144 ≤156
対象例数	全例	126	65	124	116	97	80	70	58	53	50	44	37	34	25	20
	プラセボ群	61	–	61	58	45	39	31	26	25	23	18	14	14	9	7
	50 mg 群	65	65	63	58	52	41	39	32	28	27	26	23	20	16	13
全有害事象	全例	113 (89.7)	40 (61.5)	65 (52.4)	50 (43.1)	46 (47.4)	40 (50.0)	33 (47.1)	22 (37.9)	20 (37.7)	19 (38.0)	12 (27.3)	10 (27.0)	11 (32.4)	6 (24.0)	6 (30.0)
	プラセボ群	54 (88.5)	–	37 (60.7)	26 (44.8)	20 (44.4)	16 (41.0)	15 (48.4)	14 (53.8)	9 (36.0)	12 (52.2)	7 (38.9)	2 (14.3)	3 (21.4)	4 (44.4)	1 (14.3)
	50 mg 群	59 (90.8)	40 (61.5)	28 (44.4)	24 (41.4)	26 (50.0)	24 (58.5)	18 (46.2)	8 (25.0)	11 (39.3)	7 (25.9)	5 (19.2)	8 (34.8)	8 (40.0)	2 (12.5)	5 (38.5)
便秘	全例	35 (27.8)	3 (4.6)	9 (7.3)	5 (4.3)	7 (7.2)	2 (2.5)	3 (4.3)	4 (6.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	17 (27.9)	–	4 (6.6)	1 (1.7)	5 (11.1)	1 (2.6)	1 (3.2)	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	18 (27.7)	3 (4.6)	5 (7.9)	4 (6.9)	2 (3.8)	1 (2.4)	2 (5.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	全例	23 (18.3)	5 (7.7)	3 (2.4)	2 (1.7)	2 (2.1)	2 (2.5)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (1.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	8 (13.1)	–	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
	50 mg 群	15 (23.1)	5 (7.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (4.9)	1 (2.6)	1 (3.1)	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	全例	22 (17.5)	4 (6.2)	9 (7.3)	3 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	9 (14.8)	–	5 (8.2)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	13 (20.0)	4 (6.2)	4 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.4)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	全例	17 (13.5)	1 (1.5)	4 (3.2)	1 (0.9)	2 (2.1)	2 (2.5)	2 (2.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (10.0)
	プラセボ群	9 (14.8)	–	3 (4.9)	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (3.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	8 (12.3)	1 (1.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)
転倒	全例	16 (12.7)	4 (6.2)	3 (2.4)	2 (1.7)	2 (2.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	5 (8.2)	–	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
	50 mg 群	11 (16.9)	4 (6.2)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	全例	16 (12.7)	3 (4.6)	4 (3.2)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
	プラセボ群	7 (11.5)	–	3 (4.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	50 mg 群	9 (13.8)	3 (4.6)	1 (1.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
そう痒症	全例	14 (11.1)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	5 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プラセボ群	9 (14.8)	–	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (6.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 mg 群	5 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA（ver. 22.1），発現例数 (%)
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
注：継続投与期 156 週以降については，対象例数が少ないため本表では省略した。

（添付資料 5.3.5.3.1 の表 4-6 を引用）

2.7.6.8.7.3 被験者背景別の有害事象（治療期）

被験者背景別の有害事象発現率を表 2.7.6.8-27 に，副作用発現率を表 2.7.6.8-28 に示した。
被験者背景別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。

表 2.7.6.8-27　被験者背景別の有害事象発現率（国内 763 試験，治療期，安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
	部分集団	発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
安全性解析対象集団合計		42	(65.6)	64	40	(61.5)	65
年齢	65 歳未満	24	(72.7)	33	22	(64.7)	34
	65 歳以上	18	(58.1)	31	18	(58.1)	31
性別	男	29	(72.5)	40	23	(67.6)	34
	女	13	(54.2)	24	17	(54.8)	31
初発症状	四肢発症型	31	(68.9)	45	29	(63.0)	46
	球発症型	11	(57.9)	19	11	(57.9)	19
ALS 発症から治療期開始までの期間	9 ヵ月以下	18	(56.3)	32	22	(59.5)	37
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	24	(75.0)	32	18	(64.3)	28
観察期終了時%FVC	90%未満	19	(70.4)	27	19	(67.9)	28
	90%以上	23	(62.2)	37	21	(56.8)	37
観察期間 %FVC 変化量	0%未満	30	(65.2)	46	31	(66.0)	47
	0%以上	12	(66.7)	18	9	(50.0)	18
エダラボン投与歴	なし	37	(63.8)	58	38	(62.3)	61
	あり	5	(83.3)	6	2	(50.0)	4
リルゾールの併用	なし	3	(50.0)	6	4	(57.1)	7
	あり	39	(67.2)	58	36	(62.1)	58
ALS 発症年齢	60 歳未満	22	(73.3)	30	13	(52.0)	25
	60 歳以上	20	(58.8)	34	27	(67.5)	40
BMI	18.5 kg/m^2 未満	7	(77.8)	9	6	(66.7)	9
	18.5 kg/m^2 以上	35	(63.6)	55	34	(60.7)	56
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	8	(50.0)	16	11	(47.8)	23
	probable 及び probable-laboratory supported	34	(70.8)	48	29	(69.0)	42
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	clinically definite ALS	6	(60.0)	10	6	(50.0)	12
	clinically probable ALS	22	(73.3)	30	22	(73.3)	30
	clinically probable-laboratory-supported ALS	12	(60.0)	20	11	(57.9)	19
	clinically possible ALS	2	(50.0)	4	1	(25.0)	4
観察期終了時 頸部屈筋の筋力	MRC score 4 以下	10	(62.5)	16	17	(68.0)	25
	MRC score 5	32	(66.7)	48	23	(57.5)	40
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	15	(71.4)	21	8	(38.1)	21
	2 度	27	(62.8)	43	32	(72.7)	44
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–2 点	18	(64.3)	28	20	(64.5)	31
	–1 点	24	(66.7)	36	20	(58.8)	34
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	1	(33.3)	3	1	(100.0)	1
	38～42 点	15	(62.5)	24	21	(67.7)	31
	43 点以上	26	(70.3)	37	18	(54.5)	33
スクリーニング時の肝機能障害の程度 [a]	正常	31	(66.0)	47	33	(62.3)	53
	グレード 1	11	(64.7)	17	7	(58.3)	12
スクリーニング時の腎機能障害の程度 [a]	正常	34	(70.8)	48	32	(68.1)	47
	グレード 1	6	(50.0)	12	8	(53.3)	15
	グレード 2 以上	2	(50.0)	4	0	(0.0)	3

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 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.7.1 を引用）

表 2.7.6.8-28　被験者背景別の副作用発現率（国内 763 試験，治療期，安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (n=64)			50 mg 群 (n=65)		
	部分集団	発現例数	発現率 (%)	例数	発現例数	発現率 (%)	例数
合計		1	(1.6)	64	5	(7.7)	65
年齢	65 歳未満	1	(3.0)	33	4	(11.8)	34
	65 歳以上	0	(0.0)	31	1	(3.2)	31
性別	男	1	(2.5)	40	3	(8.8)	34
	女	0	(0.0)	24	2	(6.5)	31
初発症状	四肢発症型	1	(2.2)	45	5	(10.9)	46
	球発症型	0	(0.0)	19	0	(0.0)	19
ALS 発症から治療期開始までの期間	9 ヵ月以下	0	(0.0)	32	3	(8.1)	37
	9 ヵ月超 12 ヵ月以下	1	(3.1)	32	2	(7.1)	28
観察期終了時%FVC	90%未満	1	(3.7)	27	3	(10.7)	28
	90%以上	0	(0.0)	37	2	(5.4)	37
観察期間 %FVC 変化量	0%未満	1	(2.2)	46	4	(8.5)	47
	0%以上	0	(0.0)	18	1	(5.6)	18
エダラボン投与歴	なし	0	(0.0)	58	5	(8.2)	61
	あり	1	(16.7)	6	0	(0.0)	4
リルゾールの併用	なし	0	(0.0)	6	0	(0.0)	7
	あり	1	(1.7)	58	5	(8.6)	58
ALS 発症年齢	60 歳未満	1	(3.3)	30	3	(12.0)	25
	60 歳以上	0	(0.0)	34	2	(5.0)	40
BMI	18.5 kg/m^2 未満	0	(0.0)	9	1	(11.1)	9
	18.5 kg/m^2 以上	1	(1.8)	55	4	(7.1)	56
観察期終了時 updated Awaji 基準による診断	definite	1	(6.3)	16	1	(4.3)	23
	probable 及び probable-laboratory supported	0	(0.0)	48	4	(9.5)	42
観察期終了時 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準による診断	clinically definite ALS	0	(0.0)	10	1	(8.3)	12
	clinically probable ALS	1	(3.3)	30	1	(3.3)	30
	clinically probable-laboratory-supported ALS	0	(0.0)	20	3	(15.8)	19
	clinically possible ALS	0	(0.0)	4	0	(0.0)	4
観察期終了時 頸部屈筋の筋力	MRC score 4 以下	0	(0.0)	16	1	(4.0)	25
	MRC score 5	1	(2.1)	48	4	(10.0)	40
観察期終了時 ALS 重症度基準	1 度	0	(0.0)	21	0	(0.0)	21
	2 度	1	(2.3)	43	5	(11.4)	44
観察期間の ALSFRS-R 合計点数の変化	–2 点	0	(0.0)	28	2	(6.5)	31
	–1 点	1	(2.8)	36	3	(8.8)	34
観察期終了時 ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	0	(0.0)	3	0	(0.0)	1
	38～42 点	0	(0.0)	24	3	(9.7)	31
	43 点以上	1	(2.7)	37	2	(6.1)	33
スクリーニング時の肝機能障害の程度 [a]	正常	1	(2.1)	47	5	(9.4)	53
	グレード 1	0	(0.0)	17	0	(0.0)	12
スクリーニング時の腎機能障害の程度 [a]	正常	1	(2.1)	48	5	(10.6)	47
	グレード 1	0	(0.0)	12	0	(0.0)	15
	グレード 2 以上	0	(0.0)	4	0	(0.0)	3

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 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.7.2 を引用）

2.7.6.8.7.4 死亡

2.7.6.8.7.4.1 治療期における死亡

治療期において，死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.7.4.2 全期間（治療期及び継続投与期）における死亡

死亡に至った有害事象は治験薬投与期間中 20 例に 20 件（呼吸不全が 10 件，誤嚥性肺炎，肺炎，窒息及び心停止が各 2 件，高炭酸ガス血症及び気管支炎が各 1 件），治験薬投与終了後に 1 例に 1 件（誤嚥性肺炎）認められた。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象の一覧を付録 2.7.4.7-9 に示した。

2.7.6.8.7.5 その他の重篤な有害事象

2.7.6.8.7.5.1 治療期における重篤な有害事象

治療期における重篤な有害事象を表 2.7.6.8-29 に示した。

治療期に発現した重篤な有害事象は，50 mg 群で痔核手術が 1 例（1.5%），プラセボ群で脳梗塞及び気管狭窄が各 1 例（1.6%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.6.8-29　重篤な有害事象（国内 763 試験，治療期，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=64) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	2 (3.1)	1 (1.5)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (1.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0 (0.0)
気管狭窄	1 (1.6)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
痔核手術	0 (0.0)	1 (1.5)

MedDRA（ver. 22.1）

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.4 を引用）

2.7.6.8.7.5.2 全期間（治療期及び継続投与期）における重篤な有害事象

全期間（治療期及び継続投与期）における 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.8-30 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）における重篤な有害事象の発現率は 42.9%（54/126 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，呼吸不全が 12 例（9.5%），誤嚥性肺炎が 11 例（8.7%），肺炎が 8 例（6.3%），心停止が 3 例（2.4%），痔核，気管支炎，窒息及び高炭酸ガス血症が各 2 例（1.6%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

治療期に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の詳細一覧を付録 2.7.4.7-10 に示した。

表 2.7.6.8-30　2 例以上に認められた重篤な有害事象（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50 mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	54 (42.9)	27 (44.3)	27 (41.5)
心臓障害	4 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.1)
心停止	3 (2.4)	2 (3.3)	1 (1.5)
胃腸障害	5 (4.0)	3 (4.9)	2 (3.1)
痔核	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	15 (11.9)	7 (11.5)	8 (12.3)
肺炎	8 (6.3)	4 (6.6)	4 (6.2)
気管支炎	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	26 (20.6)	13 (21.3)	13 (20.0)
呼吸不全	12 (9.5)	6 (9.8)	6 (9.2)
誤嚥性肺炎	11 (8.7)	7 (11.5)	4 (6.2)
窒息	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.1)

MedDRA（ver. 22.1）
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

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.12 を引用）

2.7.6.8.7.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.6.8.7.6.1 治療期における治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期において，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。

2.7.6.8.7.6.2 全期間（治療期及び継続投与期）における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 2.7.6.8-31 に示した。

全期間（治療期及び継続投与期）において，治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例（15.1%）に認められた。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，呼吸不全が 8 例（6.3%），誤嚥性肺炎が 4 例（3.2%），肺炎，窒息及び高炭酸ガス血症が各 2 例（1.6%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.8-31　治験薬の投与中止に至った有害事象（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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全例 (n=126) 例数(%)	プラセボ群 (n=61) 例数(%)	50mg 群 (n=65) 例数(%)
発現例数	19 (15.1)	12 (19.7)	7 (10.8)
心臓障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
心停止	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (2.4)	3 (4.9)	0 (0.0)
肺炎	2 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16 (12.7)	9 (14.8)	7 (10.8)
呼吸不全	8 (6.3)	5 (8.2)	3 (4.6)
誤嚥性肺炎	4 (3.2)	3 (4.9)	1 (1.5)
窒息	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.1)

MedDRA Version 22.1
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

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.14 を引用）

2.7.6.8.7.7 自己投与例における有害事象（継続投与期）

継続投与期におけるメコバラミン投与開始後に発現した有害事象を表 2.7.6.8-32 に示した。なお，自己投与例については，自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象のみを対象とした。

有害事象発現率は，継続投与期に 1 回以上自己投与が行われた自己投与例で 82.5%（47/57 例）（49.5/100 人・年），非自己投与例で 89.6%（60/67 例）（71.8/100 人・年）であった。自己投与例の 10%以上に発現した有害事象は，便秘が 21.1%（12/57 例），挫傷が 15.8%（9/57 例），創合併症が 14.0%（8/57 例），上咽頭炎が 12.3%（7/57 例），転倒が 10.5%（6/57 例）であった。自己投与例で，非自己投与例と比べて発現率が 5%以上高かった有害事象は，創合併症が自己投与例で 14.0%（8/57 例）及び非自己投与例で 3.0%（2/67 例）（以下同順），白内障が 5.3%（3/57 例）及び 0%（0/67 例），発疹が 8.8%（5/57 例）及び 1.5%（1/67 例）であった。

副作用発現率は自己投与例で 3.5%（2/57 例）（2.1/100 人・年），非自己投与例で 3.0%（2/67 例）（2.4/100 人・年）であった。自己投与例に認められた副作用は，ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群及び頭痛が各 1.8%（1/57 例）であった（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.15.2）。

表 2.7.6.8-32　いずれかの部分集団で 2%以上に認められた自己投与の有無に基づく部分集団別の有害事象（国内 763 試験，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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	自己投与例 (n=57)		非自己投与例 (n=67)	
	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)
発現例数	47 (82.5)	49.5	60 (89.6)	71.8
血液およびリンパ系障害	2 (3.5)	2.1	2 (3.0)	2.4
貧血	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
心臓障害	5 (8.8)	5.3	5 (7.5)	6.0
心停止	0 (0.0)	－	3 (4.5)	3.6
洞性頻脈	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
耳および迷路障害	2 (3.5)	2.1	4 (6.0)	4.8
頭位性回転性めまい	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
眼障害	7 (12.3)	7.4	3 (4.5)	3.6
白内障	3 (5.3)	3.2	0 (0.0)	－
胃腸障害	26 (45.6)	27.4	33 (49.3)	39.5
便秘	12 (21.1)	12.6	18 (26.9)	21.5
口内炎	4 (7.0)	4.2	6 (9.0)	7.2
下痢	3 (5.3)	3.2	4 (6.0)	4.8
痔核	1 (1.8)	1.1	4 (6.0)	4.8
胃食道逆流性疾患	2 (3.5)	2.1	1 (1.5)	1.2
腹部不快感	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
口内乾燥	0 (0.0)	－	2 (3.0)	2.4
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (15.8)	9.5	16 (23.9)	19.1
発熱	2 (3.5)	2.1	2 (3.0)	2.4
カテーテル留置部位疼痛	2 (3.5)	2.1	2 (3.0)	2.4
末梢性浮腫	2 (3.5)	2.1	1 (1.5)	1.2
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	－	3 (4.5)	3.6
疼痛	0 (0.0)	－	2 (3.0)	2.4
肝胆道系障害	2 (3.5)	2.1	4 (6.0)	4.8
肝機能異常	0 (0.0)	－	3 (4.5)	3.6
肝障害	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
感染症および寄生虫症	18 (31.6)	18.9	36 (53.7)	43.1
上咽頭炎	7 (12.3)	7.4	11 (16.4)	13.2
肺炎	0 (0.0)	－	8 (11.9)	9.6
気管支炎	4 (7.0)	4.2	3 (4.5)	3.6
足部白癬	1 (1.8)	1.1	3 (4.5)	3.6
膀胱炎	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
帯状疱疹	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
咽頭炎	0 (0.0)	－	3 (4.5)	3.6
尿路感染	0 (0.0)	－	3 (4.5)	3.6
歯周炎	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
副鼻腔炎	0 (0.0)	－	2 (3.0)	2.4
股部白癬	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
コロナウイルス感染	0 (0.0)	－	2 (3.0)	2.4
カテーテル留置部位感染	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
傷害，中毒および処置合併症	22 (38.6)	23.2	23 (34.3)	27.5
挫傷	9 (15.8)	9.5	9 (13.4)	10.8
転倒	6 (10.5)	6.3	7 (10.4)	8.4
創合併症	8 (14.0)	8.4	2 (3.0)	2.4

表 2.7.6.8-32　いずれかの部分集団で 2%以上に認められた自己投与の有無に基づく部分集団別の有害事象（国内 763 試験，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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	自己投与例 (n=57)		非自己投与例 (n=67)	
	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)
頭部損傷	2 (3.5)	2.1	3 (4.5)	3.6
皮膚擦過傷	2 (3.5)	2.1	3 (4.5)	3.6
皮膚裂傷	0 (0.0)	—	3 (4.5)	3.6
橈骨骨折	0 (0.0)	—	2 (3.0)	2.4
皮下血腫	0 (0.0)	—	2 (3.0)	2.4
臨床検査	5 (8.8)	5.3	7 (10.4)	8.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	—
代謝および栄養障害	6 (10.5)	6.3	8 (11.9)	9.6
脱水	0 (0.0)	—	3 (4.5)	3.6
耐糖能障害	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	—
筋骨格系および結合組織障害	10 (17.5)	10.5	22 (32.8)	26.3
背部痛	3 (5.3)	3.2	9 (13.4)	10.8
関節痛	2 (3.5)	2.1	3 (4.5)	3.6
筋骨格痛	3 (5.3)	3.2	2 (3.0)	2.4
頚部痛	0 (0.0)	—	3 (4.5)	3.6
四肢痛	2 (3.5)	2.1	1 (1.5)	1.2
筋肉痛	0 (0.0)	—	2 (3.0)	2.4
変形性関節症	0 (0.0)	—	2 (3.0)	2.4
神経系障害	7 (12.3)	7.4	12 (17.9)	14.4
浮動性めまい	3 (5.3)	3.2	6 (9.0)	7.2
頭痛	2 (3.5)	2.1	1 (1.5)	1.2
感覚鈍麻	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
頚腕症候群	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	—
精神障害	10 (17.5)	10.5	14 (20.9)	16.8
不眠症	5 (8.8)	5.3	11 (16.4)	13.2
うつ病	3 (5.3)	3.2	1 (1.5)	1.2
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (24.6)	14.7	25 (37.3)	29.9
呼吸不全	5 (8.8)	5.3	7 (10.4)	8.4
誤嚥性肺炎	3 (5.3)	3.2	8 (11.9)	9.6
咳嗽	3 (5.3)	3.2	1 (1.5)	1.2
アレルギー性鼻炎	2 (3.5)	2.1	1 (1.5)	1.2
口腔咽頭痛	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	—	2 (3.0)	2.4
皮膚および皮下組織障害	17 (29.8)	17.9	26 (38.8)	31.1
そう痒症	5 (8.8)	5.3	9 (13.4)	10.8
湿疹	4 (7.0)	4.2	3 (4.5)	3.6
褥瘡性潰瘍	3 (5.3)	3.2	3 (4.5)	3.6
発疹	5 (8.8)	5.3	1 (1.5)	1.2
皮膚乾燥	2 (3.5)	2.1	3 (4.5)	3.6
接触皮膚炎	3 (5.3)	3.2	1 (1.5)	1.2
紅斑	1 (1.8)	1.1	3 (4.5)	3.6
脂漏性皮膚炎	1 (1.8)	1.1	3 (4.5)	3.6
ざ瘡	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
蕁麻疹	1 (1.8)	1.1	2 (3.0)	2.4
皮膚剥脱	0 (0.0)	—	2 (3.0)	2.4

表 2.7.6.8-32　いずれかの部分集団で 2%以上に認められた自己投与の有無に基づく部分集団別の有害事象（国内 763 試験，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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	自己投与例 (n=57)		非自己投与例 (n=67)	
	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)
皮脂欠乏症	2 (3.5)	2.1	0 (0.0)	－
血管障害	1 (1.8)	1.1	4 (6.0)	4.8
高血圧	0 (0.0)	－	2 (3.0)	2.4
内出血	0 (0.0)	－	2 (3.0)	2.4

MedDRA Version 22.1
集計対象事象：自己投与例では自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象，非自己投与例では継続投与期に認められた有害事象
人年法に基づく発現率の分母：自己投与例では自己投与を開始した以後の期間，非自己投与例では継続投与期の投与期間

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.15.1 を引用）

継続投与期におけるメコバラミン自己投与開始後に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.8-33 に示した。

継続投与期に自己投与例に発現した重篤な有害事象の発現率は 29.8%（17/57 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，呼吸不全が 5 例（8.8%）及び誤嚥性肺炎が 3 例（5.3%）であった。重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.6.8-33　自己投与例における重篤な有害事象（国内 763 試験，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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	自己投与例 (n=57)	
	例数(%)	人年法に基づく発現率 (100 人・年)
発現例数	17 (29.8)	17.9
眼障害	1 (1.8)	1.1
白内障	1 (1.8)	1.1
胃腸障害	2 (3.5)	2.1
腹部膨満	1 (1.8)	1.1
腸炎	1 (1.8)	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	2.1
発熱	1 (1.8)	1.1
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.8)	1.1
免疫系障害	1 (1.8)	1.1
過敏症	1 (1.8)	1.1
感染症および寄生虫症	4 (7.0)	4.2
腹膜炎	1 (1.8)	1.1
カテーテル留置部位感染	1 (1.8)	1.1
医療機器関連感染	1 (1.8)	1.1
感染性胸水	1 (1.8)	1.1
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.8)	1.1
脊椎圧迫骨折	1 (1.8)	1.1
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	1.1
筋肉内血腫	1 (1.8)	1.1
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）	1 (1.8)	1.1
肺の悪性新生物	1 (1.8)	1.1
腎および尿路障害	1 (1.8)	1.1
腎結石症	1 (1.8)	1.1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (15.8)	9.5
呼吸不全	5 (8.8)	5.3
誤嚥性肺炎	3 (5.3)	3.2
窒息	1 (1.8)	1.1
肺塞栓症	1 (1.8)	1.1

MedDRA Version 22.1
集計対象事象：自己投与を開始した以後の期間に認められた有害事象
人年法に基づく発現率の分母：自己投与を開始した以後の期間

（添付資料 5.3.5.1.2 の表 14.3.1.2.17 を引用）

2.7.6.8.7.8 臨床検査値

2.7.6.8.7.8.1 治療期における臨床検査値

治療期において，AST（GOT）及び BUN でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，いずれの項目も一時点のみで変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。また，いくつかの臨床検査項目で臨床的に重要な異常変動が少数例に認められたが，いずれの項目でも有意な群間差は認められなかった。いずれの尿検査項目のいずれの評価時期でも正異判定に有意な群間差は認められなかった。

また，治療期において，臨床検査値に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.8.7.8.2 全期間（治療期及び継続投与期）における臨床検査値

全期間（治療期及び継続投与期）において，白血球数で継続投与期 24 週から 192 週までベースラインからの変化量に有意差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。その他のいくつかの臨床検査項目で，ベースラインからの変化量に有意差が認められたものの，いずれも一過性のわずかな変動であった。いくつかの臨床検査項目で臨床的に重要な異常変動が少数例に認められたが，投与期間が長くなるに従って異常変動の頻度が上昇した項目はなかった。全期間（治療期及び継続投与期）において，尿糖–定性で継続投与期 12 週及び 24 週でベースラインと比較した正異判定に有意差が認められた。

臨床検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は，継続投与期に認められた中等度の尿中ウロビリノーゲン増加 1 例のみであり，治験薬との関連性は否定された。

2.7.6.8.7.9 バイタルサイン

2.7.6.8.7.9.1 治療期におけるバイタルサイン

治療期において，脈拍数でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。バイタルサインに関連する重篤な有害事象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。

2.7.6.8.7.9.2 全期間（治療期及び継続投与期）におけるバイタルサイン

全期間（治療期及び継続投与期）において，いくつかのバイタルサイン項目でベースラインからの変化量に一過性の有意差が認められた。脈拍数でベースラインからの変化量に有意な群間差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。また，収縮期血圧では継続投与期 24 週から 36 週及び 60 週で有意差が認められたが，変動の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられた。バイタルサインに関連する重篤な有害事象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。

2.7.6.8.7.10 心電図

2.7.6.8.7.10.1 治療期における心電図

治療期における心電図指標の投与前と投与 2 時間後の変化について，いずれの指標でも有意な群間差は認められなかった。ベースラインに異常所見が認められなかった被験者のうち，治療期 16 週で異常所見ありと判定された被験者はプラセボ群で 1/53 例であり，50 mg 群では認められなかった。心電図に関連する重篤な有害事象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。

2.7.6.8.7.10.2 全期間（治療期及び継続投与期）における心電図

全期間（治療期及び継続投与期）においてベースラインに異常所見が認められなかった被験者のうち，各評価時期で異常所見ありと判定された被験者は継続投与期 12 週で 4/110 例，24 週で 3/95 例，36 週で 3/75 例，48 週で 3/68 例，60 週で 3/54 例，72 週で 2/50 例，84 週で 2/44 例，120 週で 1/32 例，192 週で 1/7 例であり，96 週，108 週，132 週から 180 週及び 204 週では認められなかった。心電図に関連する重篤な有害事象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。

2.7.6.8.8 結論

本治験では，発症後 1 年以内の ALS 患者を対象に，ALSFRS-R を指標として，高用量メコバラミン（50 mg）筋肉内投与の有効性及び安全性を検討した。

有効性について，主要評価項目であるベースラインから治療期 16 週目までの ALSFRS-R 合計