ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価計画 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 11
2.7.4.1.2.2 曝露状況 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性 24
2.7.4.1.3.1 人口統計学的及びその他のベースライン特性 24
2.7.4.1.3.2 既往歴・合併症 35
2.7.4.1.3.3 前治療薬・併用薬 36
2.7.4.2 有害事象 37
2.7.4.2.1 有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 43
2.7.4.2.1.2 死亡 69
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 74
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 87
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 99
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 142
2.7.4.3 臨床検査値の評価 142
2.7.4.3.1 血液学的検査 142
2.7.4.3.2 血液生化学検査 142
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 143
2.7.4.4.1 バイタルサイン 143
2.7.4.4.2 体重 143
2.7.4.4.3 その他の安全性項目 143
2.7.4.4.3.1 mROMP swallowing symptoms（嚥下障害） 143
2.7.4.4.3.2 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体 146
2.7.4.4.3.3 呼吸機能検査 146
2.7.4.4.3.4 歯科・口腔衛生状態評価 146
2.7.4.4.3.5 eC-SSRS 146
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 147
2.7.4.5.1 内因性要因 147
2.7.4.5.1.1 性別 147
2.7.4.5.1.2 年齢 150

2.7.4.5.1.3 ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無 154
2.7.4.5.1.4 ベースライン時の流涎の重症度 155
2.7.4.5.1.5 慢性流涎の原因と推定される疾患 159
2.7.4.5.1.6 ベースライン時の安静時唾液分泌量 166
2.7.4.5.1.7 ベースライン時の体重 170
2.7.4.5.1.8 登録前検査時点での抗パーキンソン病薬の用量（L-ドパ換算用量相当量） 174
2.7.4.5.2 外因性要因 175
2.7.4.5.2.1 投与部位の特定方法 175
2.7.4.5.3 薬物相互作用 179
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 179
2.7.4.5.5 過量投与 179
2.7.4.5.6 薬物乱用 180
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 180
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 180
2.7.4.6 市販後データ 180
2.7.4.7 付録 181

略語一覧表

略語	英語	日本語又は説明
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system of the World Health Organization	世界保健機関の解剖治療化学分類法
BMI	Body mass index	－
CTD	Common Technical Document	ICH で合意された、日米 EU 共通の承認申請添付資料のフォーマット
eC-SSRS	Electronic Columbia-suicide severity rating scale	－
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EP	Extension period	継続投与期
EU	European Union	欧州連合
FIA	Fluorescence immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定（法）
HDA	Hemidiaphragm assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
ICDB	Integrated Clinical Database	統合データベース（本承認申請における臨床試験の安全性データを統合したデータベース）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MP	Main period	二重盲検主要評価期
mROMP	Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson’s disease	発話症状、嚥下症状、及び流涎症状を 5 段階のリッカート尺度（1：通常の状態、5：最悪の状態）で評価する 24 項目の質問票（ROMP の一部改変）
NT 201	NT 201	被験薬の識別記号 インコボツリヌストキシン A を有効成分として含む注射剤
PT	Preferred term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
SOC	System organ class	器官別大分類
TPPV	Tracheostomy positive pressure ventilation	気管切開下陽圧人工呼吸
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated Salivary Flow Rate	安静時唾液分泌量
%FVC	% Forced vital capacity	パーセント努力性肺活量

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観

本邦において、NT 201（有効成分：インコボツリヌストキシン A）は、販売名「ゼオマイン®筋注用 50 単位、100 単位、200 単位」として上肢痙縮及び下肢痙縮に対する効能・効果で製造販売承認を取得している。本承認申請の目的は、「慢性流涎」の効能・効果の追加である。

NT 201 の安全性評価は、成人の慢性流涎患者を対象に海外で実施した第 III 相試験（以下、海外 3090 試験）と、成人の慢性流涎患者を対象に本邦で実施した第 III 相試験（以下、国内 301 試験）の 2 試験を評価資料として実施した。試験の概略を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）

試験番号 試験の相	対象疾患 治験デザイン	用法・用量 観察期間	被験者数 （安全性解析対象集団）
海外 3090 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	慢性流涎 プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同	MP： 75 U、100 U、又はプラセボを耳下腺又は顎下腺内に投与 単回投与 EP： 75 U 又は 100 U を耳下腺又は顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：64 週間	MP： 75 U：74 名 100 U：74 名 プラセボ：36 名 EP： 75 U：84 名 100 U：89 名
国内 301 試験 第 III 相 ［5.3.5.2-2］	慢性流涎 非盲検、非対照、単群、多施設共同	100 U を耳下腺及び顎下腺に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：48 週間	92 名 グループ A：58 名 グループ B：34 名

EP：継続投与期、MP：二重盲検主要評価期

また、慢性流涎における NT 201 の安全性を既存の適応症である上肢痙縮及び下肢痙縮の安全性と比較することを目的として、海外試験と国内試験に分けた上で対象疾患ごとに併合し、評価した。海外での比較には、慢性流涎 1 試験（海外 3090 試験）、上肢痙縮 3 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験を併合）、下肢痙縮 1 試験（海外 SP3002 試験）、上肢／下肢痙縮 1 試験（海外 3053 試験）を用い、国内での比較には、慢性流涎 1 試験（国内 301 試験）、上肢痙縮 1 試験（国内 3099 試験）、下肢痙縮 1 試験（国内 3098 試験）を用いた。併合解析は、治験デ

ザインの異なる試験間の比較を可能とすることを目的として、「単回投与」と「反復投与」それぞれで行った。併合解析に用いた試験の概略を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2　併合解析に用いた臨床試験

対象疾患	実施地域	試験番号 試験の相	投与回数	投与量	解析対象	
					単回投与	反復投与
慢性流涎	国内	国内 301 試験 第 III 相	最大 3 回	100 U	1 回目投与下	全体
	海外	海外 3090 試験 第 III 相	MP：単回 EP：最大 3 回	プラセボ、 75 U、100 U	MP	MP 及び EP
上肢痙縮	国内	国内 3099 試験 第 III 相	LITP／MP：単回 OLEX：最大 3 回	プラセボ、 250 U、 400 U	LITP 及び MP	LITP、MP 及び OLEX
	海外	海外 SP3001 試験 第 III 相	MP：単回 OLEX：最大 3 回	プラセボ、 400 U	MP	MP 及び OLEX
		海外 0410 試験 第 III 相	MP：単回 OLEX：最大 5 回	プラセボ、 170～400 U	MP	MP 及び OLEX
		海外 0607 試験 第 III 相	単回	最大 400 U	全体	-
下肢痙縮	国内	国内 3098 試験 第 III 相	LITP／MP：単回 OLEX：最大 3 回	プラセボ、 400 U	LITP 及び MP	LITP、MP 及び OLEX
	海外	海外 SP3002 試験 第 III 相	MP：単回 OLEX：最大 3 回	プラセボ、 400 U	MP	MP 及び OLEX
上肢痙縮及び下肢痙縮	海外	海外 3053 試験 第 III 相	最大 3 回	400 U、 600 U、 800 U	-	全体

EP：継続投与期、LITP：忍容性導入期、MP：二重盲検主要評価期、OLEX：非盲検継続期

本承認申請における安全性の評価では、「単回投与」と「反復投与」は以下の取扱いとした。

- 単回投与

  反復投与を行った試験（ただし、海外 3053 試験は除く）での 1 回目の投与及び観察期間、並びに NT 201 を 1 回だけ投与した海外 0607 試験の試験期間全体とした。

- 反復投与

  NT 201 を複数回投与した試験の試験期間全体とした。なお、初回投与が NT 201 の被験者はその投与を、初回投与がプラセボの被験者は、その被験者における最初の NT 201 の投与を「反復投与 1 回目」とした［図 2.7.4-1］。

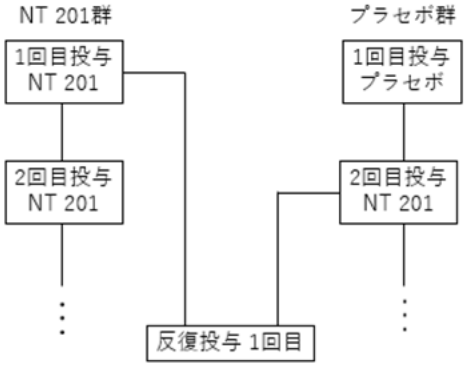


図 2.7.4-1　反復投与 1 回目の取扱い

評価資料とした海外 3090 試験及び国内 301 試験の治験デザインを以下に示す。

（1）海外 3090 試験

海外 3090 試験は、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺）、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象とした。

二重盲検主要評価期（Main period：MP）では治験薬（NT 201 75 U、NT 201 100 U、又はプラセボ）を 1 回投与し、継続投与期（Extension period：EP）ではすべての被験者に盲検下で NT 201（75 U 又は 100 U）を 3 回投与した。MP で NT 201 を投与した被験者は EP でも同じ用量を投与し、MP でプラセボを投与した被験者は、EP で NT 201 の 2 用量（75 U 又は 100 U）に 1 : 1 の比で無作為に再割り付けし、NT 201（75 U 又は 100 U）を投与した。

投与間隔は 16 ± 2 週間、総観察期間は 64 週間（許容範囲 56～72 週）とした。

治験デザインを［図 2.7.6.1-1］に示す。

（2）国内 301 試験

国内 301 試験は、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象としたグループ A と、安全性評価を主な目的に、より広範な慢性流涎患者を対象としたグループ B で構成した。

グループ A 及びグループ B 共に、NT 201 100 U を 3 回投与した。投与間隔は 16 ± 2 週間、総観察期間は 48 週間とした。

治験デザインを［図 2.7.6.2-1］に示す。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、海外 3090 試験では、治験薬の投与が一度でもある被験者の集団とし、国内 301 試験では、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の安全性評価が存在する被験者の集団とした。

海外 3090 試験の安全性データのうち、人口統計学的特性、曝露状況、及び有害事象は、Merz 社が欧州及び米国で承認取得時に CTD 安全性解析用として構築したデータベース［NT 201 Integrated Clinical Database（ICDB）］に基づいて本承認申請用に新たに解析し、その結果を用いて評価した。ICDB に基づいた本承認申請用解析と総括報告書解析で、データの取り扱い及び反復投与時の集計方法が以下のとおり異なる。

1）データの取り扱い

- 集計対象

  総括報告書解析では、2 回目投与前に中止した場合の 1 回目投与 16 週以降又は最終来院日以降に発現した有害事象を単回投与の解析対象としなかった。本承認申請用解析では、2 回目投与前に中止した場合でも、1 回目投与下で発現した有害事象すべてを単回投与の解析対象とし、1 回目投与下の解析対象をより広く設定した方法で評価した。

- 有害事象発現日欠測（年月日のうち、日のみ欠測）時の補完方法

  総括報告書解析では、2 回目投与日と同月（日は不明）に発現した事象を、2 回目投与後に発現した事象として取り扱った。本承認申請用解析では、欠測した日を機械的に「1 日」で補完し、解析結果にバイアスが入りにくい方法で評価した。

2）反復投与時の集計方法

総括報告書解析では、EP の有害事象を集計した。本承認申請用解析では、併合解析による試験間比較を可能とするため、治験期間全体の有害事象を集計した［2.7.4.1.1.1 項］。

したがって、2.7.4 記載の解析結果は、上述のデータの取り扱い、反復投与時の集計方法の違いにより総括報告書に記載の結果と一部異なる。総括報告書に記載の解析結果は、［2.7.6.1 項］に記載した。

主な安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3　主な安全性評価項目

評価項目	海外 3090 試験	国内 301 試験	
		グループ A	グループ B
有害事象	○	○	○
臨床検査	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○
体重	○	○	-
mROMP swallowing symptoms（嚥下障害）	○	○	-
抗 A 型ボツリヌス毒素抗体	○	○	-
呼吸機能検査（%FVC）	-	-	○（ALS のみ）
歯科・口腔衛生状態評価	○	-	-
eC-SSRS	○	-	-

評価項目	海外 3090 試験	国内 301 試験	
		グループ A	グループ B
尿妊娠検査	○	ベースラインのみ	ベースラインのみ

ALS：筋萎縮性側索硬化症、eC-SSRS：Electronic Columbia-suicide severity rating scale、mROMP：Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease、%FVC：パーセント努力性肺活量

2.7.4.1.1.2.1　有害事象

有害事象は、治験薬投与後に被験者に認められたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査）、及びバイタルサインの測定値の異常変動とした。治験薬を投与する前に認められた事象（徴候、症状、疾病）については、投与前と比べて治験薬投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。慢性流涎の原因と推定される疾患の悪化も有害事象として取り扱うこととした。なお、有効性評価で悪化したデータは有効性評価として記録し、有害事象としては取り扱わないこととした。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（System organ class：SOC）及び基本語（Preferred term：PT）別に集計した。本承認申請用の解析では、評価資料の 2 試験及び併合解析の MedDRA のバージョンは 26.0 を使用した。

有害事象の重症度は、表 2.7.4-4 に示した基準を用いて判定した。

表 2.7.4-4　重症度の判定基準

分類	判定基準
1.　軽度	徴候又は症状が認められるが容易に耐えられ、日常活動に支障がないもの
2.　中等度	不快感のため日常活動に支障が生じるもの
3.　高度	日常活動を不能とするもの

有害事象と治験薬との因果関係は、合理的な可能性を考慮して表 2.7.4-5 に示した基準を用いて判定した。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象を「副作用」とした。

表 2.7.4-5　因果関係の判定基準

分類	判定基準
1.　関連あり	当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、当該治験薬と有害事象の間に合理的な可能性があるもの[注)]。
2.　関連なし	上記に該当しない場合

注）：因果関係の判定を行う際は、以下を参考にすることができる。
- 投与中止後の消失
- 投与再開後の再発
- 既に当該被験薬又は類薬で因果関係が確立
- 交絡するリスク因子がない
- 曝露量・曝露期間と整合性がある
- 正確な既往歴の裏付けで被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能
- 併用治療が原因である合理的な可能性がみられない

重篤な有害事象は下記の基準に該当するものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態*

*：海外 3090 試験では、自殺念慮［Electronic Columbia-suicide severity rating scale（eC-SSRS）の質問項目 4 又は 5 に該当する場合］又は自殺行動は「その他の医学的に重要な状態」と判断した。

その他の重要な有害事象は「治験中止に至った有害事象」及び「治験薬の減量に至った有害事象」とした。

特に注目すべき有害事象は「遠隔筋への影響」、「過敏症反応」、「口内乾燥」、「歯の健康障害」、「唾液腺の萎縮」、「痙攣発作」、「転倒」、「注射部位反応」に関連する有害事象とした。

「遠隔筋への影響」の定義に含まれる口内乾燥、誤嚥、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎は、投与部位である唾液腺以外への毒素の拡散によって発現した可能性が低いため、「遠隔筋への影響」の定義から口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎（いずれも PT）を除いた解析も本承認申請後に実施し、2.7.4.2.1.5.1.9 項に記載した。また、本承認申請後に「嚥下障害」及び「誤嚥性肺炎」も特に注目すべき有害事象とし、2.7.4.2.1.5.1.10 項及び 2.7.4.2.1.5.1.11 項に記載した。

特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.7-1 に示す。

2.7.4.1.1.2.2　臨床検査

中央測定機関にて以下の検査項目を測定した。

血液学的検査　：ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、血小板数、赤血球恒数（平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積）、白血球分画*（好酸球、リンパ球、単球、好中球、好塩基球）（*国内 301 試験のみ）

血液生化学検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ガンマ-グルタミールトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、総コレステロール、血液尿素窒素、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、グルコース、アルカリ性ホスファターゼ、アルブミン、アミラーゼ、総たん白、トリグリセリド、膵アミラーゼ、リパーゼ、甲状腺刺激ホルモン、尿酸、K、Na、Cl、Ca、ヘモグロビン A1c*（*国内 301 試験のみ）

2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン、体重

血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、体重（国内 301 試験はグループ A のみ）を測定した。

2.7.4.1.1.2.4 その他の安全性評価項目

（1）mROMP swallowing symptoms（嚥下障害）

過去 7 日間の嚥下に関する症状について、Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease（mROMP）swallowing symptoms（嚥下障害）の 7 項目からなる質問票を用いて、5 段階のリッカート尺度（1：通常の状態、5：最悪の状態）で評価した（国内 301 試験はグループ A のみ）。

（2）抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の有無を検査した（国内 301 試験はグループ A のみ）。抗体の測定は蛍光免疫測定法（Fluorescence immunoassay：FIA）を用い、FIA で陽性反応を示した検体に関してのみ片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm assay：HDA）を用いて中和抗体を測定した。

（3）呼吸機能検査

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）患者では病態進行により呼吸機能が低下することが想定されるため、国内 301 試験のグループ B の気管切開下陽圧人工呼吸（Tracheostomy positive pressure ventilation：TPPV）未導入の ALS 患者のみを対象にパーセント努力性肺活量（% Forced vital capacity：%FVC）を測定した。

（4）歯科・口腔衛生状態評価

海外 3090 試験では、歯科医による歯科・口腔検査及び治験責任医師又は治験分担医師による口腔内評価を行った。

（5）eC-SSRS

海外 3090 試験では、自殺傾向について eC-SSRS を用いて評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

（1）海外 3090 試験

MP には 184 名（NT 201 100 U 群：74 名、NT 201 75 U 群：74 名、プラセボ群：36 名）を登録し、治験薬を投与した。このうち、173 名（NT 201 100 U 群：72 名、NT 201 75 U 群：69 名、プラセボ群：32 名）が MP を完了し、11 名（NT 201 100 U 群：2 名、NT 201 75 U 群：5 名、プラセボ群：4 名）が MP を中止した。主な中止理由は被験者希望であった。

MP を完了し EP に移行した被験者は 173 名（NT 201 100 U 群：89 名、NT 201 75 U 群：84 名）であった。このうち、151 名（NT 201 100 U 群：75 名、NT 201 75 U 群：76 名）が EP を完了し、22 名（NT 201 100 U 群：14 名、NT 201 75 U 群：8 名）が EP を中止した。主な中止理由は有害事象及び被験者希望であった［2.7.6.1.2 項］。

（2）国内 301 試験

同意を取得した 103 名のうち 95 名（グループ A：61 名、グループ B：34 名）を登録した。登録した被験者のうち 92 名（グループ A：58 名、グループ B：34 名）に治験薬を投与し、3 名は治験薬投与前に中止した。

治験薬を投与した 92 名のうち、73 名（グループ A：48 名、グループ B：25 名）が 1 回目投与後の観察期間を完了し、2 回目を投与した。2 回目投与前に中止した 19 名（グループ A：10 名、グループ B：9 名）の中止理由は、被験者希望が 8 名（グループ A：6 名、グループ B：2 名）、有害事象が 7 名（グループ A：2 名、グループ B：5 名）、その他が 3 名（グループ A：1 名、グループ B：2 名）、流涎の悪化が 1 名（グループ A）であった。このうち、投与継続基準を満たさず 2 回目の投与に移行できなかった被験者は 6 名（グループ A：4 名、グループ B：2 名）であった。

2 回目を投与した 73 名のうち、65 名（グループ A：46 名、グループ B：19 名）が 3 回目投与後の観察期間を完了した。2 回目投与以降に中止した 8 名（グループ A：2 名、グループ B：6 名）の中止理由は、死亡が 3 名（グループ A：1 名、グループ B：2 名）、有害事象が 2 名（グループ B）、被験者希望が 1 名（グループ B）、追跡不能が 1 名（グループ B）、その他が 1 名（グループ A）であった。投与継続基準を満たさず 3 回目の投与に移行できなかった被験者はいなかった［2.7.6.2.2 項］。

2.7.4.1.2.2　曝露状況

（1）海外 3090 試験

1）単回投与

単回投与時の曝露状況を表 2.7.4-6 に示す。

すべての被験者に割り付けられた群の治験薬（NT 201 100 U、NT 201 75 U、又はプラセボ）を投与した。

表 2.7.4-6　曝露状況（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36)	NT 201 75 U (N=74)	NT 201 100 U (N=74)	Total NT 201 (N=148)
Dose volume (U)				
n	36	74	74	148
Mean	0.0	75.0	100.0	87.5
SD	0.0	0.0	0.0	12.5
Min	0	75	100	75
Q1	0.0	75.0	100.0	75.0
Median	0.0	75.0	100.0	87.5
Q3	0.0	75.0	100.0	100.0
Max	0	75	100	100
Dose volume (n[%])				
missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 U	36 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0 U 超 75 U 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
75 U	0 (0.0)	74 (100.0)	0 (0.0)	74 (50.0)
75 U 超 100 U 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
100 U	0 (0.0)	0 (0.0)	74 (100.0)	74 (50.0)
100 U 超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Compliance rate (%) [a)]				
n	-	74	74	148
Mean	-	100.00	100.00	100.00
SD	-	0.00	0.00	0.00
Min	-	100.0	100.0	100.0
Q1	-	100.00	100.00	100.00
Median	-	100.00	100.00	100.00
Q3	-	100.00	100.00	100.00
Max	-	100.0	100.0	100.0
Compliance rate (%) (n[%]) [a)]				
missing	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%未満	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%以上 120%以下	-	74 (100.0)	74 (100.0)	148 (100.0)
120%超	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Identification method for administration site				
Ultrasonography (echo)	18 (50.0)	45 (60.8)	41 (55.4)	86 (58.1)
Anatomical landmarks	18 (50.0)	29 (39.2)	33 (44.6)	62 (41.9)

a) For the 100 U group, Compliance rate (%) = Dose Volume (U) / 100 (U) * 100. For the 75 U group, Compliance rate (%) = Dose Volume (U) / 75 (U) * 100
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.1-2-1］

2）反復投与

反復投与時の曝露状況を表 2.7.4-7 に示す。

NT 201 の投与回数は最大 4 回であった。

NT 201 100 U 群では、反復投与 1 回目はすべての被験者に 100 U を投与した。反復投与 2 回目では 1 名、反復投与 3 回目では 2 名、反復投与 4 回目では 1 名が減量した。NT 201 75 U 群では、反復投与 1 回目及び 2 回目はすべての被験者に 75 U を投与した。反復投与 3 回目では 1 名が減量し、他の 1 名は誤って 100 U を投与した。反復投与 4

回目では 1 名が減量した。

投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 100 U 群では 1 回目から 2 回目が 16.43 ± 1.22 週間、2 回目から 3 回目が 16.17 ± 1.08 週間、3 回目から 4 回目が 16.14 ± 1.13 週間であった。NT 201 75 U 群では 1 回目から 2 回目が 16.43 ± 0.98 週間、2 回目から 3 回目が 16.00 ± 1.21 週間、3 回目から 4 回目が 16.34 ± 1.22 週間であった。

総観察期間（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 100 U 群で 57.91 ± 13.79 週間、NT 201 75 U 群で 56.96 ± 15.37 週間であった。

投与間隔及び観察期間に投与群間で差はなかった。

表 2.7.4-7　曝露状況（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)	NT 201 75 U (N=84)	NT 201 100 U (N=88)	Total NT 201 (N=172)	NT 201 75 U (N=79)	NT 201 100 U (N=83)	Total NT 201 (N=162)	NT 201 75 U (N=63)	NT 201 100 U (N=63)	Total NT 201 (N=126)	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)
Treatment interval (days) [a)]															
n	83	88	171	79	83	162	63	63	126	-	-	-	84	88	172
Mean	116.0	116.0	116.0	113.0	114.2	113.6	115.4	114.0	114.7	-	-	-	308.5	303.6	306.0
SD	6.8	8.5	7.7	8.5	7.5	8.0	8.6	7.9	8.2	-	-	-	68.8	68.3	68.4
Min	101	99	99	99	99	99	99	99	99	-	-	-	106	108	106
Q1	112.0	112.0	112.0	106.0	108.0	106.0	111.0	107.0	108.0	-	-	-	305.0	239.5	244.0
Median	114.0	117.0	115.0	113.0	114.0	113.0	115.0	113.0	113.5	-	-	-	337.0	333.0	337.0
Q3	121.0	120.5	121.0	120.0	120.0	120.0	121.0	120.0	120.0	-	-	-	351.5	352.5	352.0
Max	130	135	135	129	127	129	139	128	139	-	-	-	372	370	372
Treatment interval (weeks) [b)]															
n	83	88	171	79	83	162	63	63	126	-	-	-	84	88	172
Mean	16.43	16.43	16.43	16.00	16.17	16.09	16.34	16.14	16.24	-	-	-	43.93	43.24	43.57
SD	0.98	1.22	1.10	1.21	1.08	1.14	1.22	1.13	1.18	-	-	-	9.83	9.76	9.77
Min	14.29	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	-	-	-	15.00	15.29	15.00
Q1	15.86	15.86	15.86	15.00	15.29	15.00	15.71	15.14	15.29	-	-	-	43.43	34.07	34.71
Median	16.14	16.57	16.29	16.00	16.14	16.00	16.29	16.00	16.07	-	-	-	48.00	47.43	48.00
Q3	17.14	17.07	17.14	17.00	17.00	17.00	17.14	17.00	17.00	-	-	-	50.07	50.21	50.14
Max	18.43	19.14	19.14	18.29	18.00	18.29	19.71	18.14	19.71	-	-	-	53.00	52.71	53.00
Treatment interval (weeks) (n[%]) [b)]															
14 週間未満	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)	-	-	-	-	-	-
14 週間以上 18 週間以下	81 (91.0)	84 (92.3)	165 (91.7)	78 (92.9)	83 (94.3)	161 (93.6)	62 (78.5)	62 (74.7)	124 (76.5)	-	-	-	-	-	-
18 週間超	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	-	-	-	-	-	-
14 週間未満	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)	-	-	-	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満	21 (23.6)	23 (25.3)	44 (24.4)	32 (38.1)	24 (27.3)	56 (32.6)	19 (24.1)	23 (27.7)	42 (25.9)	-	-	-	-	-	-
16 週間以上 18 週間以下	60 (67.4)	61 (67.0)	121 (67.2)	46 (54.8)	59 (67.0)	105 (61.0)	43 (54.4)	39 (47.0)	82 (50.6)	-	-	-	-	-	-
18 週間超	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4-7　曝露状況（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)	NT 201 75 U (N=84)	NT 201 100 U (N=88)	Total NT 201 (N=172)	NT 201 75 U (N=79)	NT 201 100 U (N=83)	Total NT 201 (N=162)	NT 201 75 U (N=63)	NT 201 100 U (N=63)	Total NT 201 (N=126)	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)
Duration of observation (weeks) [c]															
n	88	91	179	84	88	172	79	83	162	63	63	126	89	91	180
Mean	15.96	16.14	16.06	16.09	16.16	16.12	16.31	16.12	16.21	15.75	16.52	16.14	56.96	57.91	57.44
SD	2.30	2.09	2.19	1.95	1.75	1.85	1.91	1.30	1.62	1.51	1.88	1.74	15.37	13.79	14.56
Min	2.00	2.14	2.00	8.14	8.14	8.14	3.86	12.71	3.86	7.00	12.00	7.00	2.00	2.14	2.00
Q1	15.86	15.71	15.86	15.00	15.21	15.00	15.86	15.00	15.29	15.14	15.14	15.14	52.43	50.29	50.29
Median	16.00	16.29	16.14	16.00	16.14	16.07	16.29	16.00	16.14	16.14	16.14	16.14	63.14	63.14	63.14
Q3	17.07	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.14	17.00	17.14	16.43	17.29	17.00	65.86	66.14	66.07
Max	18.43	19.14	19.14	25.29	22.14	25.29	21.29	19.29	21.29	17.86	21.57	21.57	70.14	73.14	73.14
Duration of observation (weeks) (n[%]) [c]															
14 週間未満	5 (5.6)	3 (3.3)	8 (4.4)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)	-	-	-
14 週間以上 18 週間以下	81 (91.0)	84 (92.3)	165 (91.7)	79 (94.0)	83 (94.3)	162 (94.2)	76 (96.2)	78 (94.0)	154 (95.1)	61 (96.8)	50 (79.4)	111 (88.1)	-	-	-
18 週間超	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.5)	2 (2.5)	4 (4.8)	6 (3.7)	0 (0.0)	12 (19.0)	12 (9.5)	-	-	-
14 週間未満	5 (5.6)	3 (3.3)	8 (4.4)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満	21 (23.6)	23 (25.3)	44 (24.4)	32 (38.1)	24 (27.3)	56 (32.6)	22 (27.8)	30 (36.1)	52 (32.1)	24 (38.1)	23 (36.5)	47 (37.3)	-	-	-
16 週間以上 18 週間以下	60 (67.4)	61 (67.0)	121 (67.2)	47 (56.0)	59 (67.0)	106 (61.6)	54 (68.4)	48 (57.8)	102 (63.0)	37 (58.7)	27 (42.9)	64 (50.8)	-	-	-
18 週間超	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.5)	2 (2.5)	4 (4.8)	6 (3.7)	0 (0.0)	12 (19.0)	12 (9.5)	-	-	-
Dose volume (U) [d]															
n	89	91	180	84	88	172	79	83	162	63	63	126	89	91	180
Mean	75.0	100.0	87.6	75.0	99.7	87.6	75.1	99.4	87.5	74.7	99.6	87.2	265.3	356.0	311.2
SD	0.0	0.0	12.5	0.0	2.7	12.5	3.5	3.9	12.7	2.4	3.1	12.8	62.8	74.7	82.5
Min	75	100	75	75	75	75	56	75	56	56	75	56	75	100	75
Q1	75.0	100.0	75.0	75.0	100.0	75.0	75.0	100.0	75.0	75.0	100.0	75.0	225.0	300.0	300.0
Median	75.0	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	75.0	100.0	75.0	300.0	400.0	300.0
Q3	75.0	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	300.0	400.0	400.0
Max	75	100	100	75	100	100	100	100	100	75	100	100	300	400	400

表 2.7.4-7　曝露状況（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)	NT 201 75 U (N=84)	NT 201 100 U (N=88)	Total NT 201 (N=172)	NT 201 75 U (N=79)	NT 201 100 U (N=83)	Total NT 201 (N=162)	NT 201 75 U (N=63)	NT 201 100 U (N=63)	Total NT 201 (N=126)	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)
Dose volume (n[%]) [d]															
missing	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
0 U	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
0 U 超 75 U 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	-	-	-
75 U	89 (100.0)	0 (0.0)	89 (49.4)	84 (100.0)	1 (1.1)	85 (49.4)	77 (97.5)	2 (2.4)	79 (48.8)	62 (98.4)	1 (1.6)	63 (50.0)	-	-	-
75 U 超 100 U 未満	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
100 U	0 (0.0)	91 (100.0)	91 (50.6)	0 (0.0)	87 (98.9)	87 (50.6)	1 (1.3)	81 (97.6)	82 (50.6)	0 (0.0)	62 (98.4)	62 (49.2)	-	-	-
100 U 超	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Compliance rate (%) [e]															
n	89	91	180	84	88	172	79	83	162	63	63	126	89	91	180
Mean	100.00	100.00	100.00	100.00	99.72	99.85	100.11	99.40	99.74	99.60	99.60	99.60	99.98	99.70	99.84
SD	0.00	0.00	0.00	0.00	2.67	1.91	4.72	3.86	4.30	3.15	3.15	3.14	1.78	1.41	1.61
Min	100.0	100.0	100.0	100.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	87.5	91.7	87.5
Q1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Q3	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	133.3	100.0	133.3	100.0	100.0	100.0	111.1	100.0	111.1
Compliance rate (%) (n[%]) [e]															
missing	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
80%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	-	-	-
80%以上 120%以下	89 (100.0)	91 (100.0)	180 (100.0)	84 (100.0)	87 (98.9)	171 (99.4)	77 (97.5)	81 (97.6)	158 (97.5)	62 (98.4)	62 (98.4)	124 (98.4)	-	-	-
120%超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Identification method for administration site															
Ultrasonography (echo)	52 (58.4)	51 (56.0)	103 (57.2)	47 (56.0)	50 (56.8)	97 (56.4)	42 (53.2)	47 (56.6)	89 (54.9)	34 (54.0)	36 (57.1)	70 (55.6)	-	-	-
Anatomical landmarks	37 (41.6)	40 (44.0)	77 (42.8)	37 (44.0)	38 (43.2)	75 (43.6)	37 (46.8)	36 (43.4)	73 (45.1)	29 (46.0)	27 (42.9)	56 (44.4)	-	-	-

a）Treatment interval between 1st and 2nd injection (days) = date of 2nd admin. - date of 1st admin. + 1
Treatment interval between 2nd and 3rd injection (days) = date of 3rd admin. - date of 2nd admin. + 1

Treatment interval between 3rd and 4th injection (days) = date of 4th admin. - date of 3rd admin. + 1
Overall treatment interval (days) = date of last admin. - date of 1st admin. + 1

b）Treatment interval between 1st and 2nd injection (weeks) = (1st treatment interval (days) - 1) / 7
Treatment interval between 2nd and 3rd injection (weeks) = (2nd treatment interval (days) - 1) / 7
Treatment interval between 3rd and 4th injection (weeks) = (3rd treatment interval (days) - 1) / 7
Overall treatment interval (weeks) = (overall treatment interval (days) - 1) / 7

c）Duration of observation for 1st injection (weeks) = (previous day of 2nd admin. date - date of 1st admin. + 1) / 7. If 2nd dose is not administrated, (last date of observation - date of 1st admin. + 1) / 7
Duration of observation for 2nd injection (weeks) = (previous day of 3rd admin. date - date of 2nd admin. + 1) / 7. If 3rd dose is not administrated, (last date of observation - date of 2nd admin. + 1) / 7
Duration of observation for 3rd injection (weeks) = (previous day of 4th admin. date - date of 3rd admin. + 1) / 7. If 4th dose is not administrated, (last date of observation - date of 3rd admin. + 1) / 7
Duration of observation for 4th injection (weeks) = (last date of observation - date of 4th admin. + 1) / 7
Overall duration of observation (weeks) = (last date of observation - date of 1st admin. + 1) / 7

d）Dose volume (U) for 1st, 2nd, 3rd, and 4th injection period = dose volume in each injection period
Dose volume (U) for overall = total dose volume during the study period

e）Compliance rate (%) for 1st, 2nd, 3rd, and 4th injection period, for the 100 U group = Dose Volume (U) / 100 (U) * 100. For the 75 U group, Compliance rate (%) = Dose Volume (U) / 75 (U) * 100
Compliance rate (%) for overall = total dose volume during the study period / [total prescribed dose until the last administration] * 100

SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.1-2-2］

（2）国内 301 試験

曝露状況を表 2.7.4-8 に示す。

1）単回投与

すべての被験者に 100 U を投与した。

2）反復投与

NT 201 の投与回数は最大 3 回であった。

1 回目投与はすべての被験者に 100 U を投与した。2 回目投与では 3 名（グループ A：2 名、グループ B：1 名）、3 回目投与では 4 名（グループ A：2 名、グループ B：2 名）が治験実施計画書の減量の規定に従い 75 U に減量した。

グループを併合した集団において、1 回目から 2 回目の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は 15.86 ± 1.00 週間、2 回目から 3 回目の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は 15.48 ± 0.89 週間であった。総観察期間（平均値 ± 標準偏差）は 41.91 ± 13.77 週間であった。

グループ A とグループ B で曝露状況に大きな差はなかった。

表 2.7.4-8　曝露状況（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)	Group A (N=48)	Group B (N=21)	Total (N=69)	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)
Duration of study drug exposure (weeks) [a)]												
n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58	34	92
Mean	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42.06	37.02	40.20
SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.06	13.74	12.87
Min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16.00	16.00	16.00
Q1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46.00	16.00	38.00
Median	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47.00	46.00	47.00
Q3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48.00	47.57	48.00
Max	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51.00	49.00	51.00
Duration of study drug exposure (weeks) (n[%]) [a)]												
18 週間以下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 (17.2)	9 (26.5)	19 (20.7)
18 週間超 36 週間以下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	4 (11.8)	4 (4.3)
36 週間超 54 週間以下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48 (82.8)	21 (61.8)	69 (75.0)
Treatment interval (days) [b)]												
n	48	25	73	48	21	69	-	-	-	48	25	73
Mean	113.1	109.8	112.0	109.3	109.6	109.4	-	-	-	221.4	201.1	214.5
SD	6.7	7.3	7.0	6.3	6.0	6.2	-	-	-	9.6	41.0	26.7
Min	99	99	99	99	99	99	-	-	-	197	105	105
Q1	111.5	105.0	107.0	105.0	106.0	106.0	-	-	-	218.0	211.0	212.0
Median	113.0	113.0	113.0	113.0	113.0	113.0	-	-	-	225.0	218.0	219.0
Q3	117.5	113.0	114.0	113.0	113.0	113.0	-	-	-	225.0	225.0	225.0
Max	127	127	127	121	120	121	-	-	-	246	232	246
Treatment interval (weeks) [c)]												
n	48	25	73	48	21	69	-	-	-	48	25	73
Mean	16.02	15.55	15.86	15.47	15.52	15.48	-	-	-	31.49	28.58	30.49
SD	0.95	1.04	1.00	0.90	0.86	0.89	-	-	-	1.38	5.85	3.82
Min	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	-	-	-	28.00	14.86	14.86
Q1	15.79	14.86	15.14	14.86	15.00	15.00	-	-	-	31.00	30.00	30.14
Median	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	-	-	-	32.00	31.00	31.14
Q3	16.64	16.00	16.14	16.00	16.00	16.00	-	-	-	32.00	32.00	32.00
Max	18.00	18.00	18.00	17.14	17.00	17.14	-	-	-	35.00	33.00	35.00

表 2.7.4-8　曝露状況（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)	Group A (N=48)	Group B (N=21)	Total (N=69)	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)
Treatment interval (weeks) (n[%]) [c)]												
14 週間未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
14 週間以上 18 週間以下	48 (82.8)	25 (73.5)	73 (79.3)	48 (100.0)	21 (84.0)	69 (94.5)	-	-	-	-	-	-
18 週間超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
14 週間未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満	14 (24.1)	10 (29.4)	24 (26.1)	21 (43.8)	10 (40.0)	31 (42.5)	-	-	-	-	-	-
16 週間以上 18 週間以下	34 (58.6)	15 (44.1)	49 (53.3)	27 (56.3)	11 (44.0)	38 (52.1)	-	-	-	-	-	-
18 週間超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
Duration of observation (weeks) [d)]												
n	58	34	92	48	25	73	48	21	69	58	34	92
Mean	17.99	17.00	17.62	15.47	15.13	15.35	16.17	16.07	16.14	44.17	38.05	41.91
SD	11.05	7.07	9.74	0.90	2.96	1.86	2.43	4.81	3.30	13.01	14.37	13.77
Min	4.29	7.00	4.29	14.00	2.29	2.29	7.14	6.14	6.14	4.29	7.00	4.29
Q1	15.71	14.86	15.14	14.86	15.00	15.00	15.14	14.14	15.00	45.14	27.86	42.71
Median	16.00	16.00	16.00	16.00	15.86	16.00	16.14	15.14	16.14	47.14	44.29	46.36
Q3	17.00	16.29	17.00	16.00	16.00	16.00	16.86	16.14	16.71	49.14	47.14	48.71
Max	83.86	53.14	83.86	17.14	20.14	20.14	24.00	31.57	31.57	83.86	63.57	83.86
Duration of observation (weeks) (n[%]) [d)]												
14 週間未満	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	2 (4.2)	1 (4.8)	3 (4.3)	-	-	-
14 週間以上 18 週間以下	52 (89.7)	27 (79.4)	79 (85.9)	48 (100.0)	23 (92.0)	71 (97.3)	41 (85.4)	18 (85.7)	59 (85.5)	-	-	-
18 週間超	4 (6.9)	5 (14.7)	9 (9.8)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	5 (10.4)	2 (9.5)	7 (10.1)	-	-	-
14 週間未満	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	2 (4.2)	1 (4.8)	3 (4.3)	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満	16 (27.6)	10 (29.4)	26 (28.3)	21 (43.8)	12 (48.0)	33 (45.2)	16 (33.3)	12 (57.1)	28 (40.6)	-	-	-
16 週間以上 18 週間以下	36 (62.1)	17 (50.0)	53 (57.6)	27 (56.3)	11 (44.0)	38 (52.1)	25 (52.1)	6 (28.6)	31 (44.9)	-	-	-
18 週間超	4 (6.9)	5 (14.7)	9 (9.8)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	5 (10.4)	2 (9.5)	7 (10.1)	-	-	-

表 2.7.4-8　曝露状況（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)	Group A (N=48)	Group B (N=21)	Total (N=69)	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)
Dose volume (U) [e]												
n	58	34	92	48	25	73	48	21	69	58	34	92
Mean	100.0	100.0	100.0	99.0	99.0	99.0	99.0	97.6	98.6	263.8	233.1	252.4
SD	0.0	0.0	0.0	5.0	5.0	5.0	5.0	7.5	5.9	76.0	87.2	81.2
Min	100	100	100	75	75	75	75	75	75	100	100	100
Q1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	300.0	100.0	225.0
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	300.0	300.0	300.0
Q3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	300.0	300.0	300.0
Max	100	100	100	100	100	100	100	100	100	300	300	300
Dose volume (n[%]) [e]												
missing	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 U	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 U 超 75 U 未満	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)	-	-	-
75 U	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (4.0)	3 (4.1)	2 (4.2)	2 (9.5)	4 (5.8)	-	-	-
75 U 超 100 U 未満	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)	-	-	-
100 U	58 (100.0)	34 (100.0)	92 (100.0)	46 (95.8)	24 (96.0)	70 (95.9)	46 (95.8)	19 (90.5)	65 (94.2)	-	-	-
100 U 超	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)	-	-	-
Compliance rate (%) [f]												
n	58	34	92	48	25	73	48	21	69	58	34	92
Mean	100.00	100.00	100.00	98.96	99.00	98.97	98.96	97.62	98.55	99.43	99.26	99.37
SD	0.00	0.00	0.00	5.05	5.00	5.00	5.05	7.52	5.89	3.07	3.16	3.08
Min	100.0	100.0	100.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	83.3	83.3	83.3
Q1	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Q3	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表 2.7.4-8　曝露状況（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)	Group A (N=48)	Group B (N=21)	Total (N=69)	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)
Compliance rate (%) (n[%]) [f]												
missing	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)	-	-	-
80%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (4.0)	3 (4.1)	2 (4.2)	2 (9.5)	4 (5.8)	-	-	-
80%以上 120%以下	58 (100.0)	34 (100.0)	92 (100.0)	46 (95.8)	24 (96.0)	70 (95.9)	46 (95.8)	19 (90.5)	65 (94.2)	-	-	-
120%超	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)	-	-	-
Identification method for administration site (n[%])												
Ultrasonography (echo)	55 (94.8)	32 (94.1)	87 (94.6)	45 (93.8)	24 (96.0)	69 (94.5)	45 (93.8)	19 (90.5)	64 (92.8)	-	-	-
Anatomical landmarks	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)	3 (6.3)	1 (4.0)	4 (5.5)	3 (6.3)	2 (9.5)	5 (7.2)	-	-	-

a）Duration of study drug exposure (weeks) = 16 + (date of last administration - date of 1st administration) /7

b）Treatment interval between 1st and 2nd dose (days) = date of 2nd administration - date of 1st administration + 1
Treatment interval between 2nd and 3rd dose (days) = date of 3rd administration - date of 2nd administration + 1
Overall treatment interval (days) = date of last administration - date of 1st administration + 1

c）Treatment interval between 1st and 2nd dose (weeks) = (1st treatment interval (days) - 1) / 7
Treatment interval between 2nd and 3rd dose (weeks) = (2nd treatment interval (days) - 1) / 7
Overall treatment interval (weeks) = (overall treatment interval (days) - 1) / 7

d）Duration of observation for 1st dose (weeks) = (previous day of 2nd administration date - date of 1st administration + 1) / 7. If 2nd dose is not administrated, (last date of observation - date of 1st administration + 1) / 7
Duration of observation for 2nd dose (weeks) = (previous day of 3rd administration date - date of 2nd administration + 1) / 7. If 3rd dose is not administrated, (last date of observation - date of 2nd administration + 1) / 7
Duration of observation for 3rd dose (weeks) = (last date of observation - date of 3rd administration + 1) / 7
Overall duration of observation (weeks) = (last date of observation - date of 1st administration + 1) / 7

e）Dose volume (U) for 1st, 2nd, and 3rd dosing period = dose volume in each dosing period
Dose volume (U) for overall = total dose volume during the study period

f）Compliance rate (%) for 1st, 2nd, and 3rd dosing period = dose volume (U) / 100 (U) * 100
Compliance rate (%) for overall = total dose volume during the study period / [number of administration until the last administration * 100 (U)] * 100

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.4-3］

（3）既存適応との比較

適応症ごとの曝露状況を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.1-1、Table 2.1-2］に示す。

上肢痙縮を対象とした海外 SP3001 試験では NT 201（400 U）を最大 4 回、海外 0410 試験では NT 201（最大 400 U）を最大 6 回、海外 0607 試験では NT 201（最大 400 U）を 1 回投与し、国内 3099 試験では NT 201（最大 400 U）を最大 4 回投与した。

下肢痙縮を対象とした海外 SP3002 試験及び国内 3098 試験では、NT 201（400 U）を最大 4 回投与した。

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした海外 3053 試験では、NT 201（1 回目：400 U、2 回目：600 U、3 回目：600～800 U）を最大 3 回漸増投与した。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的及びその他のベースライン特性

（1）海外 3090 試験

1）単回投与

単回投与時の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.4-9 に示す。

男性の割合は NT 201 100 U 群で 70.3%（52/74 名）、NT 201 75 U 群で 67.6%（50/74 名）、プラセボ群で 77.8%（28/36 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 100 U 群で 66.0 ± 11.6 歳、NT 201 75 U 群で 65.2 ± 11.7 歳、プラセボ群で 63.5 ± 10.6 歳、体重（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 100 U 群で 79.8 ± 14.0kg、NT 201 75 U 群で 78.4 ± 17.1kg、プラセボ群で 80.6 ± 16.4kg であった。人種はアジア系 1 名（NT 201 100 U 群）以外すべて白人であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が NT 201 100 U 群で 71.6%（53/74 名）、NT 201 75 U 群で 68.9%（51/74 名）、プラセボ群で 72.2%（26/36 名）、脳卒中後が NT 201 100 U 群で 18.9%（14/74 名）、NT 201 75 U 群で 18.9%（14/74 名）、プラセボ群で 19.4%（7/36 名）、非定型パーキンソニズムが NT 201 100 U 群で 6.8%（5/74 名）、NT 201 75 U 群で 10.8%（8/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、外傷性脳損傷後が NT 201 100 U 群で 2.7%（2/74 名）、NT 201 75 U 群で 2.7%（2/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 100 U 群で 33.7 ± 38.4 ヵ月、NT 201 75 U 群で 29.6 ± 28.3 ヵ月、プラセボ群で 37.1 ± 38.7 ヵ月であった。

いずれの項目でも投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-9 人口統計学的及びその他のベースライン特性（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36)	NT 201 75 U (N=74)	NT 201 100 U (N=74)	Total NT 201 (N=148)
Sex (n[%])				
Male	28 (77.8)	50 (67.6)	52 (70.3)	102 (68.9)
Female	8 (22.2)	24 (32.4)	22 (29.7)	46 (31.1)
Race (n[%])				
White	36 (100.0)	74 (100.0)	73 (98.6)	147 (99.3)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
American Indian or Alaska native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other pacific islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nation (n[%])				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Not Hispanic or Latino	36 (100.0)	74 (100.0)	73 (98.6)	147 (99.3)
Age (years)				
n	36	74	74	148
Mean	63.5	65.2	66.0	65.6
SD	10.6	11.7	11.6	11.6
Min	23	27	21	21
Q1	59.5	60.0	63.0	61.0
Median	64.0	67.0	67.5	67.0
Q3	70.5	75.0	74.0	74.0
Max	80	80	80	80
Age (years) (n[%])				
18 歳以上 64 歳以下	19 (52.8)	30 (40.5)	28 (37.8)	58 (39.2)
65 歳以上 80 歳以下	17 (47.2)	44 (59.5)	46 (62.2)	90 (60.8)
Weight (kg)				
n	36	74	74	148
Mean	80.6	78.4	79.8	79.1
SD	16.4	17.1	14.0	15.6
Min	50	37	49	37
Q1	72.5	68.0	70.9	69.0
Median	81.4	78.0	79.0	78.2
Q3	88.5	89.3	88.0	88.7
Max	128	127	116	127
Diseases causing sialorrhea [a)]				
Parkinson's disease パーキンソン病	26 (72.2)	51 (68.9)	53 (71.6)	104 (70.3)
Atypical Parkinsonism 非定型パーキンソニズム	3 (8.3)	8 (10.8)	5 (6.8)	13 (8.8)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	1 (2.8)	6 (8.1)	3 (4.1)	9 (6.1)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	2 (5.6)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)

表 2.7.4-9　人口統計学的及びその他のベースライン特性（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	Placebo (N=36)	NT 201 75 U (N=74)	NT 201 100 U (N=74)	Total NT 201 (N=148)
Stroke 脳卒中	7 (19.4)	14 (18.9)	14 (18.9)	28 (18.9)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	1 (2.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
Duration of sialorrhea (months) [b)]				
n	21	47	49	96
Mean	37.1	29.6	33.7	31.7
SD	38.7	28.3	38.4	33.7
Min	5	5	3	3
Q1	12.2	11.1	12.4	11.8
Median	19.8	15.9	16.7	16.5
Q3	49.1	40.0	40.5	40.2
Max	157	119	171	171
Edentulous jaws				
No	26 (72.2)	54 (73.0)	55 (74.3)	109 (73.6)
Yes	10 (27.8)	20 (27.0)	19 (25.7)	39 (26.4)
Dentures				
No	2 (5.6)	3 (4.1)	4 (5.4)	7 (4.7)
Yes	8 (22.2)	17 (23.0)	15 (20.3)	32 (21.6)
Medical History				
No	10 (27.8)	24 (32.4)	16 (21.6)	40 (27.0)
Yes	26 (72.2)	50 (67.6)	58 (78.4)	108 (73.0)
Complications				
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	36 (100.0)	74 (100.0)	74 (100.0)	148 (100.0)
Anti-Botulinum Toxin Antibody (Study Baseline)				
FIA negative and HDA not conducted	25 (69.4)	52 (70.3)	50 (67.6)	102 (68.9)
FIA positive and HDA negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FIA positive and HDA borderline	-	-	-	-
FIA positive and HDA positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) Multiple entries possible.
b) Duration of sialorrhea (months) = [Screening (date) - Onset of sialorrhea (date) + 1]/30.5
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.3.1-1］

2）反復投与

反復投与時の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.4-10 に示す。

男性の割合は NT 201 100 U 群で 72.5%（66/91 名）、NT 201 75 U 群で 68.5%（61/89 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 100 U 群で 65.5 ± 11.8 歳、NT 201 75 U 群で 64.9 ± 11.1 歳、体重（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 100 U 群で 80.6 ± 14.7 kg、NT 201 75 U 群で 78.8 ± 16.5 kg であった。人種はアジア系 1 名（NT 201 100 U 群）以外すべて白人であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が

NT 201 100 U 群で 73.6%（67/91 名）、NT 201 75 U 群で 67.4%（60/89 名）、脳卒中後が NT 201 100 U 群で 18.7%（17/91 名）、NT 201 75 U 群で 19.1%（17/89 名）、非定型パーキンソニズムが NT 201 100 U 群で 5.5%（5/91 名）、NT 201 75 U 群で 12.4%（11/89 名）、外傷性脳損傷後が NT 201 100 U 群で 3.3%（3/91 名）、NT 201 75 U 群で 2.2%（2/89 名）であった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 100 U 群で 35.3 ± 40.0 ヵ月、NT 201 75 U 群で 28.9 ± 28.7 ヵ月であった。

いずれの項目でも投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-10　人口統計学的及びその他のベースライン特性（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)
Sex (n[%])			
Male	61 (68.5)	66 (72.5)	127 (70.6)
Female	28 (31.5)	25 (27.5)	53 (29.4)
Race (n[%])			
White	89 (100.0)	90 (98.9)	179 (99.4)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
American Indian or Alaska native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other pacific islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nation (n[%])			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Not Hispanic or Latino	89 (100.0)	90 (98.9)	179 (99.4)
Age (years)			
n	89	91	180
Mean	64.9	65.5	65.2
SD	11.1	11.8	11.4
Min	27	21	21
Q1	60.0	63.0	60.5
Median	66.0	67.0	66.5
Q3	74.0	74.0	74.0
Max	80	80	80
Age (years) (n[%])			
18 歳以上 64 歳以下	40 (44.9)	35 (38.5)	75 (41.7)
65 歳以上 80 歳以下	49 (55.1)	56 (61.5)	105 (58.3)
Weight (kg)			
n	89	91	180
Mean	78.8	80.6	79.7
SD	16.5	14.7	15.6
Min	37	49	37
Q1	69.0	71.0	70.0
Median	78.7	79.9	79.3
Q3	89.3	88.0	89.0
Max	127	128	128

表 2.7.4-10　人口統計学的及びその他のベースライン特性（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	NT 201 75 U (N=89)	NT 201 100 U (N=91)	Total NT 201 (N=180)
Diseases causing sialorrhea [a)]			
Parkinson's disease パーキンソン病	60 (67.4)	67 (73.6)	127 (70.6)
Atypical Parkinsonism 非定型パーキンソニズム	11 (12.4)	5 (5.5)	16 (8.9)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	7 (7.9)	3 (3.3)	10 (5.6)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)
Stroke 脳卒中	17 (19.1)	17 (18.7)	34 (18.9)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)
Duration of sialorrhea (months) [b)]			
n	55	58	113
Mean	28.9	35.3	32.2
SD	28.7	40.0	35.0
Min	5	3	3
Q1	11.1	12.4	12.0
Median	15.5	17.6	16.3
Q3	39.0	44.0	40.0
Max	119	171	171
Edentulous jaws			
No	67 (75.3)	66 (72.5)	133 (73.9)
Yes	22 (24.7)	25 (27.5)	47 (26.1)
Dentures			
No	4 (4.5)	5 (5.5)	9 (5.0)
Yes	18 (20.2)	20 (22.0)	38 (21.1)
Medical History			
No	30 (33.7)	20 (22.0)	50 (27.8)
Yes	59 (66.3)	71 (78.0)	130 (72.2)
Complications			
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	89 (100.0)	91 (100.0)	180 (100.0)
Anti-Botulinum Toxin Antibody (Study Baseline)			
FIA negative and HDA not conducted	63 (70.8)	61 (67.0)	124 (68.9)
FIA positive and HDA negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FIA positive and HDA borderline	-	-	-
FIA positive and HDA positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) Multiple entries possible.

b) Duration of sialorrhea (months) = [Screening (date) - Onset of sialorrhea (date) + 1]/30.5

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.3.1-2］

（2）国内 301 試験

人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.4-11 に示す。

1 回目投与下のグループを併合した集団では、男性の割合は 76.1%（70/92 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.5 ± 11.4 歳であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が 82.6%（76/92 名）、非定型パーキンソニズムが 5.4%（5/92 名）、脳卒中後、筋ジストロフィー、及びその他が各 3.3%（3/92 名）、ALS が 2.2%（2/92 名）、脳性麻痺が 1.1%（1/92 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 34.6 ± 52.2 ヵ月であった。

グループ A では、男性の割合は 75.9%（44/58 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.6 ± 9.6 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 58.4 ± 11.8 kg であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が 87.9%（51/58 名）、非定型パーキンソニズムが 6.9%（4/58 名）、脳卒中後が 5.2%（3/58 名）、その他［症候性てんかん及び失語症（脳卒中後の被験者と同一）］が 1.7%（1/58 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 28.3 ± 27.4 ヵ月であった。

グループ B では、男性の割合は 76.5%（26/34 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.5 ± 14.2 歳であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が 73.5%（25/34 名）、筋ジストロフィーが 8.8%（3/34 名）、ALS 及びその他（先天性ミオパチー、多発性硬化症）が各 5.9%（2/34 名）、非定型パーキンソニズム及び脳性麻痺が各 2.9%（1/34 名）であった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 46.1 ± 79.9 ヵ月であった。

グループ B には、海外 3090 試験では対象としていない脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、多発性硬化症の被験者も組み入れた。

表 2.7.4-11　人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Sex (n[%])						
Male	44 (75.9)	26 (76.5)	70 (76.1)	37 (77.1)	18 (72.0)	55 (75.3)
Female	14 (24.1)	8 (23.5)	22 (23.9)	11 (22.9)	7 (28.0)	18 (24.7)
Race (n[%])						
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	58 (100.0)	34 (100.0)	92 (100.0)	48 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)
American Indian or Alaska native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other pacific islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nation (n[%])						
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	58 (100.0)	34 (100.0)	92 (100.0)	48 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)

表 2.7.4-11 人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Age (years)						
n	58	34	92	48	25	73
Mean	67.6	67.5	67.5	68.4	68.8	68.6
SD	9.6	14.2	11.4	9.0	12.8	10.4
Min	45	25	25	45	30	30
Q1	61.0	66.0	63.0	63.0	67.0	64.0
Median	70.0	73.0	71.0	71.0	73.0	72.0
Q3	75.0	76.0	75.0	75.0	76.0	75.0
Max	80	80	80	80	80	80
Age (years) (n[%])						
18 歳以上 64 歳以下	19 (32.8)	8 (23.5)	27 (29.3)	15 (31.3)	5 (20.0)	20 (27.4)
65 歳以上 80 歳以下	39 (67.2)	26 (76.5)	65 (70.7)	33 (68.8)	20 (80.0)	53 (72.6)
Weight (kg)						
n	58	-	58	48	-	48
Mean	58.4	-	58.4	58.5	-	58.5
SD	11.8	-	11.8	12.1	-	12.1
Min	34	-	34	34	-	34
Q1	48.8	-	48.8	48.8	-	48.8
Median	58.3	-	58.3	58.3	-	58.3
Q3	63.9	-	63.9	64.0	-	64.0
Max	87	-	87	87	-	87
Diseases causing sialorrhea (n[%]) [a)]						
Parkinson's disease パーキンソン病	51 (87.9)	25 (73.5)	76 (82.6)	41 (85.4)	21 (84.0)	62 (84.9)
Atypical Parkinsonism 非定型パーキンソニズム	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)	4 (8.3)	0 (0.0)	4 (5.5)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.1)
Stroke 脳卒中	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.1)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebral palsy 脳性麻痺	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 筋萎縮性側索硬化症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Muscular dystrophy 筋ジストロフィー	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Other その他	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)

表 2.7.4-11 人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) (ALS patients only) (n[%])						
No	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	0 (-)	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) (ALS patients only) (n[%])						
No	0 (-)	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
Yes	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) (ALS patients only) (n[%])						
No	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	0 (-)	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
Duration of sialorrhea (months) [b)]						
n	29	16	45	25	14	39
Mean	28.3	46.1	34.6	29.6	48.6	36.4
SD	27.4	79.9	52.2	27.9	85.2	55.3
Min	3	8	3	3	8	3
Q1	6.8	12.2	10.3	7.1	12.4	11.9
Median	21.1	14.7	17.8	21.8	14.7	20.8
Q3	39.1	44.9	41.4	39.1	41.4	41.4
Max	126	332	332	126	332	332
Duration of diseases causing sialorrhea (months) [c)]						
n	23	14	37	22	10	32
Mean	101.2	198.4	138.0	101.0	201.6	132.4
SD	49.6	149.1	108.7	50.8	102.6	84.0
Min	33	8	8	33	32	32
Q1	61.1	93.7	64.7	61.1	128.2	63.3
Median	92.5	161.5	109.7	90.1	202.8	115.5
Q3	132.6	281.9	180.5	132.6	281.9	186.3
Max	197	567	567	197	363	363
Duration of Parkinson's disease (months)						
n	19	8	27	18	7	25
Mean	97.5	160.4	116.1	96.9	170.2	117.5
SD	46.5	80.3	64.0	47.8	81.5	66.4
Min	42	32	32	42	32	32
Q1	61.1	109.4	61.9	61.1	126.6	61.9
Median	87.8	160.4	106.7	81.4	192.5	108.3
Q3	116.5	215.1	165.0	116.5	217.2	165.0
Max	192	282	282	192	282	282

表 2.7.4-11 人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Duration of Atypical Parkinsonism (months)						
n	1	1	2	1	0	1
Mean	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
SD	-	-	27.5	-	-	-
Min	133	94	94	133	-	133
Q1	132.6	93.7	93.7	132.6	-	132.6
Median	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
Q3	132.6	93.7	132.6	132.6	-	132.6
Max	133	94	133	133	-	133
Duration of Multiple system atrophy (months)						
n	0	0	0	0	0	0
Duration of Corticobasal degeneration (months)						
n	0	0	0	0	0	0
Duration of Progressive supranuclear palsy (months)						
n	1	1	2	1	0	1
Mean	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
SD	-	-	27.5	-	-	-
Min	133	94	94	133	-	133
Q1	132.6	93.7	93.7	132.6	-	132.6
Median	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
Q3	132.6	93.7	132.6	132.6	-	132.6
Max	133	94	133	133	-	133
Duration of Stroke (months)						
n	3	0	3	3	0	3
Mean	114.7	-	114.7	114.7	-	114.7
SD	82.0	-	82.0	82.0	-	82.0
Min	33	-	33	33	-	33
Q1	32.8	-	32.8	32.8	-	32.8
Median	114.6	-	114.6	114.6	-	114.6
Q3	196.8	-	196.8	196.8	-	196.8
Max	197	-	197	197	-	197
Duration of Traumatic brain injury (months)						
n	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-11 人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Duration of Cerebral palsy (months)						
n	0	1	1	0	1	1
Mean	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
SD	-	-	-	-	-	-
Min	-	363	363	-	363	363
Q1	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
Median	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
Q3	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
Max	-	363	363	-	363	363
Duration of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (months)						
n	0	2	2	0	1	1
Mean	-	69.2	69.2	-	130.5	130.5
SD	-	86.7	86.7	-	-	-
Min	-	8	8	-	131	131
Q1	-	7.9	7.9	-	130.5	130.5
Median	-	69.2	69.2	-	130.5	130.5
Q3	-	130.5	130.5	-	130.5	130.5
Max	-	131	131	-	131	131
Duration of Muscular dystrophy (months)						
n	0	0	0	0	0	0
Duration of other disease (months)						
n	1	2	3	1	1	2
Mean	33.0	449.3	310.5	33.0	331.9	182.4
SD	-	166.0	267.5	-	-	211.4
Min	33	332	33	33	332	33
Q1	33.0	331.9	33.0	33.0	331.9	33.0
Median	33.0	449.3	331.9	33.0	331.9	182.4
Q3	33.0	566.7	566.7	33.0	331.9	331.9
Max	33	567	567	33	332	332
Edentulous jaws (n[%])						
No	42 (72.4)	21 (61.8)	63 (68.5)	33 (68.8)	15 (60.0)	48 (65.8)
Yes	16 (27.6)	13 (38.2)	29 (31.5)	15 (31.3)	10 (40.0)	25 (34.2)
Dentures (n[%])						
No	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)
Yes	15 (25.9)	11 (32.4)	26 (28.3)	14 (29.2)	8 (32.0)	22 (30.1)
Prior treatment for sialorrhea (n[%]) [d)]						
No	55 (94.8)	33 (97.1)	88 (95.7)	46 (95.8)	25 (100.0)	71 (97.3)
Yes	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)

表 2.7.4-11 人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Treatment history for diseases causing sialorrhea (n[%]) [d)]						
No	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Yes	58 (100.0)	33 (97.1)	91 (98.9)	48 (100.0)	24 (96.0)	72 (98.6)
Treatment history with botulinum toxin formulation (n[%])						
No	55 (94.8)	32 (94.1)	87 (94.6)	47 (97.9)	23 (92.0)	70 (95.9)
Yes	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)
Reason for use (n[%])						
Sialorrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper limb spasticity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lower limb spasticity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical dystonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blepharospasm	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Overactive bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)
Medical History (n[%]) [e)]						
No	44 (75.9)	28 (82.4)	72 (78.3)	38 (79.2)	21 (84.0)	59 (80.8)
Yes	14 (24.1)	6 (17.6)	20 (21.7)	10 (20.8)	4 (16.0)	14 (19.2)
Complications (including diseases causing sialorrhea) (n[%])						
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	58 (100.0)	34 (100.0)	92 (100.0)	48 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)
Anti-Botulinum Toxin Antibody (prior dose test) (n[%])						
FIA negative and HDA not conducted	58 (100.0)	-	-	48 (100.0)	-	-
FIA positive and HDA negative	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-	-
FIA positive and HDA borderline	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-	-
FIA positive and HDA positive	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-	-
Dose of antiparkinsonian drugs at the time of before registration test (mg) (levodopa equivalent daily dose: LEDD)						
n	51	25	76	41	21	62
Mean	918.2	816.3	884.7	895.0	873.3	887.7
SD	466.3	336.5	428.4	406.1	324.0	377.7
Min	300	300	300	300	320	300
Q1	600.0	524.7	577.5	609.9	629.0	609.9
Median	800.0	859.1	807.2	800.0	900.0	836.8
Q3	1159.1	997.8	1133.0	1141.1	1027.6	1141.1
Max	2268	1403	2268	1867	1403	1867

表 2.7.4-11　人口統計学的及びその他のベースライン特性（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=58)	Group B (N=34)	Total (N=92)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Dose of antiparkinsonian drugs at the time of before registration test (mg) (levodopa equivalent daily dose: LEDD) (n[%])						
600 mg 未満	12 (23.5)	8 (32.0)	20 (26.3)	9 (22.0)	5 (23.8)	14 (22.6)
600 mg 以上	39 (76.5)	17 (68.0)	56 (73.7)	32 (78.0)	16 (76.2)	48 (77.4)

a）Multiple entries possible.
b）Duration of sialorrhea (months) = [Before registration test (date) - Onset of sialorrhea (date) + 1]/30.5
c）Duration of diseases causing sialorrhea (months) = [Before registration test (date) - Onset of the disease (date) + 1] /30.5
d）Medication administered within the following time period are included. The beginning of the period is the same day of the week which is 24 weeks before the date informed consent obtained. The end of the period is the date of 1st administration. (Period is not limited for treatment method.)
e）Medical history or surgical history related to selection or exclusion criteria
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.2-3］

2.7.4.1.3.2　既往歴・合併症

（1）海外 3090 試験

既往歴のある被験者の割合は、全体で 72.8%（134/184 名）であった。主な既往歴は深部脳刺激［16.8%（31/184 名）］及び脳血管発作［14.7%（27/184 名）］であった。既往歴に投与群間で大きな差はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.3.5］。

すべての被験者が合併症を有していた。慢性流涎の原因疾患となる合併症以外での主な合併症は、高血圧［51.6%（95/184 名）］であった。合併症に投与群間で大きな差はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.3.6］。

（2）国内 301 試験

選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴を有する被験者の割合は、21.7%（20/92 名）［グループ A：24.1%（14/58 名）、グループ B：17.6%（6/34 名）］であった。2 名以上にみられた既往歴又は手術歴は、誤嚥性肺炎［5.4%（5/92 名）］、乳癌、結腸癌、脳出血、大腸ポリープ、及び子宮摘出［各 2.2%（2/92 名）］であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴にグループ A とグループ B で大きな差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-1］。

すべての被験者が合併症を有していた。慢性流涎の原因疾患となる合併症以外の主な合併症は、便秘［57.6%（53/92 名）］、高血圧［29.3%（27/92 名）］、及び不眠症［22.8%（21/92 名）］であった。合併症にグループ A とグループ B で大きな差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-2］。

2.7.4.1.3.3　前治療薬・併用薬

（1）海外 3090 試験

1）1 回目投与下

A 型ボツリヌス毒素による治療歴のある被験者は 2 名（NT 201 100 U 群：1 名、NT 201 75 U 群：1 名）で、このうち NT 201 75 U 群の 1 名は流涎に対する使用であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.3、Section 16.2.1.4.1］。流涎に関連する薬物療法以外の治療歴のある被験者の割合は、NT 201 100 U 群で 4.1%（3/74 名）、NT 201 75 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.11］。

併用薬を使用していた被験者の割合は、全体で 99.5%（183/184 名）であった。主な併用薬［世界保健機関の解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical classification system of the World Health Organization：ATC）分類クラス 2］は、抗パーキンソン薬［78.3%（144/184 名）］及びレニン・アンジオテンシン系作用薬［41.8%（77/184 名）］であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.5］。薬物療法以外の併用療法を実施していた被験者の割合は、全体で 27.7%（51/184 名）であった。主な薬物療法以外の併用療法は深部脳刺激［16.8%（31/184 名）］及び理学療法［6.5%（12/184 名）］であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.12］。併用薬及び薬物療法以外の併用療法に投与群間で大きな差はなかった。

2）2 回目投与以降

併用薬を使用していた被験者の割合は、全体で 98.8%（171/173 名）であった。主な併用薬（ATC 分類クラス 2）は、抗パーキンソン薬［78.6%（136/173 名）］及びレニン・アンジオテンシン系作用薬［40.5%（70/173 名）］であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 End-of-text table 14.1.4.7］。薬物療法以外の併用療法を実施していた被験者の割合は、全体で 34.1%（59/173 名）であった。主な薬物療法以外の併用療法は深部脳刺激［17.9%（31/173 名）］及び理学療法［9.2%（16/173 名）］であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 End-of-text table 14.1.4.14］。併用薬及び薬物療法以外の併用療法に投与群間で大きな差はなかった。

（2）国内 301 試験

1）1 回目投与下

慢性流涎に対する前治療歴のある被験者の割合は 4.3%（4/92 名）［グループ A：5.2%（3/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。2 名以上で使用した前治療薬（ATC 分類クラス 2）は精神賦活薬［2.2%（2/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-3］。ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 5.4%（5/92 名）で、使用目的は「その他」が 4 名、「眼瞼痙攣」が 1 名であった［表 2.7.4-11］。前治療歴にグループ A とグループ B で大きな差はなかった。

1 回目投与下で併用薬を使用していた被験者の割合は 94.6%（87/92 名）［グループ A：93.1%（54/58 名）、グループ B：97.1%（33/34 名）］であった。主な併用薬（ATC 分類クラス 2）は、抗パーキンソン薬［87.0%（80/92 名）］及び抗てんかん薬［26.1%（24/92 名）］であった。併用薬にグループ A とグループ B で大きな差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-5］。

2）2 回目投与以降

2 回目投与以降に併用薬を使用していた被験者の割合は 97.3%（71/73 名）［グループ A：95.8%（46/48 名）、グループ B：100.0%（25/25 名）］であった。主な併用薬（ATC 分類クラス 2）は、抗パーキンソン薬［89.0%（65/73 名）］及び抗てんかん薬［30.1%（22/73 名）］であった。併用薬にグループ A とグループ B で大きな差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-5］。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

（1）単回投与

1）海外 3090 試験

有害事象の要約を表 2.7.4-12 に示す。

有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 47.3%（35/74 名）、プラセボ群で 44.4%（16/36 名）、副作用の発現割合は NT 201 100 U 群で 8.1%（6/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、重篤な有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 12.2%（9/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 5.4%（4/74 名）、プラセボ群で 5.6%（2/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなかった。いずれの群でも重篤な副作用及び死亡に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-12　有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Any adverse events	16 (44.4)	32 (43.2)	35 (47.3)	67 (45.3)
Any adverse drug reactions	3 (8.3)	7 (9.5)	6 (8.1)	13 (8.8)
Leading to death				
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious				
Adverse events	3 (8.3)	7 (9.5)	9 (12.2)	16 (10.8)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation				
Adverse events	1 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maximum severity				
Adverse events [a)]				
Mild	10 (27.8)	16 (21.6)	18 (24.3)	34 (23.0)
Moderate	4 (11.1)	12 (16.2)	13 (17.6)	25 (16.9)
Severe	2 (5.6)	4 (5.4)	4 (5.4)	8 (5.4)
Adverse drug reactions [a)]				
Mild	3 (8.3)	4 (5.4)	5 (6.8)	9 (6.1)
Moderate	0 (0.0)	3 (4.1)	1 (1.4)	4 (2.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Adverse events are defined as any AE, regardless of relationship to study drug.
Adverse drug reactions are defined as AE that was identified by the investigator to be related to study drug.
Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each group.
a）Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term is counted only once in that level using the most severe incident.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.1-1］

2）国内 301 試験

有害事象の要約を表 2.7.4-14（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団では、有害事象の発現割合は 46.7%（43/92 名）、副作用の発現割合は 16.3%（15/92 名）であった。死亡に至った有害事象は 1 名（Day 264 に死亡）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 12.0%（11/92 名）、重篤な副作用の発現割合は 3.3%（3/92 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 7.6%（7/92 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 2.2%（2/92 名）であった。

グループ A では、有害事象の発現割合は 43.1%（25/58 名）、副作用の発現割合は 12.1%（7/58 名）であった。死亡に至った有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象の発現割合は 10.3%（6/58 名）、重篤な副作用の発現割合は 3.4%（2/58 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 3.4%（2/58 名）であった。重症度が高度の有害事象の発現はなかった。

グループ B では、有害事象の発現割合は 52.9%（18/34 名）、副作用の発現割合は 23.5%

（8/34 名）であった。死亡に至った有害事象は 1 名に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 14.7%（5/34 名）、重篤な副作用の発現割合は 2.9%（1/34 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 14.7%（5/34 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 5.9%（2/34 名）であった。

有害事象、副作用、及び治験中止に至った有害事象の発現割合はグループ A と比較してグループ B でやや高かった。

3）既存適応との比較

i）海外試験

有害事象の発現割合［慢性流涎：45.3%（67/148 名）、上肢痙縮：30.5%（145/475 名）、下肢痙縮：29.2%（42/144 名）］及び重篤な有害事象の発現割合［慢性流涎：10.8%（16/148 名）、上肢痙縮：5.1%（24/475 名）、下肢痙縮：4.2%（6/144 名）］は上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎でやや高かった。副作用、治験中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現割合に慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮で大きな差はなかった。死亡に至った有害事象及び重篤な副作用はいずれの適応症でも発現しなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.1-2-1］。

ii）国内試験

有害事象の発現割合に慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮で大きな差はなかったが、副作用の発現割合［慢性流涎：16.3%（15/92 名）、上肢痙縮：7.5%（5/67 名）、下肢痙縮：5.8%（6/104 名）］、重篤な有害事象の発現割合［慢性流涎：12.0%（11/92 名）、上肢痙縮：3.0%（2/67 名）、下肢痙縮：3.8%（4/104 名）］、及び治験中止に至った有害事象の発現割合［慢性流涎：7.6%（7/92 名）、上肢痙縮：1.5%（1/67 名）、下肢痙縮：1.0%（1/104 名）］は上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎でやや高かった。死亡に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現割合に慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮で大きな差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.1-1-1］。

（2）反復投与

1）海外 3090 試験

反復投与時の有害事象の要約を表 2.7.4-13 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での有害事象の発現割合は 65.9%（60/91 名）、副作用の発現割合は 18.7%（17/91 名）であった。死亡に至った有害事象は 2 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 20.9%（19/91 名）、重篤な副作用の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.9%（9/91 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 15.4%（14/91 名）であった。

投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-13　有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Any adverse events	35 (39.3)	42 (46.2)	77 (42.8)	33 (39.3)	33 (37.5)	66 (38.4)	25 (31.6)	32 (38.6)	57 (35.2)	27 (42.9)	23 (36.5)	50 (39.7)	56 (62.9)	60 (65.9)	116 (64.4)
Any adverse drug reactions	7 (7.9)	6 (6.6)	13 (7.2)	4 (4.8)	8 (9.1)	12 (7.0)	2 (2.5)	6 (7.2)	8 (4.9)	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (4.0)	12 (13.5)	17 (18.7)	29 (16.1)
Leading to death															
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	3 (3.4)	2 (2.2)	5 (2.8)
Adverse drug reactions	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious															
Adverse events	8 (9.0)	10 (11.0)	18 (10.0)	9 (10.7)	5 (5.7)	14 (8.1)	7 (8.9)	8 (9.6)	15 (9.3)	3 (4.8)	4 (6.3)	7 (5.6)	21 (23.6)	19 (20.9)	40 (22.2)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Leading to discontinuation															
Adverse events	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)	2 (2.4)	4 (4.5)	6 (3.5)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (2.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	6 (6.7)	9 (9.9)	15 (8.3)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (2.2)
Maximum severity															
Adverse events [a)]															
Mild	18 (20.2)	21 (23.1)	39 (21.7)	13 (15.5)	16 (18.2)	29 (16.9)	12 (15.2)	14 (16.9)	26 (16.0)	16 (25.4)	15 (23.8)	31 (24.6)	20 (22.5)	21 (23.1)	41 (22.8)
Moderate	12 (13.5)	17 (18.7)	29 (16.1)	13 (15.5)	12 (13.6)	25 (14.5)	7 (8.9)	13 (15.7)	20 (12.3)	8 (12.7)	5 (7.9)	13 (10.3)	16 (18.0)	25 (27.5)	41 (22.8)
Severe	5 (5.6)	4 (4.4)	9 (5.0)	7 (8.3)	5 (5.7)	12 (7.0)	6 (7.6)	5 (6.0)	11 (6.8)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)	20 (22.5)	14 (15.4)	34 (18.9)
Adverse drug reactions [a)]															
Mild	4 (4.5)	5 (5.5)	9 (5.0)	3 (3.6)	5 (5.7)	8 (4.7)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (2.4)	6 (6.7)	9 (9.9)	15 (8.3)
Moderate	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	4 (4.8)	5 (3.1)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	6 (6.7)	5 (5.5)	11 (6.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.7)

Adverse events are defined as any AE, regardless of relationship to study drug.

Adverse drug reactions are defined as AE that was identified by the investigator to be related to study drug.

Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each group.

a) Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term is counted only once in that level using the most severe incident.

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.1-2］

2）国内 301 試験

反復投与時の有害事象の要約を表 2.7.4-14 に示す。

グループを併合した集団では、反復投与全体の有害事象の発現割合は 82.6%（76/92 名）、副作用の発現割合は 21.7%（20/92 名）であった。死亡に至った有害事象は 3 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）、重篤な副作用の発現割合は 3.3%（3/92 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%（9/92 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 8.7%（8/92 名）であった。

グループ A では、反復投与全体の有害事象の発現割合は 79.3%（46/58 名）、副作用の発現割合は 15.5%（9/58 名）であった。死亡に至った有害事象は 1 名に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 19.0%（11/58 名）、重篤な副作用の発現割合は 3.4%（2/58 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 3.4%（2/58 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 3.4%（2/58 名）であった。

グループ B では、反復投与全体の有害事象の発現割合は 88.2%（30/34 名）、副作用の発現割合は 32.4%（11/34 名）であった。死亡に至った有害事象は 2 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 29.4%（10/34 名）、重篤な副作用の発現割合は 2.9%（1/34 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 20.6%（7/34 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 17.6%（6/34 名）であった。

投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

副作用、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及び重症度が高度の有害事象の発現割合はグループ A と比較してグループ B で高かった。

表 2.7.4-14　有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Any adverse events	25 (43.1)	18 (52.9)	43 (46.7)	22 (45.8)	12 (48.0)	34 (46.6)	28 (58.3)	11 (52.4)	39 (56.5)	46 (79.3)	30 (88.2)	76 (82.6)
Any adverse drug reactions	7 (12.1)	8 (23.5)	15 (16.3)	1 (2.1)	3 (12.0)	4 (5.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)
Leading to death												
Adverse events	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Adverse drug reactions	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious												
Adverse events	6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	4 (8.3)	3 (12.0)	7 (9.6)	2 (4.2)	3 (14.3)	5 (7.2)	11 (19.0)	10 (29.4)	21 (22.8)
Adverse drug reactions	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Leading to discontinuation of study drug												
Adverse events	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	7 (20.6)	9 (9.8)
Adverse drug reactions	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)
Maximum severity												
Adverse events [a)]												
Mild	14 (24.1)	9 (26.5)	23 (25.0)	16 (33.3)	5 (20.0)	21 (28.8)	16 (33.3)	5 (23.8)	21 (30.4)	20 (34.5)	13 (38.2)	33 (35.9)
Moderate	11 (19.0)	7 (20.6)	18 (19.6)	5 (10.4)	4 (16.0)	9 (12.3)	11 (22.9)	4 (19.0)	15 (21.7)	24 (41.4)	11 (32.4)	35 (38.0)
Severe	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	3 (12.0)	4 (5.5)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	2 (3.4)	6 (17.6)	8 (8.7)
Adverse drug reactions [a)]												
Mild	2 (3.4)	3 (8.8)	5 (5.4)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (6.9)	5 (14.7)	9 (9.8)
Moderate	5 (8.6)	5 (14.7)	10 (10.9)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (8.6)	6 (17.6)	11 (12.0)
Severe	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

Adverse events are defined as any AE, regardless of relationship to study drug.

Adverse drug reactions are defined as AE that was identified by the investigator to be related to study drug.

Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each group.

a) Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term is counted only once in that level using the most severe incident.

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-1］

3）既存適応との比較

i）海外試験

反復投与全体の有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、及び重症度が高度の有害事象の発現割合に、慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮で大きな差はなかった。重篤な有害事象の発現割合［慢性流涎：22.2%（40/180 名）、上肢痙縮：11.7%（33/283 名）、下肢痙縮：11.8%（17/144 名）、上肢痙縮及び下肢痙縮：11.0%（17/155 名）］は上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎でやや高かった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.1-2-2］。

ii）国内試験

反復投与全体の有害事象、死亡に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、及び重症度が高度の有害事象の発現割合に、慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮で大きな差はなかった。副作用の発現割合［慢性流涎：21.7%（20/92 名）、上肢痙縮：13.0%（14/108 名）、下肢痙縮：8.0%（17/212 名）］及び重篤な有害事象の発現割合［慢性流涎：22.8%（21/92 名）、上肢痙縮：5.6%（6/108 名）、下肢痙縮：7.1%（15/212 名）］は上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で高かった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.1-1-2］。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-15 に示す。すべての有害事象を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-1-1-1］に示す。

NT 201 100 U 群で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「胃腸障害」［13.5%（10/74 名）］で、次いで「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」［各 9.5%（7/74 名）］であった。いずれの SOC もプラセボ群での発現割合と比較して大きな差はなかった。

NT 201 100 U 群で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は抜歯［5.4%（4/74 名）］で、次いで高血圧、下痢、及び口内乾燥［各 4.1%（3/74 名）］であった。

プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で発現割合が高かった有害事象（PT）は、抜歯［NT 201 100 U 群：5.4%（4/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］及び口内乾燥［NT 201 100 U 群：4.1%（3/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］であった。

表 2.7.4-15　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (13.9)	10 (13.5)	3 (4.1)	13 (8.8)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (2.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	1 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Pyuria	膿尿	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (5.6)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)
Hallucination	幻覚	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
Hallucination, visual	幻視	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.8)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)
Headache	頭痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
Dry eye	ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	回転性めまい	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (5.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Cardiac failure	心不全	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	2 (5.6)	2 (2.7)	3 (4.1)	5 (3.4)
Hypertension	高血圧	1 (2.8)	2 (2.7)	3 (4.1)	5 (3.4)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
Asthma	喘息	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)

表 2.7.4-15　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (11.1)	7 (9.5)	6 (8.1)	13 (8.8)
Dental caries	齲歯	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	1 (2.8)	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.7)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	4 (5.4)	3 (4.1)	7 (4.7)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.0)
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	水腎症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)
Fatigue	疲労	1 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Investigations	臨床検査	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (5.6)	8 (10.8)	2 (2.7)	10 (6.8)
Fall	転倒	1 (2.8)	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	4 (5.4)	0 (0.0)	4 (2.7)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (2.7)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (2.7)
Product issues	製品の問題	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-3-1-1］

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-17（1st Injection Period）に示す。すべての有害事象を［表 2.7.6.4-3］に示す。

グループを併合した集団で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「胃腸障害」［17.4%（16/92 名）］で、次いで「感染症および寄生虫症」［15.2%（14/92 名）］であった。最も発現割合が高かった有害事象（PT）は嚥下障害［7.6%（7/92 名）］で、次いで口内乾燥［6.5%（6/92 名）］、発熱［5.4%（5/92 名）］であった。

グループ A で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は口内乾燥及び嚥下障害［各 6.9%（4/58 名）］で、次いで COVID-19、発熱、及び挫傷［各 5.2%（3/58 名）］であった。

グループ B で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は誤嚥性肺炎及び嚥下障害［各 8.8%（3/34 名）］であった。

グループ A とグループ B で発現割合に特筆すべき差がみられた有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：8.8%（3/34 名）］であった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた有害事象（PT）は口内乾燥及び転倒であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-2-1-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた有害事象（PT）は口内乾燥、嚥下障害、発熱、COVID-19、誤嚥性肺炎、及びパーキンソン病であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-1-1-1］。

2.7.4.2.1.1.1.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-16 に示す。すべての有害事象を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-1-2-1］に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「胃腸障害」［36.3%（33/91 名）］で、次いで「感染症および寄生虫症」［24.2%（22/91 名）］、「神経系障害」［23.1%（21/91 名）］であった。最も発現割合が高かった有害事象（PT）は口内乾燥［13.2%（12/91 名）］で、次いで上咽頭炎［8.8%（8/91 名）］、抜歯［6.6%（6/91 名）］であった。

投与回数が増えることで発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 2.7.4-16　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class	System Organ Class (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (12.4)	4 (4.4)	15 (8.3)	10 (11.9)	3 (3.4)	13 (7.6)	6 (7.6)	6 (7.2)	12 (7.4)	6 (9.5)	2 (3.2)	8 (6.3)	25 (28.1)	14 (15.4)	39 (21.7)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	5 (5.5)	9 (5.0)
Cystitis	膀胱炎	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (4.8)	4 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (3.4)	8 (8.8)	11 (6.1)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	7 (7.9)	0 (0.0)	7 (3.9)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (3.8)	1 (1.2)	4 (2.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (9.0)	1 (1.1)	9 (5.0)
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (5.6)	0 (0.0)	5 (2.8)
Anaemia	貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Normocytic anaemia	正球性貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Splenomegaly	脾腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.1)	4 (2.3)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.6)	2 (2.2)	7 (3.9)
Dehydration	脱水	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)

表 2.7.4-16　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	System Organ Class (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)	6 (7.1)	6 (6.8)	12 (7.0)	3 (3.8)	3 (3.6)	6 (3.7)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	10 (11.2)	9 (9.9)	19 (10.6)
Anxiety	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Confusional state	錯乱状態	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Depression	うつ病	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	2 (2.2)	6 (3.3)
Hallucination	幻覚	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.6)	2 (2.2)	7 (3.9)
Hallucination, visual	幻視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Rapid eye movements sleep abnormal	レム睡眠異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (7.9)	5 (5.5)	12 (6.7)	8 (9.5)	4 (4.5)	12 (7.0)	5 (6.3)	6 (7.2)	11 (6.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	17 (19.1)	14 (15.4)	31 (17.2)
Dementia	認知症	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Movement disorder	運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.7)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Speech disorder	会話障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.2)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Freezing phenomenon	すくみ現象	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Parkinson's disease	パーキンソン病	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)	5 (6.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	3 (3.8)	2 (2.4)	5 (3.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (9.0)	4 (4.4)	12 (6.7)

表 2.7.4-16　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class / Preferred Term	System Organ Class (Japanese) / Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	2 (1.1)
Dry eye	ドライアイ	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	2 (1.1)
Vascular disorders	血管障害	4 (4.5)	4 (4.4)	8 (4.4)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)	10 (11.2)	6 (6.6)	16 (8.9)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
Hypertension	高血圧	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	6 (6.7)	5 (5.5)	11 (6.1)
Hypotension	低血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)
Asthma	喘息	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	2 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (7.9)	6 (6.6)	13 (7.2)	5 (6.0)	7 (8.0)	12 (7.0)	4 (5.1)	7 (8.4)	11 (6.8)	3 (4.8)	5 (7.9)	8 (6.3)	15 (16.9)	22 (24.2)	37 (20.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.7)
Diarrhoea	下痢	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.8)	4 (2.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	12 (13.2)	18 (10.0)
Dysphagia	嚥下障害	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	7 (7.9)	4 (4.4)	11 (6.1)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Volvulus	腸の軸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)

表 2.7.4-16　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class / Preferred Term	System Organ Class (Japanese) / Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)	4 (4.8)	3 (3.4)	7 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	6 (6.7)	5 (5.5)	11 (6.1)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (5.7)	6 (3.5)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (2.2)	10 (11.0)	12 (6.7)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (2.2)

表 2.7.4-16　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class	System Organ Class (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
Investigations	臨床検査	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (3.6)	5 (5.7)	8 (4.7)	7 (8.9)	5 (6.0)	12 (7.4)	8 (12.7)	6 (9.5)	14 (11.1)	12 (13.5)	12 (13.2)	24 (13.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	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)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Gamma-glutamyl transferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Weight decreased	体重減少	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)

表 2.7.4-16　いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class / Preferred Term	System Organ Class (Japanese) / Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (9.0)	2 (2.2)	10 (5.6)	6 (7.1)	3 (3.4)	9 (5.2)	1 (1.3)	5 (6.0)	6 (3.7)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	12 (13.5)	8 (8.8)	20 (11.1)
Fall	転倒	6 (6.7)	2 (2.2)	8 (4.4)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.5)	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	9 (10.1)	5 (5.5)	14 (7.8)
Head injury	頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Rib fracture	肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Contusion	挫傷	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.7)	1 (1.1)	7 (3.9)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	5 (5.5)	5 (2.8)	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.2)	5 (5.6)	8 (8.8)	13 (7.2)
Laparotomy	開腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.2)	3 (3.4)	6 (6.6)	9 (5.0)
Medical device battery replacement	医療機器バッテリー交換	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-3-2-1]

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4-17 に示す。すべての有害事象を［表 2.7.6.4-3］に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」［33.7%（31/92 名）］で、次いで「傷害、中毒および処置合併症」［28.3%（26/92 名）］であった。最も発現割合が高かった有害事象（PT）は COVID-19［14.1%（13/92 名）］で、次いで挫傷［13.0%（12/92 名）］、発熱［9.8%（9/92 名）］、口内乾燥及び嚥下障害［各 8.7%（8/92 名）］であった。

グループ A で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は挫傷［13.8%（8/58 名）］で、次いで COVID-19［12.1%（7/58 名）］、発熱［10.3%（6/58 名）］であった。

グループ B で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は COVID-19［17.6%（6/34 名）］で、次いで誤嚥性肺炎［14.7%（5/34 名）］、口内乾燥、嚥下障害、及び挫傷［各 11.8%（4/34 名）］であった。

グループ A とグループ B で発現割合に特筆すべき差がみられた有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：14.7%（5/34 名）］であった。

投与回数が増えることで発現割合が高くなる有害事象はなかった。

表 2.7.4-17　グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (6.9)	9 (26.5)	13 (14.1)	2 (4.2)	2 (8.0)	4 (5.5)	7 (14.6)	5 (23.8)	12 (17.4)	12 (20.7)	16 (47.1)	28 (30.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (5.4)
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	3 (6.3)	4 (19.0)	7 (10.1)	7 (12.1)	6 (17.6)	13 (14.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Anaemia	貧血	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.7)	3 (8.8)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	4 (11.8)	5 (5.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)
Malnutrition	栄養障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)
Hallucination	幻覚	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)
Parkinson's disease	パーキンソン病	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Cataract	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)

表 2.7.4-17　グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (13.8)	6 (17.6)	14 (15.2)	1 (2.1)	5 (20.0)	6 (8.2)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)
Dental caries	齲歯	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Diarrhoea	下痢	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Nausea	悪心	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Eczema	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (8.8)	4 (4.3)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)

表 2.7.4-17　グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (6.3)	2 (9.5)	5 (7.2)	10 (17.2)	5 (14.7)	15 (16.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Pyrexia	発熱	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	1 (4.8)	2 (2.9)	6 (10.3)	3 (8.8)	9 (9.8)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (4.8)	3 (4.3)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (4.8)	3 (4.3)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (10.3)	1 (2.9)	7 (7.6)	8 (16.7)	3 (12.0)	11 (15.1)	8 (16.7)	2 (9.5)	10 (14.5)	14 (24.1)	6 (17.6)	20 (21.7)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Fall	転倒	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Contusion	挫傷	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	3 (6.3)	2 (8.0)	5 (6.8)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	8 (13.8)	4 (11.8)	12 (13.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (6.9)	0 (0.0)	4 (4.3)
Heat illness	熱中症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Eye contusion	眼挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-2]

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた有害事象（PT）は、口内乾燥、嚥下障害、及びパーキンソン病であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた有害事象（PT）は、口内乾燥、嚥下障害、発熱、COVID-19、誤嚥性肺炎、パーキンソン病、及び口渇であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-1-2-1］。

2.7.4.2.1.1.2　副作用

2.7.4.2.1.1.2.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

副作用を表 2.7.4-18 に示す。

NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した副作用（PT）は口内乾燥［2.7%（2/74 名）］であった。プラセボ群で 2 名以上に発現した副作用はなかった。また、プラセボ群では口内乾燥の発現はなかった。

表 2.7.4-18　副作用（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		3 (8.3)	7 (9.5)	6 (8.1)	13 (8.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.8)	3 (4.1)	1 (1.4)	4 (2.7)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Headache	頭痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Speech disorder	会話障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Taste disorder	味覚障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	5 (6.8)	3 (4.1)	8 (5.4)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.1)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
Saliva altered	唾液変性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Muscle twitching	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Fatigue	疲労	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-1-1-2]

（2）国内 301 試験

副作用を表 2.7.4-20（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、嚥下障害［7.6%（7/92 名）］、口内乾燥［6.5%（6/92 名）］、及び口渇［2.2%（2/92 名）］であった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた副作用（PT）は口内乾燥であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-2-1-2］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた副作用（PT）は、口内乾燥及び嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-1-1-2］。

2.7.4.2.1.1.2.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の副作用を表 2.7.4-19 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、口内乾燥［11.0%（10/91 名）］及び嚥下障害［3.3%（3/91 名）］であった。

投与回数が増えることで発現割合が高くなる副作用はなかった。

表 2.7.4-19　副作用（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		7 (7.9)	6 (6.6)	13 (7.2)	4 (4.8)	8 (9.1)	12 (7.0)	2 (2.5)	6 (7.2)	8 (4.9)	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (4.0)	12 (13.5)	17 (18.7)	29 (16.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.6)	2 (2.2)	7 (3.9)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	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 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Speech disorder	会話障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
Taste disorder	味覚障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Eye disorders	眼障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (5.6)	3 (3.3)	8 (4.4)	2 (2.4)	7 (8.0)	9 (5.2)	1 (1.3)	6 (7.2)	7 (4.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	8 (9.0)	15 (16.5)	23 (12.8)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.5)	2 (2.2)	6 (3.3)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	10 (11.0)	16 (8.9)
Dysphagia	嚥下障害	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	6 (3.3)
Lip dry	口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Lip pain	口唇痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Parotid gland enlargement	耳下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Saliva altered	唾液変性	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)

表 2.7.4-19　副作用（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Muscle twitching	筋攣縮	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
Asthenia	無力症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injection site bruising	注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Investigations	臨床検査	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Amylase increased	アミラーゼ増加	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Contusion	挫傷	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-1-2-2］

（2）国内 301 試験

反復投与時の副作用を表 2.7.4-20 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、口内乾燥、嚥下障害［各 8.7%（8/92 名）］、及び口渇［3.3%（3/92 名）］であった。口内乾燥及び嚥下障害の発現割合はグループ A と比較してグループ B で高かった。

投与回数が増えることで発現割合が高くなる副作用はなかった。

表 2.7.4-20 副作用（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		7 (12.1)	8 (23.5)	15 (16.3)	1 (2.1)	3 (12.0)	4 (5.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Malnutrition	栄養障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Dysarthria	構語障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Dyslalia	構音障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Binocular eye movement disorder	両眼球運動障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	3 (4.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (10.3)	8 (23.5)	14 (15.2)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
Mastication disorder	咀嚼障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Muscle atrophy	筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.

MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

出典：［5.3.5.2-2 国内 301 試験 表 12-3］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた副作用（PT）は、口内乾燥及び嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-2-2-2］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた副作用（PT）は、口内乾燥、嚥下障害、及び口渇であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-1-1-2-2］。

2.7.4.2.1.1.3　重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

重症度が高度の有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 5.4%（4/74 名）、プラセボ群で 5.6%（2/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなかった。NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.3-1 CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-7-1-1］。

重症度が高度の副作用の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-7-1-2］。

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団での重症度が高度の有害事象の発現割合は 2.2%（2/92 名）［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：5.9%（2/34 名）］であった。2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-7-1-1］。

重症度が高度の副作用の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-7-2-1］。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-5-1-2-1-1、Table 2.2.2-5-2-2-1-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-5-1-1-1-1、Table 2.2.2-5-2-1-1-1］。

2.7.4.2.1.1.3.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

NT 201 100 U 群の反復投与全体での重症度が高度の有害事象の発現割合は 15.4%（14/91

名）であった。2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象（PT）は口内乾燥［2.2%（2/91 名）］であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した重症度が高度の副作用（PT）は口内乾燥［2.2%（2/91 名）］、歯肉炎及び嚥下障害［各 1.1%（1/91 名）］であった。

投与回数が増えることで重症度が高度の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-7-2-1-1～Table 1.2.2-7-2-1-5、Table 1.2.2-7-2-2-1～Table 1.2.2-7-2-2-5］。

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団の反復投与全体での重症度が高度の有害事象の発現割合は 8.7%（8/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：17.6%（6/34 名）］であった。2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象（PT）は誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった。

重症度が高度の副作用の発現はなかった。

投与回数が増えることで重症度が高度の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-7-1-1～Table 14.3.1.2-7-1-4、Table 14.3.1.2-7-2-1～Table 14.3.1.2-7-2-4］。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-5-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-5-1-2-1］。

2.7.4.2.1.1.4　発現時期別の有害事象

有害事象を発現時期別（投与後 1～7 日、投与後 8～14 日、投与後 15～28 日、投与後 29 日以降）に集計した。

2.7.4.2.1.1.4.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

発現時期別の有害事象の発現割合は、投与後 1～7 日では NT 201 100 U 群で 8.1%（6/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、投与後 8～14 日では NT 201 100 U 群で 5.4%（4/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）、投与後 15～28 日では NT 201 100 U 群で 6.8%（5/73 名）、プラセボ群で 5.6%（2/36 名）、投与後 29 日以降では NT 201 100 U 群で 27.4%（20/73 名）、プ

ラセボ群で 30.6%（11/36 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-9-1-1］。

発現時期別の副作用の発現割合は、投与後 1～7 日では NT 201 100 U 群で 4.1%（3/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、投与後 8～14 日では NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）、投与後 15～28 日では NT 201 100 U 群で 0.0%（0/73 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）、投与後 29 日以降では NT 201 100 U 群で 2.7%（2/73 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-9-1-2］。

発現時期別の有害事象及び副作用の発現割合に、NT 201 100 U 群とプラセボ群で大きな差はなかった。NT 201 100 U 群で投与初期（投与後 1～7 日）に多く発現した有害事象又は副作用はなかった。

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団での発現時期別の有害事象の発現割合は、投与後 1～7 日で 6.5%（6/92 名）、投与後 8～14 日で 7.6%（7/92 名）、投与後 15～28 日で 6.5%（6/92 名）、投与後 29 日以降で 26.1%（24/92 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 4.1.1-1-1］。

グループを併合した集団での発現時期別の副作用の発現割合は、投与後 1～7 日で 4.3%（4/92 名）、投与後 8～14 日で 4.3%（4/92 名）、投与後 15～28 日で 1.1%（1/92 名）、投与後 29 日以降で 6.5%（6/92 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 4.1.1-2-1］。

投与初期（投与後 1～7 日）に多く発現した有害事象又は副作用はなかった。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

2.7.4.2.1.1.4.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

NT 201 100 U 群の反復投与全体での発現時期別の有害事象の発現割合は、投与後 1～7 日で 11.0%（10/91 名）、投与後 8～14 日で 4.4%（4/91 名）、投与後 15～28 日で 5.6%（5/90 名）、投与後 29 日以降で 45.6%（41/90 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-9-2-1］。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での発現時期別の副作用の発現割合は、投与後 1～7 日で 3.3%（3/91 名）、投与後 8～14 日で 1.1%（1/91 名）、投与後 15～28 日で 0.0%（0/90 名）、投与後 29 日以降で 14.4%（13/90 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-9-2-2］。

投与初期（投与後 1～7 日）に多く発現した有害事象又は副作用はなかった。

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団の反復投与全体での発現時期別の有害事象の発現割合は、投与後 1～7 日で 6.5%（6/92 名）、投与後 8～14 日で 7.6%（7/92 名）、投与後 15～28 日で 6.5%

（6/92 名）、投与後 29 日以降で 62.0%（57/92 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析 Table 4.1.1-1-4］。

グループを併合した集団の反復投与全体での発現時期別の副作用の発現割合は、投与後 1～7 日で 4.3%（4/92 名）、投与後 8～14 日で 4.3%（4/92 名）、投与後 15～28 日で 1.1%（1/92 名）、投与後 29 日以降で 12.0%（11/92 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析 Table 4.1.1-2-4］。

投与初期（投与後 1～7 日）に多く発現した有害事象又は副作用はなかった。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

2.7.4.2.1.1.5　投与間隔別の有害事象

投与間隔のカテゴリーは 14 週間未満、14 週間以上 16 週間未満、16 週間以上 18 週間以下、18 週間超とした。1 回目から 2 回目の投与間隔カテゴリーを用いた 2 回目投与下の有害事象、2 回目から 3 回目の投与間隔カテゴリーを用いた 3 回目投与下の有害事象、3 回目から 4 回目の投与間隔カテゴリーを用いた 4 回目投与下の有害事象について集計した。また、各投与回の投与間隔が同じカテゴリーの被験者を対象に反復投与全体の有害事象について集計した。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、治験実施計画書では投与間隔を 16 ± 2 週間と規定していた。海外 3090 試験では、14 週間未満の被験者はいなかった。国内 301 試験では、投与間隔が 14 週間未満又は 18 週間超の被験者はいなかった。

（1）海外 3090 試験

NT 201 100 U 群での 2 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 30.4%（7/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 41.0%（25/61 名）、18 週間超で 25.0%（1/4 名）であった。3 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 45.8%（11/24 名）、16 週間以上 18 週間以下で 35.6%（21/59 名）であった。2 回目から 3 回目の投与間隔が 18 週間超の被験者はいなかった。4 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 43.5%（10/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 33.3%（13/39 名）、18 週間超で 0.0%（0/1 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-8-1-2-1～Table 1.2.2-8-1-2-3］。

NT 201 100 U 群での 2 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 4.3%（1/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 11.5%（7/61 名）、18 週間超で 0.0%（0/4 名）であった。3 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 4.2%（1/24 名）、16 週間以上 18 週間以下で 8.5%（5/59 名）であった。4 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 0.0%（0/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 5.1%（2/39 名）、18 週間超で 0.0%（0/1 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-8-2-2-1～Table 1.2.2-8-2-2-3］。

各投与回の投与間隔が同じカテゴリーの被験者を対象とした、NT 201 100 U 群の反復投

与全体での投与間隔別の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 66.7%（2/3 名）、16 週間以上 18 週間以下で 50.0%（11/22 名）であった。反復投与全体の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 0.0%（0/3 名）、16 週間以上 18 週間以下で 13.6%（3/22 名）であった。すべての投与回の投与間隔が 18 週間超の被験者はいなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-8-1-1、Table 1.2.2-8-2-1］。

投与回ごと及び反復投与全体で、投与間隔が 16 週間以上と 16 週間未満で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差はなく、また、投与間隔が 16 週間未満での PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき傾向はなかった。

（2）国内 301 試験

グループを併合した集団での 2 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 33.3%（8/24 名）［グループ A：35.7%（5/14 名）、グループ B：30.0%（3/10 名）］、16 週間以上 18 週間以下で 53.1%（26/49 名）［グループ A：50.0%（17/34 名）、グループ B：60.0%（9/15 名）］であった。3 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 48.4%（15/31 名）［グループ A：52.4%（11/21 名）、グループ B：40.0%（4/10 名）］、16 週間以上 18 週間以下で 63.2%（24/38 名）［グループ A：63.0%（17/27 名）、グループ B：63.6%（7/11 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-1-2、Table 14.3.1.2-8-1-3］。

グループを併合した集団での 2 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 4.2%（1/24 名）［グループ A：0.0%（0/14 名）、グループ B：10.0%（1/10 名）］、16 週間以上 18 週間以下で 6.1%（3/49 名）［グループ A：2.9%（1/34 名）、グループ B：13.3%（2/15 名）］であった。3 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 3.2%（1/31 名）［グループ A：4.8%（1/21 名）、グループ B：0.0%（0/10 名）］、16 週間以上 18 週間以下で 2.6%（1/38 名）［グループ A：3.7%（1/27 名）、グループ B：0.0%（0/11 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-2-2、Table 14.3.1.2-8-2-3］。

各投与回の投与間隔が同じカテゴリーの被験者を対象とした、反復投与全体での投与間隔別の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 70.0%（7/10 名）、16 週間以上 18 週間以下で 88.0%（22/25 名）であった。反復投与全体の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 0.0%（0/10 名）、16 週間以上 18 週間以下で 16.0%（4/25 名）であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-1-1、Table 14.3.1.2-8-2-1］。

投与回ごと及び反復投与全体で、投与間隔が 16 週間未満の場合に有害事象又は副作用の発現割合が高くなる傾向はなく、投与間隔が 16 週間未満での PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき傾向はなかった。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

2.7.4.2.1.2　死亡

（1）海外 3090 試験

死亡例の一覧を表 2.7.4-21 に示す。

有害事象により 5 名（NT 201 100 U 群：2 名、NT 201 75 U 群：3 名）が死亡した。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「関連なし」と判断された。

各被験者の詳細は［2.7.6.3.1 項］に示す。

表 2.7.4-21　死亡例の一覧（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Urinary tract infection / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Urinary tract infection 尿路感染	[redacted]-11-29 (361) / [redacted]-12-09 (371)	11	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 5[redacted] / Male / White	suspected coagulopathy / Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害 / Coagulopathy 凝血異常	[redacted]-01-01 (-) / [redacted]-04-12 (428)	103	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Sigma volvulus / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Volvulus 腸の軸捻転	[redacted]-02-28 (384) / [redacted]-04-12 (428)	45	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Sudden cardiac-respiratory arrest / Cardiac disorders 心臓障害 / Cardio-respiratory arrest 心肺停止	[redacted]-04-27 (391) / [redacted]-04-27 (391)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED

表 2.7.4-21　死亡例の一覧（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / 4[redacted] / Male / White	Motor agitation / Nervous system disorders 神経系障害 / Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	[redacted]-01-05 (394) / [redacted]-01-25 (414)	21	MODERATE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Delusions / Psychiatric disorders 精神障害 / Delusion 妄想	[redacted]-01-10 (399) / [redacted]-01-25 (414)	16	MODERATE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Dopamine dysregulation syndrome / Psychiatric disorders 精神障害 / Dopamine dysregulation syndrome ドーパミン調節障害症候群	[redacted]-01-10 (399) / [redacted]-01-25 (414)	16	MODERATE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Delusions / Psychiatric disorders 精神障害 / Delusion 妄想	[redacted]-01-25 (414) / [redacted]-01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Dopamine dysregulation syndrome / Psychiatric disorders 精神障害 / Dopamine dysregulation syndrome ドーパミン調節障害症候群	[redacted]-01-25 (414) / [redacted]-01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Consciousness disturbance / Nervous system disorders 神経系障害 / Altered state of consciousness 意識変容状態	[redacted]-01-25 (414) / [redacted]-01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Motor agitation / Nervous system disorders 神経系障害 / Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	[redacted]-01-25 (414) / [redacted]-01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Accute pulmonary embolism / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Pulmonary embolism 肺塞栓症	[redacted]-01-23 (411) / [redacted]-01-23 (411)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	FATAL	NOT RELATED

MedDRA Dictionary, Version 26.0
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Listing 1.2.3-2-2］

（2）国内 301 試験

死亡例の一覧を表 2.7.4-22 に示す。

有害事象により 3 名が死亡した。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「関連なし」と判断された。

各被験者の詳細は［2.7.6.3.2 項］に示す。

表 2.7.4-22　死亡例の一覧（国内 301 試験）（登録した被験者）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group A	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-12-02 / -03-23 / -07-05	原因不明の突然死 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 突然死 Sudden death	[redacted]-08-23 / -08-23	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	N	FATAL	NOT RELATED
Group B	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-07-11 / -10-31 / -	心臓死 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 心臓死 Cardiac death	[redacted]-11-15 / -11-15	1	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-12-27 / -04-18 / -08-05	多臓器不全 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	[redacted]-02-12 / -09-16	217	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE REDUCED	Y	FATAL	NOT RELATED

MedDRA Dictionary, Version 26.0
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-9]

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた死亡に至った有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-4-2-1-1、Table 2.2.2-4-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた死亡に至った有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-4-1-1-1、Table 2.2.2-4-1-2-1］。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

重篤な有害事象を表 2.7.4-23 に、重篤な副作用を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-2-1-2］に示す。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-2 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 12.2%（9/74 名）、NT 201 75 U 群で 9.5%（7/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）であり、投与群間で大きな差はなかった。いずれの群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-23　重篤な有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		3 (8.3)	7 (9.5)	9 (12.2)	16 (10.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pyuria	膿尿	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Hallucination	幻覚	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (4.1)	5 (3.4)
Dementia	認知症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Drop attacks	転倒発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Freezing phenomenon	すくみ現象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)

表 2.7.4-23　重篤な有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	回転性めまい	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Cardiac failure	心不全	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Asthma	喘息	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Lower respiratory tract inflammation	下気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Subileus	亜イレウス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	水腎症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Angiogram	血管造影	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.4-23　重篤な有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (2.0)
Fall	転倒	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.7)
Stent placement	ステント留置	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Medical device change	医療機器変更	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Medical device battery replacement	医療機器バッテリー交換	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Product issues	製品の問題	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-2-1-1］

（2）国内 301 試験

重篤な有害事象を表 2.7.4-25（1st Injection Period）に、重篤な副作用を［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-2-2］に示す。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-4 に示す。

グループを併合した集団での重篤な有害事象の発現割合は 12.0%（11/92 名）［グループ A：10.3%（6/58 名）、グループ B：14.7%（5/34 名）］であった。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT）は、肺炎、パーキンソン病、及び嚥下障害［各 2.2%（2/92 名）］であった。

グループを併合した集団で発現した重篤な副作用（PT）は、嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった。

グループ A とグループ B で重篤な有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重篤な有害事象（PT）はパーキンソン病であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-2-2-1-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重篤な有害事象（PT）は、パーキンソン病及び嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-2-1-1-1］。

2.7.4.2.1.3.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の重篤な有害事象を表 2.7.4-24 に、重篤な副作用を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-2-2-2］に示す。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-3 に示す。

反復投与全体の重篤な有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 20.9%（19/91 名）、NT 201 75 U 群で 23.6%（21/89 名）であった。

反復投与全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT）は、NT 201 100 U 群では、パーキンソン病［3.3%（3/91 名）］、皮膚潰瘍、尿道狭窄、及び医療機器バッテリー交換［各 2.2%（2/91 名）］、NT 201 75 U 群では、パーキンソン病［6.7%（6/89 名）］、尿路感染、腸の軸捻転、及び開腹［各 2.2%（2/89 名）］であった。

反復投与全体で発現した重篤な副作用（PT）は、NT 201 100 U 群では嚥下障害［1.1%（1/91 名）］、NT 201 75 U 群では会話障害［1.1%（1/89 名）］であった。

投与回数が増えることで重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-24 重篤な有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		8 (9.0)	10 (11.0)	18 (10.0)	9 (10.7)	5 (5.7)	14 (8.1)	7 (8.9)	8 (9.6)	15 (9.3)	3 (4.8)	4 (6.3)	7 (5.6)	21 (23.6)	19 (20.9)	40 (22.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	5 (5.6)	2 (2.2)	7 (3.9)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Pneumonia	肺炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Coagulopathy	凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Delusion	妄想	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Depression	うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Hallucination	幻覚	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Dopamine dysregulation syndrome	ドーパミン調節障害症候群	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)

表 2.7.4-24　重篤な有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)	5 (6.0)	1 (1.1)	6 (3.5)	4 (5.1)	2 (2.4)	6 (3.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	9 (10.1)	8 (8.8)	17 (9.4)
Akinesia	無動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Altered state of consciousness	意識変容状態	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Dementia	認知症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Drop attacks	転倒発作	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Movement disorder	運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Presyncope	失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Speech disorder	会話障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Freezing phenomenon	すくみ現象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Parkinson's disease	パーキンソン病	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (3.8)	1 (1.2)	4 (2.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	6 (6.7)	3 (3.3)	9 (5.0)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Bradycardia	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4-24　重篤な有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Asthma	喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Lower respiratory tract inflammation	下気道の炎症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (1.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	4 (4.5)	5 (5.5)	9 (5.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Giant cell epulis	巨細胞歯肉腫	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Megacolon	巨大結腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Volvulus	腸の軸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Subileus	亜イレウス	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Faecal vomiting	吐糞症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4-24　重篤な有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Oesophageal food impaction	食道食物嵌入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Back pain	背部痛	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Extravasation of urine	尿浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Hydronephrosis	水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4-24　重篤な有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Investigations	臨床検査	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Angiogram	血管造影	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)	3 (3.6)	1 (1.1)	4 (2.3)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.6)	4 (4.4)	9 (5.0)
Fall	転倒	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Head injury	頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Hip fracture	股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Rib fracture	肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Chest injury	胸部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Spinal column injury	脊柱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)	1 (1.3)	4 (4.8)	5 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	7 (7.7)	10 (5.6)
Angioplasty	血管形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Appendicectomy	虫垂切除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Laparotomy	開腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Nephrectomy	腎摘除	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Renal stone removal	腎結石除去	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Stent placement	ステント留置	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Ureteral stent insertion	尿管ステント挿入	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)

表 2.7.4-24　重篤な有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Enterostomy	腸瘻造設	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Medical device change	医療機器変更	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Medical device battery replacement	医療機器バッテリー交換	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
Ureter dilation procedure	尿管拡張術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-2-2-1］

（2）国内 301 試験

反復投与時の重篤な有害事象を表 2.7.4-25 に、重篤な副作用を［5.3.5.2-2　国内 301 試験 Table 14.3.1.2-2-2］に示す。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-4 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）［グループ A：19.0%（11/58 名）、グループ B：29.4%（10/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［3.3%（3/92 名）］、肺炎、COVID-19、パーキンソン病、及び嚥下障害［各 2.2%（2/92 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した重篤な副作用（PT）は、嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった。

投与回数が増えることで重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

グループ A とグループ B で重篤な有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

表 2.7.4-25　重篤な有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	4 (8.3)	3 (12.0)	7 (9.6)	2 (4.2)	3 (14.3)	5 (7.2)	11 (19.0)	10 (29.4)	21 (22.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (2.9)	1 (1.7)	7 (20.6)	8 (8.7)
Bacteraemia	菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Sciatica	坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Parkinson's disease	パーキンソン病	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cataract	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac failure acute	急性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumothorax	気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

表 2.7.4-25　重篤な有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Enterocolitis	腸炎	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Rotator cuff tear arthropathy	肩腱板断裂関節症	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Sudden death	突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac death	心臓死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Gastrostomy	胃瘻造設術	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-10］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重篤な有害事象（PT）はパーキンソン病であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-2-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重篤な有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎、COVID-19、パーキンソン病、及び嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-2-1-2-1］。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

治験中止に至った有害事象を表 2.7.4-26 に、治験中止に至った副作用を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-4-1-2］に示す。

治験中止に至った有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなかった。

治験中止に至った副作用の発現はなかった。

表 2.7.4-26　治験中止に至った有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		1 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-4-1-1]

（2）国内 301 試験

治験中止に至った有害事象を表 2.7.4-28（1st Injection Period）に、治験中止に至った副作用を［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-4-2］に示す。

グループを併合した集団での治験中止に至った有害事象の発現割合は 7.6%（7/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：14.7%（5/34 名）］であった。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は、嚥下障害［5.4%（5/92 名）］であった。

グループを併合した集団で発現した治験中止に至った副作用（PT）は、嚥下障害［5.4%（5/92 名）］、誤嚥性肺炎、及び口内乾燥［各 1.1%（1/92 名）］であった。

治験中止に至った有害事象の発現割合は、グループ A と比較してグループ B で高かったが、PT 別の有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた治験中止に至った有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-3-2-1-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた治験中止に至った有害事

象（PT）は嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-3-1-1-1］。

2.7.4.2.1.4.1.2　　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の治験中止に至った有害事象を表 2.7.4-27 に、治験中止に至った副作用を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-4-2-2］に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.9%（9/91 名）で、2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は口内乾燥［4.4%（4/91 名）］であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した治験中止に至った副作用（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/91 名）］及び嚥下障害［1.1%（1/91 名）］であった。

投与回数が増えることで治験中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-27　治験中止に至った有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)	2 (2.4)	4 (4.5)	6 (3.5)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (2.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)	6 (6.7)	9 (9.9)	15 (8.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Pneumonia	肺炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Coagulopathy	凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Delusion	妄想	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Dopamine dysregulation syndrome	ドーパミン調節障害症候群	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Altered state of consciousness	意識変容状態	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Dementia	認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	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 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

表 2.7.4-27　治験中止に至った有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.2)	4 (4.5)	5 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	7 (7.7)	8 (4.4)
Dental caries	齲歯	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (2.2)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Mobility decreased	運動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Fall	転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-4-2-1]

（2）国内 301 試験

反復投与時の治験中止に至った有害事象を表 2.7.4-28 に、治験中止に至った副作用を［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-4-2］に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%（9/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：20.6%（7/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：11.8%（4/34 名）］及び誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：5.9%（2/34 名）］であり、いずれもグループ B で多く発現した。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した治験中止に至った副作用（PT）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：11.8%（4/34 名）］、誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］、及び口内乾燥［1.1%（1/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

治験中止に至った有害事象は 1 回目投与下で多く発現した。

表 2.7.4-28　治験中止に至った有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	7 (20.6)	9 (9.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	2 (3.4)	3 (8.8)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-12]

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた治験中止に至った有害事象（PT）は、口内乾燥であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-3-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた治験中止に至った有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎及び嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-3-1-2-1］。

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の減量に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-29 に、治験薬の減量に至った副作用を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-5-1-2］に示す。

NT 201 100 U 群で発現した治験薬の減量に至った有害事象（PT）は口内乾燥［1.4%（1/74 名）］で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.7.4-29　治験薬の減量に至った有害事象（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-5-1-1］

（2）国内 301 試験

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-31（1st Injection Period）に、治験薬の減量に至った副作用を［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-5-2］に示す。

グループを併合した集団での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は3.3%(3/92 名)［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象(PT)は、口内乾燥［2.2%（2/92 名)］であった。

グループを併合した集団で発現した治験薬の減量に至った副作用（PT）は、口内乾燥［2.2%（2/92 名)］及び口渇［1.1%（1/92 名)］であった。

グループ A とグループ B で治験薬の減量に至った有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-30 に、治験薬の減量に至った副作用を［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-5-2-2］に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 4.4%（4/91 名）で、2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（PT）は、口内乾燥［2.2%（2/91 名)］であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した治験薬の減量に至った副作用（PT）は、口内乾燥［2.2%（2/91 名)］及び耳下腺腫大［1.1%（1/91 名)］であった。

投与回数が増えることで治験薬の減量に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-30　治験薬の減量に至った有害事象（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
Parotid gland enlargement	耳下腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-5-2-1］

（2）国内 301 試験

反復投与時の治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-31 に、治験薬の減量に至った副作用を［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-5-2］に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 4.3%（4/92 名）［グループ A : 3.4%（2/58 名）、グループ B : 5.9%（2/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/92 名）］［グループ A : 3.4%（2/58 名）、グループ B : 2.9%（1/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した治験薬の減量に至った副作用（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/92 名）］及び口渇［1.1%（1/92 名）］であった。

投与回数が増えることで治験薬の減量に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

グループ A とグループ B で治験薬の減量に至った有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

表 2.7.4-31　治験薬の減量に至った有害事象（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Dry mouth	口内乾燥	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Thirst	口渇	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-13］

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は「遠隔筋への影響」、「過敏症反応」、「口内乾燥」、「歯の健康障害」、「唾液腺の萎縮」、「痙攣発作」、「転倒」、「注射部位反応」に関連する有害事象とした。

「遠隔筋への影響」の定義に含まれる口内乾燥、誤嚥、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎は、投与部位である唾液腺以外への毒素の拡散によって発現した可能性が低いため、「遠隔筋への影響」の定義から口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎（いずれも PT）を除いた解析も本承認申請後に実施した。また、本承認申請後に「嚥下障害」及び「誤嚥性肺炎」も特に注目すべき有害事象に追加した。特に注目すべき有害事象の定義は表 2.7.4.7-1 に示す。

海外 3090 試験については、ICDB に基づいた本承認申請用解析と総括報告書解析で、特に注目すべき有害事象「遠隔筋への影響」の定義に含まれる PT「口内乾燥」の取り扱いが以下のとおり異なる。総括報告書に記載の解析結果は、［2.7.6.1 項］に記載した。

- 口内乾燥の取り扱い

  総括報告書解析では、重症度高度、重篤、又は不可逆性事象の口内乾燥（PT）のみに限定した。本承認申請用解析では、流涎での発現傾向を既存適応である上肢痙縮及び下肢痙縮での発現傾向と比較することも考慮し、発現したすべての口内乾燥（PT）を含めた。

2.7.4.2.1.5.1.1　遠隔筋への影響

表 2.7.4.7-1 に示した遠隔筋への影響の定義から、口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎（いずれも PT）を除いた結果は、2.7.4.2.1.5.1.9 項に記載した。

2.7.4.2.1.5.1.1.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-32 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-33 に示す。

遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 8.1%（6/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で高かった。プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で多くみられた遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、投与部位での NT 201 の直接的な薬理作用である口内乾燥は除く）は、発声障害［NT 201 100 U 群：2.7%（2/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］であった。

NT 201 100 U 群では遠隔筋への影響に関連する副作用（PT、口内乾燥を除く）の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-1-1-2］。

NT 201 100 U 群で発現した遠隔筋への影響に関連する重症度が高度の有害事象（PT）は、構語障害及び発声障害［各 1.4%（1/74 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-16-1-1-1］。

遠隔筋への影響に関連する重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-32　遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	0 (0.0)	8 (10.8)	6 (8.1)	14 (9.5)
副作用	0 (0.0)	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-1-1-1、Table 1.2.2-14-1-1-2、Table 1.2.2-15-1-1-1、Table 1.2.2-16-1-1-1、Table 1.2.2-17-1-1-1］

表 2.7.4-33　遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term		Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		0 (0.0)	8 (10.8)	6 (8.1)	14 (9.5)
Distant or local toxin spread	遠隔筋への影響				
Bradycardia	徐脈	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	4 (5.4)	3 (4.1)	7 (4.7)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (2.0)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Speech disorder	会話障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-1-1-1］

（2）国内 301 試験

遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-36（1st Injection Period）に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-37（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 16.3%（15/92 名）［グループ A：13.8%（8/58 名）、グループ B：20.6%（7/34 名）］であり、グループ B でやや高かった。グループを併合した集団で 2 名以上に発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［7.6%（7/92 名）］及び誤嚥性肺炎［3.3%（3/92 名）］であった。誤嚥性肺炎はグループ B で多く発現した。

グループを併合した集団で発現した遠隔筋への影響に関連する副作用（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［7.6%（7/92 名）］、構語障害、眼瞼下垂、及び誤嚥性肺炎、［各 1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-1-2］。

グループを併合した集団で発現した遠隔筋への影響に関連する重篤な有害事象（PT）は、嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-14-1-1］。

グループを併合した集団で発現した遠隔筋への影響に関連する治験中止に至った有害事象（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［5.4%（5/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-16-1-1］。

遠隔筋への影響に関連する重症度が高度の有害事象の発現はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、慢性流涎で 9.5%（14/148 名）、上肢痙縮で 2.7%（13/475 名）、下肢痙縮で 4.2%（6/144 名）であり、慢性流涎でやや高かった。上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-1-2-1-1］。

2）国内試験

遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、慢性流涎で 16.3%（15/92 名）、上肢痙縮で 4.5%（3/67 名）、下肢痙縮で 4.8%（5/104 名）であり、慢性流涎で高かった。上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害及び誤嚥性肺炎であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-1-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.1.2　　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-34 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-35 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 20.9%（19/91 名）で、最も発現割合が高かった遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は嚥下障害［4.4%（4/91 名）］であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する副作用（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［3.3%（3/91 名）］及び便秘［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-1-2-2］。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する重篤な有害事象

（PT）は、徐脈、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎［各 1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-15-1-2-1］。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する重症度が高度の有害事象（PT、口内乾燥を除く）は、構語障害、嚥下障害、発声障害、及び誤嚥性肺炎［各 1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-16-1-2-1］。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する治験中止に至った有害事象（PT、口内乾燥を除く）は嚥下障害［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-17-1-2-1］。

投与回数が増えることで遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-34　遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	9 (10.1)	6 (6.6)	15 (8.3)	5 (6.0)	7 (8.0)	12 (7.0)	4 (5.1)	8 (9.6)	12 (7.4)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)	16 (18.0)	19 (20.9)	35 (19.4)
副作用	6 (6.7)	2 (2.2)	8 (4.4)	2 (2.4)	6 (6.8)	8 (4.7)	1 (1.3)	6 (7.2)	7 (4.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	9 (10.1)	14 (15.4)	23 (12.8)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.4)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	6 (6.6)	7 (3.9)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.5)	5 (2.8)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-1-2-1、Table 1.2.2-14-1-2-2、Table 1.2.2-15-1-2-1、Table 1.2.2-16-1-2-1、Table 1.2.2-17-1-2-1］

表 2.7.4-35　遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI		1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		9 (10.1)	6 (6.6)	15 (8.3)	5 (6.0)	7 (8.0)	12 (7.0)	4 (5.1)	8 (9.6)	12 (7.4)	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)	16 (18.0)	19 (20.9)	35 (19.4)
Distant or local toxin spread	遠隔筋への影響															
Bradycardia	徐脈	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.8)	4 (2.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	12 (13.2)	18 (10.0)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	7 (7.9)	4 (4.4)	11 (6.1)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	2 (1.1)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Speech disorder	会話障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.2)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Vision blurred	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.

MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-1-2-1]

（2）国内 301 試験

反復投与時の遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-36 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-37 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）［グループ A：13.8%（8/58 名）、グループ B：38.2%（13/34 名）］であり、グループ B で高かった。

グループを併合した集団の反復投与全体で最も発現割合が高かった遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は嚥下障害［8.7%（8/92 名）］で、次いで誤嚥性肺炎［5.4%（5/92 名）］であった。誤嚥性肺炎はグループ B で多く発現した。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する副作用（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［8.7%（8/92 名）］、構語障害、眼瞼下垂、及び誤嚥性肺炎［各 1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-1-2］。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する重篤な有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［3.3%（3/92 名）］及び嚥下障害［2.2%（2/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-14-1-1］。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する重症度が高度の有害事象（PT）は誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-15-1-1］。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した遠隔筋への影響に関連する治験中止に至った有害事象（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］及び誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-16-1-1］。

投与回数が増えることで遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-36　遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	8 (13.8)	7 (20.6)	15 (16.3)	1 (2.1)	5 (20.0)	6 (8.2)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	8 (13.8)	13 (38.2)	21 (22.8)
副作用	7 (12.1)	6 (17.6)	13 (14.1)	0 (0.0)	3 (12.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)	9 (26.5)	16 (17.4)
重篤な有害事象	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (3.4)	3 (8.8)	5 (5.4)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
治験中止に至った有害事象	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	6 (17.6)	8 (8.7)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-1-1、Table 14.3.1.2-13-1-2、Table 14.3.1.2-14-1-1、Table 14.3.1.2-15-1-1、Table 14.3.1.2-16-1-1］

表 2.7.4-37　遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT 別）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	AESI (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		8 (13.8)	7 (20.6)	15 (16.3)	1 (2.1)	5 (20.0)	6 (8.2)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	8 (13.8)	13 (38.2)	21 (22.8)
Distant or local toxin spread	遠隔筋への影響												
Aspiration	誤嚥	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Dysarthria	構語障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (5.4)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-1-1］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、慢性流涎で19.4%（35/180 名）、上肢痙縮で 6.7%（19/283 名）、下肢痙縮で 7.6%（11/144 名）、上肢痙縮及び下肢痙縮で 12.3%（19/155 名）であり、慢性流涎で高かった。上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-1-2-2-1］。

2）国内試験

反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、慢性流涎で22.8%（21/92 名）、上肢痙縮で 8.3%（9/108 名）、下肢痙縮で 7.5%（16/212 名）であり、慢性流涎で高かった。上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害及び誤嚥性肺炎であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-1-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.2　過敏症反応

2.7.4.2.1.5.1.2.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

過敏症反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-38 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-39 に示す。

過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に差はなかった。NT 201 100 U 群では、過敏症反応に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-38　過敏症反応に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	1 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
副作用	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-2-1-1、Table 1.2.2-14-2-1-2、Table 1.2.2-15-2-1-1、Table 1.2.2-16-2-1-1、Table 1.2.2-17-2-1-1］

表 2.7.4-39　過敏症反応に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term		Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		1 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Hypersensitivity	過敏症反応				
Circulatory collapse	循環虚脱	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Rash	発疹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-2-1-1]

（2）国内 301 試験

過敏症反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-42（1st Injection Period）に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-43（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団での過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は 1.1%（1/92 名）［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

過敏症反応に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた過敏症反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-2-2-1-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた過敏症反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-2-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.2.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の過敏症反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-40 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-41 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。

過敏症反応に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで過敏症反応に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-40　過敏症反応に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-2-2-1、Table 1.2.2-14-2-2-2、Table 1.2.2-15-2-2-1、Table 1.2.2-16-2-2-1、Table 1.2.2-17-2-2-1]

表 2.7.4-41　過敏症反応に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI		1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)
Hypersensitivity	過敏症反応															
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-2-2-1]

（2）国内 301 試験

反復投与時の過敏症反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-42 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-43 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は 6.5%（6/92 名）［グループ A : 5.2%（3/58 名）、グループ B : 8.8%（3/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した過敏症反応に関連する有害事象（PT）は、湿疹及び過敏症［各 2.2%（2/92 名）］であった。

過敏症反応に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで過敏症反応に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-42　過敏症反応に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	3 (8.8)	6 (6.5)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-2-1、Table 14.3.1.2-13-2-2、Table 14.3.1.2-14-2-1、Table 14.3.1.2-15-2-1、Table 14.3.1.2-16-2-1］

表 2.7.4-43　過敏症反応に関連する有害事象（PT 別）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	AESI (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	3 (8.8)	6 (6.5)
Hypersensitivity	過敏症反応												
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Eczema	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-2-1］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた過敏症反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-2-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた過敏症反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-2-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.3　口内乾燥

2.7.4.2.1.5.1.3.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

口内乾燥に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-44 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-45 に示す。

口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 4.1%（3/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で高かった。口内乾燥に関連する有害事象（PT）は口内乾燥のみであった。

NT 201 100 U 群の口内乾燥に関連する副作用の発現割合は 2.7%（2/74 名）であった。

口内乾燥に関連する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-44　口内乾燥に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	0 (0.0)	4 (5.4)	3 (4.1)	7 (4.7)
副作用	0 (0.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	6 (4.1)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-5-1-1、Table 1.2.2-14-5-1-2、Table 1.2.2-15-5-1-1、Table 1.2.2-16-5-1-1、Table 1.2.2-17-5-1-1］

表 2.7.4-45　口内乾燥に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term		Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		0 (0.0)	4 (5.4)	3 (4.1)	7 (4.7)
Dry mouth	口内乾燥				
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	4 (5.4)	3 (4.1)	7 (4.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-5-1-1]

（2）国内 301 試験

口内乾燥に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-48（1st Injection Period）に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-49（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団での口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は 8.7%（8/92 名）［グループ A：6.9%（4/58 名）、グループ B：11.8%（4/34 名）］であった。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した口内乾燥に関連する有害事象（PT）は、口内乾燥［6.5%（6/92 名）］及び口渇［2.2%（2/92 名）］であった。

グループを併合した集団で発現した口内乾燥に関連する副作用（PT）は、口内乾燥［6.5%（6/92 名）］及び口渇［2.2%（2/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-5-2］。

グループを併合した集団で発現した口内乾燥に関連する治験中止に至った有害事象（PT）は口内乾燥［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-16-5-1］。

口内乾燥に関連する重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

口内乾燥に関連する有害事象は、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多く発現した［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-5-2-1-1］。

2）国内試験

口内乾燥に関連する有害事象は、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多く発現した［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-5-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.3.2 反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の口内乾燥に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-46 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-47 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は 13.2%（12/91 名）で、口内乾燥に関連する有害事象（PT）は口内乾燥のみであった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での口内乾燥に関連する副作用の発現割合は 11.0%（10/91 名）、口内乾燥に関連する重症度が高度の有害事象の発現割合は 2.2%（2/91 名）、口内乾燥に関連する治験中止に至った有害事象の発現割合は 4.4%（4/91 名）であった。口内乾燥に関連する重篤な有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで口内乾燥に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-46　口内乾燥に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.8)	4 (2.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	12 (13.2)	18 (10.0)
副作用	4 (4.5)	2 (2.2)	6 (3.3)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	10 (11.0)	16 (8.9)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (2.2)

出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-5-2-1、Table 1.2.2-14-5-2-2、Table 1.2.2-15-5-2-1、Table 1.2.2-16-5-2-1、Table 1.2.2-17-5-2-1]

表 2.7.4-47　口内乾燥に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total	4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.8)	4 (2.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	12 (13.2)	18 (10.0)
Dry mouth　口内乾燥															
Dry mouth　口内乾燥	4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	2 (2.4)	5 (5.7)	7 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.8)	4 (2.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (3.2)	6 (6.7)	12 (13.2)	18 (10.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-5-2-1]

（2）国内 301 試験

反復投与時の口内乾燥に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-48 に、PT 別の有害事象を表 2.7.4-49 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は 14.1%（13/92 名）［グループ A：12.1%（7/58 名）、グループ B：17.6%（6/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した口内乾燥に関連する有害事象（PT）は、口内乾燥［8.7%（8/92 名）］及び口渇［5.4%（5/92 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した口内乾燥に関連する副作用（PT）は、口内乾燥［8.7%（8/92 名）］及び口渇［3.3%（3/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-5-2］。

グループを併合した集団の反復投与全体で発現した口内乾燥に関連する治験中止に至った有害事象（PT）は口内乾燥［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-16-5-1］。

口内乾燥に関連する重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで口内乾燥に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-48　口内乾燥に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	7 (12.1)	6 (17.6)	13 (14.1)
副作用	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (8.6)	6 (17.6)	11 (12.0)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-5-1、Table 14.3.1.2-13-5-2、Table 14.3.1.2-14-5-1、Table 14.3.1.2-15-5-1、Table 14.3.1.2-16-5-1］

表 2.7.4-49　口内乾燥に関連する有害事象（PT 別）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	AESI (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	7 (12.1)	6 (17.6)	13 (14.1)
Dry mouth	口内乾燥												
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-5-1］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

口内乾燥に関連する有害事象は、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多く発現した［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-5-2-2-1］。

2）国内試験

口内乾燥に関連する有害事象は、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多く発現した［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-5-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.4　歯の健康障害

2.7.4.2.1.5.1.4.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

歯の健康障害に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-50 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-51 に示す。

歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 6.8%（5/74 名）、プラセボ群で 5.6%（2/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に差はなかった。プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で発現割合が高かった歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は抜歯［NT 201 100 U 群：5.4%（4/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］であった。

歯の健康障害に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-50　歯の健康障害に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	2 (5.6)	0 (0.0)	5 (6.8)	5 (3.4)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-6-1-1、Table 1.2.2-14-6-1-2、Table 1.2.2-15-6-1-1、Table 1.2.2-16-6-1-1、Table 1.2.2-17-6-1-1］

表 2.7.4-51　歯の健康障害に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term		Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		2 (5.6)	0 (0.0)	5 (6.8)	5 (3.4)
Impaired dental health	歯の健康障害				
Dental caries	齲歯	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth loss	歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Endodontic procedure	歯内療法	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (2.7)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-6-1-1]

（2）国内 301 試験

歯の健康障害に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-54（1st Injection Period）に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-55（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団での歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合は 2.2%（2/92 名）［グループ A：1.7%（1/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は齲歯［2.2%（2/92 名）］であった。

歯の健康障害に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

歯の健康障害に関連する有害事象は、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多く発現した。慢性流涎で多くみられた歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は抜歯であったが、副作用の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-6-2-1-1、Table 2.2.2-6-6-2-1-2］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた歯の健康障害に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-6-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.4.2　　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の歯の健康障害に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-52 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-53 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合は 12.1%（11/91 名）で、2 名以上に発現した歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は抜歯［6.6%（6/91 名）］であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した歯の健康障害に関連する副作用（PT）は歯肉炎［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-6-2-2］。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した歯の健康障害に関連する重症度が高度の有害事象（PT）は歯肉炎［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-16-6-2-1］。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した歯の健康障害に関連する治験中止に至った有害事象（PT）は齲歯［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-17-6-2-1］。

NT 201 100 U 群では歯の健康障害に関連する重篤な有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-52　歯の健康障害に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	2 (2.2)	7 (7.7)	9 (5.0)	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.5)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (4.0)	7 (7.9)	11 (12.1)	18 (10.0)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
重篤な有害事象	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-6-2-1、Table 1.2.2-14-6-2-2、Table 1.2.2-15-6-2-1、Table 1.2.2-16-6-2-1、Table 1.2.2-17-6-2-1］

表 2.7.4-53　歯の健康障害に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI		1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		2 (2.2)	7 (7.7)	9 (5.0)	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.5)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (4.0)	7 (7.9)	11 (12.1)	18 (10.0)
Impaired dental health	歯の健康障害															
Dental caries	齲歯	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	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 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Giant cell epulis	巨細胞歯肉腫	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Periodontal disease	歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Tooth loss	歯の脱落	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Endodontic procedure	歯内療法	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Poor dental condition	歯状態不良	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Apical granuloma	根尖肉芽腫	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 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	4 (4.4)	4 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (3.2)	3 (3.4)	6 (6.6)	9 (5.0)
Dental implantation	歯科インプラント埋込み	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Tooth restoration	歯の修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-6-2-1］

（2）国内 301 試験

反復投与時の歯の健康障害に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-54 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-55 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合は 3.3%（3/92 名）［グループ A：1.7%（1/58 名）、グループ B：5.9%（2/34 名）］であった。

グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は齲歯［2.2%（2/92 名）］であった。

歯の健康障害に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-54　歯の健康障害に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-6-1、Table 14.3.1.2-13-6-2、Table 14.3.1.2-14-6-1、Table 14.3.1.2-15-6-1、Table 14.3.1.2-16-6-1］

表 2.7.4-55　歯の健康障害に関連する有害事象（PT 別）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	AESI (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Impaired dental health	歯の健康障害												
Dental caries	齲歯	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-6-1］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

歯の健康障害に関連する有害事象は、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多く発現した。慢性流涎で多くみられた歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は抜歯であったが、副作用の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-6-2-2-1、Table 2.2.2-6-6-2-2-2］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた歯の健康障害に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-6-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.5　唾液腺の萎縮

2.7.4.2.1.5.1.5.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-8-1-1］。

（2）国内 301 試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-8-1］。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-8-2-1-1］。

2）国内試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-8-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.5.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-8-2-1］。

（2）国内 301 試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table

14.3.1.2-13-8-1］。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析 Table 2.2.2-6-8-2-2-1］。

2）国内試験

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析 Table 2.2.2-6-8-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.6　痙攣発作

2.7.4.2.1.5.1.6.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

痙攣発作に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-56 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-57 に示す。

痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に差はなかった。

NT 201 100 U 群で発現した痙攣発作に関連する重篤な有害事象（PT）は転倒発作［1.4%（1/74 名）］であった。

痙攣発作に関連する副作用、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-56　痙攣発作に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-3-1-1、Table 1.2.2-14-3-1-2、Table 1.2.2-15-3-1-1、Table 1.2.2-16-3-1-1、Table 1.2.2-17-3-1-1］

表 2.7.4-57　痙攣発作に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term		Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Convulsions	痙攣発作				
Drop attacks	転倒発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-3-1-1]

（2）国内 301 試験

痙攣発作に関連する有害事象の発現はなかった[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-3-1]。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた痙攣発作に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-3-2-1-1］。

2）国内試験

慢性流涎では痙攣発作に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-3-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.6.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の痙攣発作に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-58 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-59 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。

NT 201 100 U 群で発現した痙攣発作に関連する重篤な有害事象（PT）は転倒発作［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-15-3-2-1］。

痙攣発作に関連する副作用、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで痙攣発作に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-58　痙攣発作に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-3-2-1、Table 1.2.2-14-3-2-2、Table 1.2.2-15-3-2-1、Table 1.2.2-16-3-2-1、Table 1.2.2-17-3-2-1]

表 2.7.4-59　痙攣発作に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI		1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Convulsions	痙攣発作															
Drop attacks	転倒発作	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-3-2-1]

（2）国内 301 試験

痙攣発作に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-3-1］。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた痙攣発作に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-3-2-2-1］。

2）国内試験

慢性流涎では痙攣発作に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-3-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.7　転倒

2.7.4.2.1.5.1.7.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

転倒に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-60 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-61 に示す。

有害事象（PT：転倒）の発現割合は、NT 201 100 U 群で 2.7%（2/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に差はなかった。

NT 201 100 U 群での重症度が高度の有害事象（PT：転倒）の発現割合は 1.4%（1/74 名）であった。

NT 201 100 U 群では副作用、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-60　転倒に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	1 (2.8)	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)
副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-4-1-1、Table 1.2.2-14-4-1-2、Table 1.2.2-15-4-1-1、Table 1.2.2-16-4-1-1、Table 1.2.2-17-4-1-1］

表 2.7.4-61　転倒に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total	1 (2.8)	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)
Fall　転倒				
Fall　転倒	1 (2.8)	6 (8.1)	2 (2.7)	8 (5.4)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-4-1-1]

（2）国内 301 試験

転倒に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-64（1st Injection Period）に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-65（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団での有害事象（PT：転倒）の発現割合は 1.1%（1/92 名）[グループ A：1.7%（1/58 名）、グループ B：0.0%（0/34 名）] であった。

副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

有害事象（PT：転倒）の発現割合は、慢性流涎で 5.4%（8/148 名）、上肢痙縮で 1.1%（5/475 名）、下肢痙縮で 0.7%（1/144 名）であり、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎でやや高かったが、副作用の発現はなかった [5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-4-2-1-1、Table 2.2.2-6-4-2-1-2]。

2）国内試験

有害事象（PT：転倒）の発現割合は上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で低かった [5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-4-1-1-1]。

2.7.4.2.1.5.1.7.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の転倒に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-62 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-63 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での有害事象（PT：転倒）の発現割合は 5.5%（5/91 名）であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での重篤な有害事象（PT : 転倒）の発現割合は 1.1%（1/91 名）、重症度が高度の有害事象（PT : 転倒）の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。

NT 201 100 U 群では副作用及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで転倒の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-62　転倒に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	6 (6.7)	2 (2.2)	8 (4.4)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.5)	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	9 (10.1)	5 (5.5)	14 (7.8)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
重症度が高度の有害事象	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-4-2-1、Table 1.2.2-14-4-2-2、Table 1.2.2-15-4-2-1、Table 1.2.2-16-4-2-1、Table 1.2.2-17-4-2-1]

表 2.7.4-63　転倒に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI		1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		6 (6.7)	2 (2.2)	8 (4.4)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.5)	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	9 (10.1)	5 (5.5)	14 (7.8)
Fall	転倒															
Fall	転倒	6 (6.7)	2 (2.2)	8 (4.4)	4 (4.8)	2 (2.3)	6 (3.5)	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	9 (10.1)	5 (5.5)	14 (7.8)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-4-2-1]

（2）国内 301 試験

反復投与時の転倒に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-64 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-65 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での有害事象（PT：転倒）の発現割合は 5.4%（5/92 名）［グループ A：6.9%（4/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで転倒の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-64　転倒に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-4-1、Table 14.3.1.2-13-4-2、Table 14.3.1.2-14-4-1、Table 14.3.1.2-15-4-1、Table 14.3.1.2-16-4-1］

表 2.7.4-65　転倒に関連する有害事象（PT 別）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	AESI (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)
Fall	転倒												
Fall	転倒	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-4-1］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

有害事象（PT：転倒）の発現割合に慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮で大きな差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-4-2-2-1］。

2）国内試験

有害事象（PT：転倒）の発現割合は上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で低かった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-4-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.8　注射部位反応

2.7.4.2.1.5.1.8.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

注射部位反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-66 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-67 に示す。

注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に差はなかった。

NT 201 100 U 群で発現した注射部位反応に関連する副作用（PT）は注射部位疼痛［1.4%（1/74 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-7-1-2］。

注射部位反応に関連する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-66　注射部位反応に関連する有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
副作用	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-7-1-1、Table 1.2.2-14-7-1-2、Table 1.2.2-15-7-1-1、Table 1.2.2-16-7-1-1、Table 1.2.2-17-7-1-1］

表 2.7.4-67　注射部位反応に関連する有害事象（PT 別）（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Injection site reactions　注射部位反応				
Injection site pain　注射部位疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-7-1-1]

（2）国内 301 試験

注射部位反応に関連する有害事象の発現はなかった［表 2.7.4-70］。

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた注射部位反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-7-2-1-1］。

2）国内試験

慢性流涎では注射部位反応に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-7-1-1-1］。

2.7.4.2.1.5.1.8.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の注射部位反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-68 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-69 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。

NT 201 100 U 群の反復投与全体で発現した注射部位反応に関連する副作用（PT）は注射部位疼痛［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-7-2-2］。

注射部位反応に関連する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与回数が増えることで注射部位反応に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-68　注射部位反応に関連する有害事象の要約（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
副作用	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-7-2-1、Table 1.2.2-14-7-2-2、Table 1.2.2-15-7-2-1、Table 1.2.2-16-7-2-1、Table 1.2.2-17-7-2-1]

表 2.7.4-69　注射部位反応に関連する有害事象（PT 別）（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

AESI		1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term		NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Injection site reactions	注射部位反応															
Injection site bruising	注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	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 (1.1)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-14-7-2-1]

（2）国内 301 試験

反復投与時の注射部位反応に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-70 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-71 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は 2.2%（2/92 名）［グループ A：1.7%（1/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

注射部位反応に関連する副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象はなかった。

投与回数が増えることで注射部位反応に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.4-70　注射部位反応に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
副作用	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-7-1、Table 14.3.1.2-13-7-2、Table 14.3.1.2-14-7-1、Table 14.3.1.2-15-7-1、Table 14.3.1.2-16-7-1］

表 2.7.4-71　注射部位反応に関連する有害事象（PT 別）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

AESI Preferred Term	AESI (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Injection site reactions	注射部位反応												
Application site erythema	適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-7-1］

（3）既存適応との比較

1）海外試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた注射部位反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-7-2-2-1］。

2）国内試験

上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた注射部位反応に関連する有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-6-7-1-2-1］。

2.7.4.2.1.5.1.9　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）

2.7.4.2.1.5.1.9.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-7-5 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-7-6 に示す。

遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 4.1%（3/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群でやや高かった。

NT 201 100 U 群で発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は、発声障害［2.7%（2/74 名）］及び構語障害［1.4%（1/74 名）］であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

（2）国内 301 試験

遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-7-7（1st Injection Period）に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-7-8（1st Injection Period）に示す。

グループを併合した集団での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 2.2%（2/92 名）［グループ A：1.7%（1/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。グループを併合した集団で発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は、構語障害及び眼瞼下垂［各 1.1%（1/92 名）］であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.5.1.9.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-7-9 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-7-10 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 5.5%（5/91 名）であった。NT 201 100 U 群で発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は発声障害［2.2%（2/91 名）］並びに徐脈、便秘、及び構語障害［各 1.1%（1/91 名）］

であった。

（2）国内 301 試験

反復投与時の遠隔筋への影響に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-7-7 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-7-8 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 4.3%（4/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：5.9%（2/34 名）］であった。グループを併合した集団で発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は便秘、構語障害、眼瞼下垂、及び尿閉［各 1.1%（1/92 名）］であった。

2.7.4.2.1.5.1.10　嚥下障害

嚥下障害に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-7-11 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-7-12 に示す。

（1）海外 3090 試験

単回投与ではプラセボ群、NT 201 100U 群ともに嚥下障害に関連する有害事象の発現はなかった。

反復投与では、NT 201 100U 群での嚥下障害に関連する有害事象の発現割合は 4.4%（4/91 名）であった。NT 201 100U 群で発現した嚥下障害に関連する有害事象（PT）は、嚥下障害［4.4%（4/91 名）］であった。NT 201 100 U 群での副作用の発現割合は 3.3%（3/91 名）、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合は各 1.1%（1/91 名）であった。

（2）国内 301 試験

単回投与での嚥下障害に関連する有害事象の発現割合は、グループ A では 8.6%（5/58 名）、グループ B では 8.8%（3/34 名）であった。副作用の発現割合は、グループ A では 6.9%（4/58 名）、グループ B では 8.8%（3/34 名）、重篤な有害事象の発現割合は、グループ A のみで 3.4%（2/58 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は、グループ A では 3.4%（2/58 名）、グループ B では 8.8%（3/34 名）であった。

反復投与での嚥下障害に関連する有害事象の発現割合は、グループ A では 8.6%（5/58 名）、グループ B では 11.8%（4/34 名）であった。嚥下障害に関連する有害事象（PT）は、誤嚥［グループ A：1.7%（1/58 名）］及び嚥下障害［グループ A：6.9%（4/58 名）、グループ B：11.8%（4/34 名）］であった。副作用の発現割合は、グループ A では 6.9%（4/58 名）、グループ B では 11.8%（4/34 名）、重篤な有害事象の発現割合は、グループ A のみで 3.4%（2/58 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は、グループ A では 3.4%（2/58 名）、グループ B では 11.8%（4/34 名）であった。

2.7.4.2.1.5.1.11　誤嚥性肺炎

誤嚥性肺炎に関連する有害事象の要約を表 2.7.4-7-11 に、PT 別の有害事象の発現割合を表 2.7.4-7-13 に示す。

（1）海外 3090 試験

単回投与では、プラセボ群、NT 201 100U 群ともに誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現はなかった。

反復投与では、NT 201 100U 群での誤嚥性肺炎（PT：誤嚥性肺炎）に関連する有害事象の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は 1.1%（1/91 名）、副作用及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

（2）国内 301 試験

単回投与での誤嚥性肺炎（PT：誤嚥性肺炎）に関連する有害事象の発現割合は、8.8%（3/34 名）（グループ B のみ）であった。副作用、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現割合は、各 2.9%（1/34 名）であった。

反復投与での誤嚥性肺炎（PT：誤嚥性肺炎）に関連する有害事象の発現割合は、14.7%（5/34 名）（グループ B のみ）であった。副作用の発現割合は 2.9%（1/34 名）、重篤な有害事象の発現割合は 8.8%（3/34 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は 5.9%（2/34 名）であった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

海外 3090 試験の死亡及び重篤な有害事象の叙述は［2.7.6.3.1 項］に、国内 301 試験の死亡及び重篤な有害事象の叙述は［2.7.6.3.2 項］に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査

（1）海外 3090 試験

血液学的検査項目に特筆すべき変動はなかった［2.7.6.1.5.4 項］。

（2）国内 301 試験

血液学的検査項目に特筆すべき変動はなかった。ヘモグロビン低値、ヘマトクリット低値で臨床的に重要な値を示した被験者の割合が高かったが、臨床的に重要な値を示した被験者の多くは、治験薬投与前よりヘモグロビン低値又はヘマトクリット低値を示しており、治験薬投与後に値が大きく変動した被験者はいなかった［2.7.6.2.5.4 項］。

2.7.4.3.2　血液生化学検査

（1）海外 3090 試験

血液生化学検査項目に特筆すべき変動はなかった［2.7.6.1.5.4 項］。

（2）国内 301 試験

血液生化学検査項目に特筆すべき変動はなかった［2.7.6.2.5.4 項］。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

（1）海外 3090 試験

バイタルサイン（血圧及び脈拍）に特筆すべき変動はなかった［2.7.6.1.5.5.2 項］。

（2）国内 301 試験

バイタルサイン（血圧及び脈拍）に特筆すべき変動はなかった。収縮期血圧又は拡張期血圧が臨床的に重要な値を示した被験者については、おおむね一時的な変動であった［2.7.6.2.5.5.1 項］。

2.7.4.4.2　体重

（1）海外 3090 試験

体重及び Body mass index（BMI）に特筆すべき変動はなかった［2.7.6.1.5.5.2 項］。

（2）国内 301 試験

体重に特筆すべき変動はなかった［2.7.6.2.5.5.1 項］。

2.7.4.4.3　その他の安全性項目

2.7.4.4.3.1　mROMP swallowing symptoms（嚥下障害）

####### 2.7.4.4.3.1.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.4-72 に示す。

いずれの群でも、mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量は、スコアの範囲が 7（最も良い状態）～35（最も悪い状態）であることを踏まえると小さかった。

表 2.7.4-72　mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

Visit Treatment group	n	Mean	SD	Median
Baseline				
Placebo (N=36)	36	11.4	4.1	11.0
NT 201 75 U (N=74)	74	11.3	4.7	9.0
NT 201 100 U (N=74)	74	12.0	4.4	11.0
Total NT 201 (N=148)	148	11.6	4.6	10.0
Change from Baseline to Week 4 after 1st adm.				
Placebo (N=36)	36	0.3	2.1	0.0
NT 201 75 U (N=74)	73	-0.1	3.1	0.0
NT 201 100 U (N=74)	72	-0.8	2.4	0.0
Total NT 201 (N=148)	145	-0.4	2.8	0.0
Change from Baseline to Week 8 after 1st adm.				
Placebo (N=36)	35	-0.1	3.1	0.0
NT 201 75 U (N=74)	72	-0.3	2.7	0.0
NT 201 100 U (N=74)	72	-0.9	2.9	0.0
Total NT 201 (N=148)	144	-0.6	2.8	0.0
Change from Baseline to Week 12 after 1st adm.				
Placebo (N=36)	35	-0.1	3.4	0.0
NT 201 75 U (N=74)	70	-0.4	2.9	0.0
NT 201 100 U (N=74)	72	-0.9	2.6	0.0
Total NT 201 (N=148)	142	-0.7	2.7	0.0
Change from Baseline to Week 16 after 1st adm.				
Placebo (N=36)	35	-0.9	2.9	0.0
NT 201 75 U (N=74)	68	0.0	3.0	0.0
NT 201 100 U (N=74)	71	-1.2	2.9	0.0
Total NT 201 (N=148)	139	-0.6	3.0	0.0

SD：標準偏差
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.6、End-of-text table 14.3.5.8］

（2）国内 301 試験（グループ A のみ）

mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.4-74 に示す。

各検査時点の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量の平均値は 0.5～1.4 であり、mROMP swallowing symptoms スコアはほとんど変化しなかった。

2.7.4.4.3.1.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与時の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.4-73 に示す。

各検査時点の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量は小さかった。

表 2.7.4-73　mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

Visit Treatment group	n	Mean	SD	Median
Change from Baseline to Week 4 after 1st adm.				
NT 201 75 U (N=74)	73	-0.1	3.1	0.0
NT 201 100 U (N=74)	72	-0.8	2.4	0.0
Total NT 201 (N=148)	145	-0.4	2.8	0.0
Change from Baseline to Week 4 after 2nd adm.				
NT 201 75 U (N=83)	83	-0.3	3.4	0.0
NT 201 100 U (N=89)	87	-0.9	3.4	0.0
Total NT 201 (N=172)	170	-0.6	3.4	0.0
Change from Baseline to Week 4 after 3rd adm.				
NT 201 75 U (N=79)	78	-0.6	3.7	0.0
NT 201 100 U (N=84)	84	-0.7	4.6	0.0
Total NT 201 (N=163)	162	-0.7	4.2	0.0
Change from Baseline to Week 4 after 4th adm.				
NT 201 75 U (N=78)	77	-0.6	3.7	0.0
NT 201 100 U (N=79)	77	-1.1	3.8	0.0
Total NT 201 (N=157)	154	-0.8	3.8	0.0

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.8、End-of-text table 14.3.5.9］

（2）国内 301 試験（グループ A のみ）

反復投与時の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.4-74 に示す。

各検査時点の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量の平均値は 0.1～1.4（3 回目投与 8 週後の 1 名を除く）であり、mROMP swallowing symptoms スコアはほとんど変化しなかった。

表 2.7.4-74　mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

Study Visit	n	Mean	SD	Median
Baseline	57	10.2	3.6	9.0
Change from Baseline				
Week 4 after 1st adm.	55	0.9	3.1	0.0
Week 8 after 1st adm.	54	1.1	3.5	0.5
Week 12 after 1st adm.	54	1.4	3.7	0.0
Week 16 after 1st adm.	53	0.5	3.3	0.0
Week 4 after 2nd adm.	47	0.9	2.9	0.0
Week 16 after 2nd adm.	47	0.1	2.6	0.0
Week 4 after 3rd adm.	47	1.0	3.6	0.0
Week 8 after 3rd adm.	1	6.0	-	6.0
Week 16 after 3rd adm.	45	0.4	2.7	0.0

SD：標準偏差
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-17］

2.7.4.4.3.2　抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

（1）海外 3090 試験

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査は、ベースライン、MP 終了時、及び EP 終了時に実施した。

FIA で陽性であった検体は、HDA でボツリヌス毒素に対する中和抗体を分析した。検体量が十分でない場合は、FIA は実施せず HDA を実施した。

ベースライン時に FIA 陽性の被験者はいなかった。MP 終了時に、NT 201 75 U 群の 3 名が FIA 陽性、1 名が HDA 陽性であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.16］。EP 終了時に、NT 201 75 U 群の 2 名が FIA 陽性、1 名が HDA 陽性であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.17］。抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査が陽性であったいずれの被験者でも、過敏症を含めた抗 A 型ボツリヌス毒素抗体に起因すると考えられる副作用の発現はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Section 16.2.3.2、Section 16.2.3.4.6］。

（2）国内 301 試験

国内 301 試験では、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査が陽性の被験者はいなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.7.1-1］。

2.7.4.4.3.3　呼吸機能検査

呼吸機能検査は国内 301 試験のグループ B で TPPV 未導入の ALS 患者を対象としたが、対象被験者はいなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.8.1］。

2.7.4.4.3.4　歯科・口腔衛生状態評価

歯科・口腔衛生状態の評価は海外 3090 試験のみ実施した。

海外 3090 試験の MP で発現した歯科・口腔に関連する有害事象は、NT 201 100 U 群で抜歯［5.4%（4/74 名）、プラセボ群で齲歯、非感染性歯肉炎、及び歯牙破折［各 2.8%（1/36 名）］であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 86、Section 16.2.3.2］。

海外 3090 試験の EP で NT 201 100 U 群に発現した歯科・口腔に関連する有害事象は、抜歯［4.5%（4/89 名）、齲歯、歯科インプラント埋込み、非感染性歯肉炎、歯肉炎、歯の脱落、及び歯修復［各 1.1%（1/89 名）］であった。このうち歯肉炎は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 73、Table 87］。

なお、本承認申請では、特に注目すべき有害事象として「歯の健康障害」を設定し、評価した（2.7.4.2.1.5.1.4 歯の健康障害）。

2.7.4.4.3.5　eC-SSRS

eC-SSRS の評価は海外 3090 試験のみ実施した。

海外 3090 試験の MP では、プラセボ群の 1 名及び NT 201 100 U 群の 2 名で、eC-SSRS において自殺願望を認めた。いずれの被験者でも自殺行動や自傷行為はなく、自殺した被験者もいなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.10、End-of-text table 14.3.5.12、End-of-text table 14.3.5.13］。

海外 3090 試験の EP では、NT 201 100 U 群の 1 名で、eC-SSRS において自殺願望を認めた。自殺行動や自傷行為はなく、自殺した被験者もいなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.11、End-of-text table 14.3.5.14、End-of-text table 14.3.5.15］。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　性別

2.7.4.5.1.1.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

性別の有害事象の要約を表 2.7.4-75 に示す。

NT 201 100 U 群での性別による有害事象の発現割合は、男性で 44.2%（23/52 名）、女性で 54.5%（12/22 名）、副作用の発現割合は、男性で 9.6%（5/52 名）、女性で 4.5%（1/22 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-1-1-1、Table 1.2.2-10-1-1-2］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-1-1-1、Table 1.2.2-12-1-1-1、Table 1.2.2-13-1-1-1］。

表 2.7.4-75　性別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
男性	28	12 (42.9)	50	22 (44.0)	52	23 (44.2)	102	45 (44.1)
女性	8	4 (50.0)	24	10 (41.7)	22	12 (54.5)	46	22 (47.8)
副作用								
男性	28	2 (7.1)	50	5 (10.0)	52	5 (9.6)	102	10 (9.8)
女性	8	1 (12.5)	24	2 (8.3)	22	1 (4.5)	46	3 (6.5)
重篤な有害事象								
男性	28	3 (10.7)	50	5 (10.0)	52	8 (15.4)	102	13 (12.7)
女性	8	0 (0.0)	24	2 (8.3)	22	1 (4.5)	46	3 (6.5)
重症度が高度の有害事象								
男性	28	2 (7.1)	50	3 (6.0)	52	3 (5.8)	102	6 (5.9)
女性	8	0 (0.0)	24	1 (4.2)	22	1 (4.5)	46	2 (4.3)
治験中止に至った有害事象								
男性	28	1 (3.6)	50	1 (2.0)	52	1 (1.9)	102	2 (2.0)
女性	8	0 (0.0)	24	0 (0.0)	22	0 (0.0)	46	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-1-1-1、Table 1.2.2-10-1-1-2、Table 1.2.2-11-1-1-1、Table 1.2.2-12-1-1-1、Table 1.2.2-13-1-1-1］

（2）国内 301 試験

性別の有害事象の要約を表 2.7.4-76 に示す。

グループを併合した集団での性別による有害事象の発現割合は、男性で 50.0%（35/70 名）、女性で 36.4%（8/22 名）、副作用の発現割合は、男性で 15.7%（11/70 名）、女性で 18.2%（4/22 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-1-1-1、Table 14.3.1.2-9-1-2-1］。

重篤な有害事象の発現割合は男性で高かったが、PT 別の発現状況に特筆すべき差はなかった。重症度が高度の有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-1-1-1、Table 14.3.1.2-11-1-1-1、Table 14.3.1.2-12-1-1-1］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-76　性別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
男性	44	20 (45.5)	26	15 (57.7)	70	35 (50.0)
女性	14	5 (35.7)	8	3 (37.5)	22	8 (36.4)
副作用						
男性	44	5 (11.4)	26	6 (23.1)	70	11 (15.7)
女性	14	2 (14.3)	8	2 (25.0)	22	4 (18.2)
重篤な有害事象						
男性	44	6 (13.6)	26	5 (19.2)	70	11 (15.7)
女性	14	0 (0.0)	8	0 (0.0)	22	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象						
男性	44	0 (0.0)	26	2 (7.7)	70	2 (2.9)
女性	14	0 (0.0)	8	0 (0.0)	22	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
男性	44	2 (4.5)	26	4 (15.4)	70	6 (8.6)
女性	14	0 (0.0)	8	1 (12.5)	22	1 (4.5)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-1-1-1、Table 14.3.1.2-9-1-2-1、Table 14.3.1.2-10-1-1-1、Table 14.3.1.2-11-1-1-1、Table 14.3.1.2-12-1-1-1］

2.7.4.5.1.1.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与全体の性別による有害事象の要約を表 2.7.4-77 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での性別による有害事象の発現割合は、男性で 65.2%（43/66 名）、女性で 68.0%（17/25 名）、副作用の発現割合は、男性で 19.7%（13/66 名）、女性で 16.0%（4/25 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-1-2-1-5、Table 1.2.2-10-1-2-2-5］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況

に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-1-2-1-5、Table 1.2.2-12-1-2-1-5、Table 1.2.2-13-1-2-1-5］。

表 2.7.4-77　性別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
男性	61	38 (62.3)	66	43 (65.2)	127	81 (63.8)
女性	28	18 (64.3)	25	17 (68.0)	53	35 (66.0)
副作用						
男性	61	9 (14.8)	66	13 (19.7)	127	22 (17.3)
女性	28	3 (10.7)	25	4 (16.0)	53	7 (13.2)
重篤な有害事象						
男性	61	17 (27.9)	66	15 (22.7)	127	32 (25.2)
女性	28	4 (14.3)	25	4 (16.0)	53	8 (15.1)
重症度が高度の有害事象						
男性	61	18 (29.5)	66	12 (18.2)	127	30 (23.6)
女性	28	2 (7.1)	25	2 (8.0)	53	4 (7.5)
治験中止に至った有害事象						
男性	61	6 (9.8)	66	7 (10.6)	127	13 (10.2)
女性	28	0 (0.0)	25	2 (8.0)	53	2 (3.8)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-1-2-1-5、Table 1.2.2-10-1-2-2-5、Table 1.2.2-11-1-2-1-5、Table 1.2.2-12-1-2-1-5、Table 1.2.2-13-1-2-1-5］

（2）国内 301 試験

反復投与全体の性別による有害事象の要約を表 2.7.4-78 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での性別による有害事象の発現割合は、男性で 84.3%（59/70 名）、女性で 77.3%（17/22 名）、副作用の発現割合は、男性で 21.4%（15/70 名）、女性で 22.7%（5/22 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-1-1-4、Table 14.3.1.2-9-1-2-4］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-1-1-4、Table 14.3.1.2-11-1-1-4、Table 14.3.1.2-12-1-1-4］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-78　性別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
男性	44	35 (79.5)	26	24 (92.3)	70	59 (84.3)
女性	14	11 (78.6)	8	6 (75.0)	22	17 (77.3)
副作用						
男性	44	7 (15.9)	26	8 (30.8)	70	15 (21.4)
女性	14	2 (14.3)	8	3 (37.5)	22	5 (22.7)
重篤な有害事象						
男性	44	9 (20.5)	26	9 (34.6)	70	18 (25.7)
女性	14	2 (14.3)	8	1 (12.5)	22	3 (13.6)
重症度が高度の有害事象						
男性	44	1 (2.3)	26	5 (19.2)	70	6 (8.6)
女性	14	1 (7.1)	8	1 (12.5)	22	2 (9.1)
治験中止に至った有害事象						
男性	44	2 (4.5)	26	6 (23.1)	70	8 (11.4)
女性	14	0 (0.0)	8	1 (12.5)	22	1 (4.5)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-1-1-4、Table 14.3.1.2-9-1-2-4、Table 14.3.1.2-10-1-1-4、Table 14.3.1.2-11-1-1-4、Table 14.3.1.2-12-1-1-4］

2.7.4.5.1.2　　年齢

「18 歳以上 64 歳以下」、「65 歳以上 80 歳以下」のカテゴリーで層別した。

2.7.4.5.1.2.1　　単回投与

（1）海外 3090 試験

年齢のカテゴリー別の有害事象の要約を表 2.7.4-79 に示す。

NT 201 100 U 群での年齢のカテゴリー別の有害事象の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 32.1%（9/28 名）、65 歳以上 80 歳以下で 56.5%（26/46 名）、副作用の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 3.6%（1/28 名）、65 歳以上 80 歳以下で 10.9%（5/46 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合は 65 歳以上 80 歳以下でやや高かったが、PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-2-1-1、Table 1.2.2-10-2-1-2］。

重篤な有害事象の発現割合は 65 歳以上 80 歳以下で高かったが、PT 別の発現状況に特筆すべき差はなく、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった。重症度が高度の有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-2-1-1、Table 1.2.2-11-2-1-2、Table 1.2.2-12-2-1-1、Table 1.2.2-13-2-1-1］。

表 2.7.4-79　年齢のカテゴリー別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
18 歳以上 64 歳以下	19	8 (42.1)	30	7 (23.3)	28	9 (32.1)	58	16 (27.6)
65 歳以上 80 歳以下	17	8 (47.1)	44	25 (56.8)	46	26 (56.5)	90	51 (56.7)
副作用								
18 歳以上 64 歳以下	19	2 (10.5)	30	4 (13.3)	28	1 (3.6)	58	5 (8.6)
65 歳以上 80 歳以下	17	1 (5.9)	44	3 (6.8)	46	5 (10.9)	90	8 (8.9)
重篤な有害事象								
18 歳以上 64 歳以下	19	2 (10.5)	30	0 (0.0)	28	0 (0.0)	58	0 (0.0)
65 歳以上 80 歳以下	17	1 (5.9)	44	7 (15.9)	46	9 (19.6)	90	16 (17.8)
重症度が高度の有害事象								
18 歳以上 64 歳以下	19	0 (0.0)	30	0 (0.0)	28	1 (3.6)	58	1 (1.7)
65 歳以上 80 歳以下	17	2 (11.8)	44	4 (9.1)	46	3 (6.5)	90	7 (7.8)
治験中止に至った有害事象								
18 歳以上 64 歳以下	19	0 (0.0)	30	0 (0.0)	28	0 (0.0)	58	0 (0.0)
65 歳以上 80 歳以下	17	1 (5.9)	44	1 (2.3)	46	1 (2.2)	90	2 (2.2)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-2-1-1、Table 1.2.2-10-2-1-2、Table 1.2.2-11-2-1-1、Table 1.2.2-12-2-1-1、Table 1.2.2-13-2-1-1］

（2）国内 301 試験

年齢のカテゴリー別の有害事象の要約を表 2.7.4-80 に示す。

グループを併合した集団での年齢のカテゴリー別の有害事象の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 51.9%（14/27 名）、65 歳以上 80 歳以下で 44.6%（29/65 名）、副作用の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 18.5%（5/27 名）、65 歳以上 80 歳以下で 15.4%（10/65 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-2-1-1、Table 14.3.1.2-9-2-2-1］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-2-1-1、Table 14.3.1.2-11-2-1-1、Table 14.3.1.2-12-2-1-1］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-80　年齢のカテゴリー別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	10 (52.6)	8	4 (50.0)	27	14 (51.9)
65 歳以上 80 歳以下	39	15 (38.5)	26	14 (53.8)	65	29 (44.6)
副作用						
18 歳以上 64 歳以下	19	2 (10.5)	8	3 (37.5)	27	5 (18.5)
65 歳以上 80 歳以下	39	5 (12.8)	26	5 (19.2)	65	10 (15.4)
重篤な有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	3 (15.8)	8	0 (0.0)	27	3 (11.1)
65 歳以上 80 歳以下	39	3 (7.7)	26	5 (19.2)	65	8 (12.3)
重症度が高度の有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	0 (0.0)	8	0 (0.0)	27	0 (0.0)
65 歳以上 80 歳以下	39	0 (0.0)	26	2 (7.7)	65	2 (3.1)
治験中止に至った有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	1 (5.3)	8	2 (25.0)	27	3 (11.1)
65 歳以上 80 歳以下	39	1 (2.6)	26	3 (11.5)	65	4 (6.2)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-2-1-1、Table 14.3.1.2-9-2-2-1、Table 14.3.1.2-10-2-1-1、Table 14.3.1.2-11-2-1-1、Table 14.3.1.2-12-2-1-1］

2.7.4.5.1.2.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与全体の年齢のカテゴリー別の有害事象の要約を表 2.7.4-81 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での年齢のカテゴリー別の有害事象の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 65.7%（23/35 名）、65 歳以上 80 歳以下で 66.1%（37/56 名）、副作用の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 20.0%（7/35 名）、65 歳以上 80 歳以下で 17.9%（10/56 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-2-2-1-5、Table 1.2.2-10-2-2-2-5］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-2-2-1-5、Table 1.2.2-12-2-2-1-5、Table 1.2.2-13-2-2-1-5］。

表 2.7.4-81　年齢のカテゴリー別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	40	19 (47.5)	35	23 (65.7)	75	42 (56.0)
65 歳以上 80 歳以下	49	37 (75.5)	56	37 (66.1)	105	74 (70.5)
副作用						
18 歳以上 64 歳以下	40	6 (15.0)	35	7 (20.0)	75	13 (17.3)
65 歳以上 80 歳以下	49	6 (12.2)	56	10 (17.9)	105	16 (15.2)
重篤な有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	40	7 (17.5)	35	4 (11.4)	75	11 (14.7)
65 歳以上 80 歳以下	49	14 (28.6)	56	15 (26.8)	105	29 (27.6)
重症度が高度の有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	40	4 (10.0)	35	7 (20.0)	75	11 (14.7)
65 歳以上 80 歳以下	49	16 (32.7)	56	7 (12.5)	105	23 (21.9)
治験中止に至った有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	40	2 (5.0)	35	4 (11.4)	75	6 (8.0)
65 歳以上 80 歳以下	49	4 (8.2)	56	5 (8.9)	105	9 (8.6)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-2-2-1-5、Table 1.2.2-10-2-2-2-5、Table 1.2.2-11-2-2-1-5、Table 1.2.2-12-2-2-1-5、Table 1.2.2-13-2-2-1-5］

（2）国内 301 試験

反復投与全体の年齢のカテゴリー別の有害事象の要約を表 2.7.4-82 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での年齢のカテゴリー別の有害事象の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 77.8%（21/27 名）、65 歳以上 80 歳以下で 84.6%（55/65 名）、副作用の発現割合は、18 歳以上 64 歳以下で 25.9%（7/27 名）、65 歳以上 80 歳以下で 20.0%（13/65 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-2-1-4、Table 14.3.1.2-9-2-2-4］。

重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現割合は 65 歳以上 80 歳以下で高かったが、PT 別の発現状況に特筆すべき差はなかった。治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-2-1-4、Table 14.3.1.2-11-2-1-4、Table 14.3.1.2-12-2-1-4］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-82　年齢のカテゴリー別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	14 (73.7)	8	7 (87.5)	27	21 (77.8)
65 歳以上 80 歳以下	39	32 (82.1)	26	23 (88.5)	65	55 (84.6)
副作用						
18 歳以上 64 歳以下	19	3 (15.8)	8	4 (50.0)	27	7 (25.9)
65 歳以上 80 歳以下	39	6 (15.4)	26	7 (26.9)	65	13 (20.0)
重篤な有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	4 (21.1)	8	0 (0.0)	27	4 (14.8)
65 歳以上 80 歳以下	39	7 (17.9)	26	10 (38.5)	65	17 (26.2)
重症度が高度の有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	1 (5.3)	8	0 (0.0)	27	1 (3.7)
65 歳以上 80 歳以下	39	1 (2.6)	26	6 (23.1)	65	7 (10.8)
治験中止に至った有害事象						
18 歳以上 64 歳以下	19	1 (5.3)	8	3 (37.5)	27	4 (14.8)
65 歳以上 80 歳以下	39	1 (2.6)	26	4 (15.4)	65	5 (7.7)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-2-1-4、Table 14.3.1.2-9-2-2-4、Table 14.3.1.2-10-2-1-4、Table 14.3.1.2-11-2-1-4、Table 14.3.1.2-12-2-1-4］

2.7.4.5.1.3　　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無

海外 3090 試験では本項目の評価は行わなかった。

国内 301 試験の反復投与全体でのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の有害事象の要約を表 2.7.4-83 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体でのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の有害事象の発現割合は、治療歴なしで 81.6%（71/87 名）、治療歴ありで 100.0%（5/5 名）、副作用の発現割合は、治療歴なしで 21.8%（19/87 名）、治療歴ありで 20.0%（1/5 名）であった。

ボツリヌス毒素製剤による治療歴ありの被験者数が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴を有する被験者 5 名において、過敏症反応などの特筆すべき有害事象の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験 Table 14.3.1.2-9-3-1-4、Table 14.3.1.2-9-3-2-4、Table 14.3.1.2-10-3-1-4、Table 14.3.1.2-11-3-1-4、Table 14.3.1.2-12-3-1-4］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-83　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
治療歴なし	55	43 (78.2)	32	28 (87.5)	87	71 (81.6)
治療歴あり	3	3 (100.0)	2	2 (100.0)	5	5 (100.0)
副作用						
治療歴なし	55	8 (14.5)	32	11 (34.4)	87	19 (21.8)
治療歴あり	3	1 (33.3)	2	0 (0.0)	5	1 (20.0)
重篤な有害事象						
治療歴なし	55	9 (16.4)	32	9 (28.1)	87	18 (20.7)
治療歴あり	3	2 (66.7)	2	1 (50.0)	5	3 (60.0)
重症度が高度の有害事象						
治療歴なし	55	2 (3.6)	32	6 (18.8)	87	8 (9.2)
治療歴あり	3	0 (0.0)	2	0 (0.0)	5	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
治療歴なし	55	1 (1.8)	32	7 (21.9)	87	8 (9.2)
治療歴あり	3	1 (33.3)	2	0 (0.0)	5	1 (20.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-3-1-4、Table 14.3.1.2-9-3-2-4、Table 14.3.1.2-10-3-1-4、Table 14.3.1.2-11-3-1-4、Table 14.3.1.2-12-3-1-4］

2.7.4.5.1.4　ベースライン時の流涎の重症度

流涎の重症度は、DSFS の合計スコアが 2～4 を軽度、5～6 を中等度、7～9 を高度とした。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、治験実施計画書では登録前検査時の DSFS の合計スコアが 6 以上の被験者を対象としたため、流涎の重症度が軽度の被験者はいなかった。

2.7.4.5.1.4.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約を表 2.7.4-84 に示す。

NT 201 100 U 群でのベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 35.3%（12/34 名）、高度の被験者で 57.5%（23/40 名）、副作用の発現割合は、中等度の被験者で 2.9%（1/34 名）、高度の被験者で 12.5%（5/40 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合は、流涎の重症度が高度の被験者でやや高かった。PT 別の有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかったが、PT 別の副作用では、口内乾燥［中等度：0.0%（0/34 名）、高度：5.0%（2/40 名）］は高度の被験者で多く発現した［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-4-1-1、Table 1.2.2-10-4-1-2］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-4-1-1、Table 1.2.2-12-4-1-1、Table 1.2.2-13-4-1-1］。

表 2.7.4-84　ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	16	11 (68.8)	31	10 (32.3)	34	12 (35.3)	65	22 (33.8)
高度	20	5 (25.0)	43	22 (51.2)	40	23 (57.5)	83	45 (54.2)
副作用								
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	16	2 (12.5)	31	3 (9.7)	34	1 (2.9)	65	4 (6.2)
高度	20	1 (5.0)	43	4 (9.3)	40	5 (12.5)	83	9 (10.8)
重篤な有害事象								
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	16	1 (6.3)	31	2 (6.5)	34	3 (8.8)	65	5 (7.7)
高度	20	2 (10.0)	43	5 (11.6)	40	6 (15.0)	83	11 (13.3)
重症度が高度の有害事象								
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	16	2 (12.5)	31	0 (0.0)	34	2 (5.9)	65	2 (3.1)
高度	20	0 (0.0)	43	4 (9.3)	40	2 (5.0)	83	6 (7.2)
治験中止に至った有害事象								
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	16	1 (6.3)	31	0 (0.0)	34	0 (0.0)	65	0 (0.0)
高度	20	0 (0.0)	43	1 (2.3)	40	1 (2.5)	83	2 (2.4)

軽度：DSFS 合計スコア 2～4、中等度：DSFS 合計スコア 5～6、高度：DSFS 合計スコア 7～9
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-4-1-1、Table 1.2.2-10-4-1-2、Table 1.2.2-11-4-1-1、Table 1.2.2-12-4-1-1、Table 1.2.2-13-4-1-1］

（2）国内 301 試験

ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約を表 2.7.4-85 に示す。

グループを併合した集団でのベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 46.2%（6/13 名）、高度の被験者で 46.8%（37/79 名）、副作用の発現割合は、中等度の被験者で 15.4%（2/13 名）、高度の被験者で 16.5%（13/79 名）であった。中等度の被験者数が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象と副作用の発現割合に大きな差はなかったが、PT 別の有害事象では、口内乾燥［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：7.6%（6/79 名）］及び嚥下障害［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：8.9%（7/79 名）］は高度の被験者で多く発現し、口渇［中等度：15.4%（2/13 名）、高度：0.0%（0/79 名）］は中等度の被験者で多く発現した。PT 別の副作用の発現状況も同様であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-4-1-1、Table 14.3.1.2-9-4-2-1］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-4-1-1、Table 14.3.1.2-11-4-1-1、Table 14.3.1.2-12-4-1-1］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現状況は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-85　ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	4 (57.1)	6	2 (33.3)	13	6 (46.2)
高度	51	21 (41.2)	28	16 (57.1)	79	37 (46.8)
副作用						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	0 (0.0)	6	2 (33.3)	13	2 (15.4)
高度	51	7 (13.7)	28	6 (21.4)	79	13 (16.5)
重篤な有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)	13	2 (15.4)
高度	51	5 (9.8)	28	4 (14.3)	79	9 (11.4)
重症度が高度の有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	0 (0.0)	6	1 (16.7)	13	1 (7.7)
高度	51	0 (0.0)	28	1 (3.6)	79	1 (1.3)
治験中止に至った有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	0 (0.0)	6	0 (0.0)	13	0 (0.0)
高度	51	2 (3.9)	28	5 (17.9)	79	7 (8.9)

軽度：DSFS 合計スコア 2～4、中等度：DSFS 合計スコア 5～6、高度：DSFS 合計スコア 7～9
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-4-1-1、Table 14.3.1.2-9-4-2-1、Table 14.3.1.2-10-4-1-1、Table 14.3.1.2-11-4-1-1、Table 14.3.1.2-12-4-1-1］

2.7.4.5.1.4.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与全体のベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約を表 2.7.4-86 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体でのベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 61.9%（26/42 名）、高度の被験者で 69.4%（34/49 名）、副作用の発現割合は中等度の被験者で 19.0%（8/42 名）、高度の被験者で 18.4%（9/49 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-4-2-1-5、Table 1.2.2-10-4-2-2-5］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-4-2-1-5、Table 1.2.2-12-4-2-1-5、Table 1.2.2-13-4-2-1-5］。

表 2.7.4-86　ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	36	20 (55.6)	42	26 (61.9)	78	46 (59.0)
高度	53	36 (67.9)	49	34 (69.4)	102	70 (68.6)
副作用						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	36	6 (16.7)	42	8 (19.0)	78	14 (17.9)
高度	53	6 (11.3)	49	9 (18.4)	102	15 (14.7)
重篤な有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	36	3 (8.3)	42	6 (14.3)	78	9 (11.5)
高度	53	18 (34.0)	49	13 (26.5)	102	31 (30.4)
重症度が高度の有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	36	0 (0.0)	42	6 (14.3)	78	6 (7.7)
高度	53	20 (37.7)	49	8 (16.3)	102	28 (27.5)
治験中止に至った有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	36	0 (0.0)	42	3 (7.1)	78	3 (3.8)
高度	53	6 (11.3)	49	6 (12.2)	102	12 (11.8)

軽度：DSFS 合計スコア 2～4、中等度：DSFS 合計スコア 5～6、高度：DSFS 合計スコア 7～9
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-4-2-1-5、Table 1.2.2-10-4-2-2-5、Table 1.2.2-11-4-2-1-5、Table 1.2.2-12-4-2-1-5、Table 1.2.2-13-4-2-1-5］

（2）国内 301 試験

反復投与全体のベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約を表 2.7.4-87 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体でのベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 84.6%（11/13 名）、高度の被験者で 82.3%（65/79 名）、副作用の発現割合は、中等度の被験者で 23.1%（3/13 名）、高度の被験者で 21.5%（17/79 名）であった。中等度の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象と副作用の発現割合に大きな差はなく、PT 別の有害事象では、嚥下障害［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：10.1%（8/79 名）］は高度の被験者で多く発現し、口渇［中等度：15.4%（2/13 名）、高度：3.8%（3/79 名）］は中等度の被験者で多く発現した。PT 別の副作用の発現状況も同様であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-4-1-4、Table 14.3.1.2-9-4-2-4］。

治験中止に至った有害事象の発現割合は高度の被験者で高く、PT 別では嚥下障害［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：7.6%（6/79 名）］は高度の被験者で多く発現した。重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-4-1-4、Table 14.3.1.2-11-4-1-4、Table 14.3.1.2-12-4-1-4］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-87　ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	6 (85.7)	6	5 (83.3)	13	11 (84.6)
高度	51	40 (78.4)	28	25 (89.3)	79	65 (82.3)
副作用						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	0 (0.0)	6	3 (50.0)	13	3 (23.1)
高度	51	9 (17.6)	28	8 (28.6)	79	17 (21.5)
重篤な有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	1 (14.3)	6	4 (66.7)	13	5 (38.5)
高度	51	10 (19.6)	28	6 (21.4)	79	16 (20.3)
重症度が高度の有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	0 (0.0)	6	3 (50.0)	13	3 (23.1)
高度	51	2 (3.9)	28	3 (10.7)	79	5 (6.3)
治験中止に至った有害事象						
軽度	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
中等度	7	0 (0.0)	6	0 (0.0)	13	0 (0.0)
高度	51	2 (3.9)	28	7 (25.0)	79	9 (11.4)

軽度：DSFS 合計スコア 2～4、中等度：DSFS 合計スコア 5～6、高度：DSFS 合計スコア 7～9
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-4-1-4、Table 14.3.1.2-9-4-2-4、Table 14.3.1.2-10-4-1-4、Table 14.3.1.2-11-4-1-4、Table 14.3.1.2-12-4-1-4］

2.7.4.5.1.5　慢性流涎の原因と推定される疾患

2.7.4.5.1.5.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約を表 2.7.4-88 に示す。

NT 201 100 U 群での慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 49.1%（26/53 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 66.7%（2/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、脳卒中後で 35.7%（5/14 名）、外傷性脳損傷後で 0.0%（0/2 名）であった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 9.4%（5/53 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、脳卒中後で 7.1%（1/14 名）、外傷性脳損傷後で 0.0%（0/2 名）であった。

パーキンソン病以外の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-5-1-1-1、Table 1.2.2-10-5-1-1-2、Table 1.2.2-10-5-2-1-1、Table 1.2.2-10-5-2-1-2、Table 1.2.2-11-5-1-1-1、

Table 1.2.2-11-5-2-1-1、Table 1.2.2-12-5-1-1-1、Table 1.2.2-12-5-2-1-1、Table 1.2.2-13-5-1-1-1、Table 1.2.2-13-5-2-1-1］。

表 2.7.4-88　慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
パーキンソン病	26	11 (42.3)	51	22 (43.1)	53	26 (49.1)	104	48 (46.2)
非定型パーキンソニズム								
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	6	5 (83.3)	3	2 (66.7)	9	7 (77.8)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
進行性核上性麻痺	2	1 (50.0)	2	1 (50.0)	1	1 (100.0)	3	2 (66.7)
脳卒中	7	4 (57.1)	14	4 (28.6)	14	5 (35.7)	28	9 (32.1)
外傷性脳損傷	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)
副作用								
パーキンソン病	26	0 (0.0)	51	6 (11.8)	53	5 (9.4)	104	11 (10.6)
非定型パーキンソニズム								
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	9	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)
脳卒中	7	3 (42.9)	14	1 (7.1)	14	1 (7.1)	28	2 (7.1)
外傷性脳損傷	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)
重篤な有害事象								
パーキンソン病	26	2 (7.7)	51	5 (9.8)	53	8 (15.1)	104	13 (12.5)
非定型パーキンソニズム								
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	6	1 (16.7)	3	0 (0.0)	9	1 (11.1)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	2	1 (50.0)	2	0 (0.0)	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)
脳卒中	7	0 (0.0)	14	1 (7.1)	14	1 (7.1)	28	2 (7.1)
外傷性脳損傷	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象								
パーキンソン病	26	2 (7.7)	51	2 (3.9)	53	3 (5.7)	104	5 (4.8)
非定型パーキンソニズム								
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	6	1 (16.7)	3	0 (0.0)	9	1 (11.1)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
進行性核上性麻痺	2	0 (0.0)	2	1 (50.0)	1	0 (0.0)	3	1 (33.3)
脳卒中	7	0 (0.0)	14	0 (0.0)	14	0 (0.0)	28	0 (0.0)
外傷性脳損傷	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象								
パーキンソン病	26	1 (3.8)	51	1 (2.0)	53	1 (1.9)	104	2 (1.9)
非定型パーキンソニズム								
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	9	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	1	0 (0.0)	3	0 (0.0)
脳卒中	7	0 (0.0)	14	0 (0.0)	14	0 (0.0)	28	0 (0.0)
外傷性脳損傷	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	4	0 (0.0)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-5-1-1-1、Table 1.2.2-10-5-1-1-2、Table 1.2.2-10-5-2-1-1、Table 1.2.2-10-5-2-1-2、Table 1.2.2-11-5-1-1-1、Table 1.2.2-11-5-2-1-1、Table 1.2.2-12-5-1-1-1、Table 1.2.2-12-5-2-1-1、Table 1.2.2-13-5-1-1-1、Table 1.2.2-13-5-2-1-1］

（2）国内 301 試験

慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約を表 2.7.4-89 に示す。

グループを併合した集団での慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 43.4%（33/76 名）、非定型パーキンソニズムで 60.0%（3/5 名）、脳卒中後で 33.3%（1/3 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、筋ジストロフィーで 66.7%（2/3 名）、その他（症候性てんかん及び失語症、先天性ミオパチー、多発性硬化症）で 66.7%（2/3 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 11.8%（9/76 名）、非定型パーキンソニズムで 0.0%（0/5 名）、脳卒中後で 33.3%（1/3 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、筋ジストロフィーで 66.7%（2/3 名）、その他で 33.3%（1/3 名）であった。

パーキンソン病以外の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-9-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-9-5-3-1-1、Table 14.3.1.2-9-5-1-2-1、Table 14.3.1.2-9-5-2-2-1、Table 14.3.1.2-9-5-3-2-1、Table 14.3.1.2-10-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-10-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-10-5-3-1-1、Table 14.3.1.2-11-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-11-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-11-5-3-1-1、Table 14.3.1.2-12-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-12-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-12-5-3-1-1］。

表 2.7.4-89　慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
パーキンソン病	51	22 (43.1)	25	11 (44.0)	76	33 (43.4)
非定型パーキンソニズム	4	2 (50.0)	1	1 (100.0)	5	3 (60.0)
多系統萎縮症	1	1 (100.0)	0	0 (-)	1	1 (100.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	1 (33.3)	1	1 (100.0)	4	2 (50.0)
脳卒中	3	1 (33.3)	0	0 (-)	3	1 (33.3)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	2 (66.7)	3	2 (66.7)
その他	1	0 (0.0)	2	2 (100.0)	3	2 (66.7)
副作用						
パーキンソン病	51	6 (11.8)	25	3 (12.0)	76	9 (11.8)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	1 (33.3)	0	0 (-)	3	1 (33.3)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	2 (66.7)	3	2 (66.7)
その他	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	3	1 (33.3)

表 2.7.4-89　慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
重篤な有害事象						
パーキンソン病	51	6 (11.8)	25	4 (16.0)	76	10 (13.2)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	0 (0.0)	0	0 (-)	3	0 (0.0)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	1 (50.0)	2	1 (50.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
その他	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象						
パーキンソン病	51	0 (0.0)	25	1 (4.0)	76	1 (1.3)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	0 (0.0)	0	0 (-)	3	0 (0.0)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	1 (50.0)	2	1 (50.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
その他	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
パーキンソン病	51	2 (3.9)	25	3 (12.0)	76	5 (6.6)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	0 (0.0)	0	0 (-)	3	0 (0.0)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	1 (33.3)	3	1 (33.3)
その他	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	3	1 (33.3)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-9-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-9-5-3-1-1、Table 14.3.1.2-9-5-1-2-1、Table 14.3.1.2-9-5-2-2-1、Table 14.3.1.2-9-5-3-2-1、Table 14.3.1.2-10-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-10-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-10-5-3-1-1、Table 14.3.1.2-11-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-11-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-11-5-3-1-1、Table 14.3.1.2-12-5-1-1-1、Table 14.3.1.2-12-5-2-1-1、Table 14.3.1.2-12-5-3-1-1]

2.7.4.5.1.5.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与全体の慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約を表 2.7.4-90 に示す。

NT 201 100 U 群での反復投与全体の慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 65.7%（44/67 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）

で 100.0%（3/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、脳卒中後で 58.8%（10/17 名）、外傷性脳損傷後で 33.3%（1/3 名）であった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 19.4%（13/67 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、脳卒中後で 17.6%（3/17 名）、外傷性脳損傷後で 33.3%（1/3 名）であった。

パーキンソン病以外の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-1-2-2-5、Table 1.2.2-10-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-2-2-2-5、Table 1.2.2-11-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-11-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-12-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-12-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-13-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-13-5-2-2-1-5］。

表 2.7.4-90　慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
パーキンソン病	60	37 (61.7)	67	44 (65.7)	127	81 (63.8)
非定型パーキンソニズム						
多系統萎縮症	7	6 (85.7)	3	3 (100.0)	10	9 (90.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
進行性核上性麻痺	4	3 (75.0)	1	1 (100.0)	5	4 (80.0)
脳卒中	17	10 (58.8)	17	10 (58.8)	34	20 (58.8)
外傷性脳損傷	2	0 (0.0)	3	1 (33.3)	5	1 (20.0)
副作用						
パーキンソン病	60	7 (11.7)	67	13 (19.4)	127	20 (15.7)
非定型パーキンソニズム						
多系統萎縮症	7	0 (0.0)	3	0 (0.0)	10	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
脳卒中	17	5 (29.4)	17	3 (17.6)	34	8 (23.5)
外傷性脳損傷	2	0 (0.0)	3	1 (33.3)	5	1 (20.0)
重篤な有害事象						
パーキンソン病	60	15 (25.0)	67	16 (23.9)	127	31 (24.4)
非定型パーキンソニズム						
多系統萎縮症	7	3 (42.9)	3	0 (0.0)	10	3 (30.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	4	1 (25.0)	1	0 (0.0)	5	1 (20.0)
脳卒中	17	2 (11.8)	17	3 (17.6)	34	5 (14.7)
外傷性脳損傷	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)	5	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象						
パーキンソン病	60	15 (25.0)	67	11 (16.4)	127	26 (20.5)
非定型パーキンソニズム						
多系統萎縮症	7	3 (42.9)	3	0 (0.0)	10	3 (30.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
進行性核上性麻痺	4	2 (50.0)	1	0 (0.0)	5	2 (40.0)
脳卒中	17	0 (0.0)	17	2 (11.8)	34	2 (5.9)
外傷性脳損傷	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)	5	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
パーキンソン病	60	4 (6.7)	67	9 (13.4)	127	13 (10.2)
非定型パーキンソニズム						
多系統萎縮症	7	1 (14.3)	3	0 (0.0)	10	1 (10.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	4	1 (25.0)	1	0 (0.0)	5	1 (20.0)
脳卒中	17	0 (0.0)	17	0 (0.0)	34	0 (0.0)
外傷性脳損傷	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)	5	0 (0.0)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-1-2-2-5、Table 1.2.2-11-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-12-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-13-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-2-2-2-5、Table 1.2.2-11-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-12-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-13-5-2-2-1-5］

（2）国内 301 試験

反復投与全体の慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約を表 2.7.4-91 に示す。

グループを併合した集団の反復投与全体での慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害

事象の発現割合は、パーキンソン病で 81.6%（62/76 名）、非定型パーキンソニズムで 100.0%（5/5 名）、脳卒中後で 66.7%（2/3 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、筋ジストロフィーで 100.0%（3/3 名）、その他（症候性てんかん及び失語症、先天性ミオパチー、多発性硬化症）で 100.0%（3/3 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 17.1%（13/76 名）、非定型パーキンソニズムで 0.0%（0/5 名）、脳卒中後で 33.3%（1/3 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、筋ジストロフィーで 100.0%（3/3 名）、その他で 33.3%（1/3 名）であった。ALS の被験者及び筋ジストロフィーの被験者すべてに有害事象及び副作用が発現したが、ALS の被験者では PT 別の有害事象及び副作用に特筆すべき傾向はなかった。筋ジストロフィーの被験者で多く発現した有害事象及び副作用（PT）は嚥下障害であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-1-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-2-4］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-10-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-10-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-3-1-4］。

表 2.7.4-91　慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
パーキンソン病	51	40 (78.4)	25	22 (88.0)	76	62 (81.6)
非定型パーキンソニズム	4	4 (100.0)	1	1 (100.0)	5	5 (100.0)
多系統萎縮症	1	1 (100.0)	0	0 (-)	1	1 (100.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	4	4 (100.0)
脳卒中	3	2 (66.7)	0	0 (-)	3	2 (66.7)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	3 (100.0)	3	3 (100.0)
その他	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	3	3 (100.0)
副作用						
パーキンソン病	51	8 (15.7)	25	5 (20.0)	76	13 (17.1)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	1 (33.3)	0	0 (-)	3	1 (33.3)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	3 (100.0)	3	3 (100.0)
その他	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	3	1 (33.3)

表 2.7.4-91　慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
重篤な有害事象						
パーキンソン病	51	10 (19.6)	25	8 (32.0)	76	18 (23.7)
非定型パーキンソニズム	4	1 (25.0)	1	0 (0.0)	5	1 (20.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	1 (33.3)	1	0 (0.0)	4	1 (25.0)
脳卒中	3	0 (0.0)	0	0 (-)	3	0 (0.0)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
その他	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象						
パーキンソン病	51	2 (3.9)	25	4 (16.0)	76	6 (7.9)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	0 (0.0)	0	0 (-)	3	0 (0.0)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
その他	1	0 (0.0)	2	0 (0.0)	3	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
パーキンソン病	51	2 (3.9)	25	4 (16.0)	76	6 (7.9)
非定型パーキンソニズム	4	0 (0.0)	1	0 (0.0)	5	0 (0.0)
多系統萎縮症	1	0 (0.0)	0	0 (-)	1	0 (0.0)
大脳皮質基底核変性症	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
進行性核上性麻痺	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
脳卒中	3	0 (0.0)	0	0 (-)	3	0 (0.0)
外傷性脳損傷	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
脳性麻痺	0	0 (-)	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	0	0 (-)	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)
筋ジストロフィー	0	0 (-)	3	2 (66.7)	3	2 (66.7)
その他	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)	3	1 (33.3)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。

出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-1-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-2-4、Table 14.3.1.2-10-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-10-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-10-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-3-1-4]

2.7.4.5.1.6　ベースライン時の安静時唾液分泌量

ベースライン時の安静時唾液分泌量（Unstimulated Salivary Flow Rate：uSFR）について、「中央値未満」又は「中央値以上」で層別した。

2.7.4.5.1.6.1　　単回投与

（1）海外 3090 試験

ベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約を表 2.7.4-92 に示す。

NT 201 100 U 群でのベースライン時の uSFR 別（中央値未満、中央値以上）の有害事象の発現割合は、中央値未満で 42.1%（16/38 名）、中央値以上で 52.8%（19/36 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 7.9%（3/38 名）、中央値以上で 8.3%（3/36 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-7-1-1、Table 1.2.2-10-7-1-2］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-7-1-1、Table 1.2.2-12-7-1-1、Table 1.2.2-13-7-1-1］。

表 2.7.4-92　ベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
中央値未満	19	10 (52.6)	35	17 (48.6)	38	16 (42.1)	73	33 (45.2)
中央値以上	17	6 (35.3)	39	15 (38.5)	36	19 (52.8)	75	34 (45.3)
副作用								
中央値未満	19	0 (0.0)	35	5 (14.3)	38	3 (7.9)	73	8 (11.0)
中央値以上	17	3 (17.6)	39	2 (5.1)	36	3 (8.3)	75	5 (6.7)
重篤な有害事象								
中央値未満	19	2 (10.5)	35	5 (14.3)	38	5 (13.2)	73	10 (13.7)
中央値以上	17	1 (5.9)	39	2 (5.1)	36	4 (11.1)	75	6 (8.0)
重症度が高度の有害事象								
中央値未満	19	2 (10.5)	35	2 (5.7)	38	4 (10.5)	73	6 (8.2)
中央値以上	17	0 (0.0)	39	2 (5.1)	36	0 (0.0)	75	2 (2.7)
治験中止に至った有害事象								
中央値未満	19	1 (5.3)	35	1 (2.9)	38	1 (2.6)	73	2 (2.7)
中央値以上	17	0 (0.0)	39	0 (0.0)	36	0 (0.0)	75	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-7-1-1、Table 1.2.2-10-7-1-2、Table 1.2.2-11-7-1-1、Table 1.2.2-12-7-1-1、Table 1.2.2-13-7-1-1］

（2）国内 301 試験（グループ A のみ）

ベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約を表 2.7.4-93 に示す。

ベースライン時の uSFR 別（中央値未満、中央値以上）による有害事象の発現割合は、中央値未満で 44.8%（13/29 名）、中央値以上で 41.4%（12/29 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 10.3%（3/29 名）、中央値以上で 13.8%（4/29 名）であった。有害事象と副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象と副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-7-1-1、Table 14.3.1.2-9-7-2-1］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-7-1-1、Table 14.3.1.2-11-7-1-1、Table 14.3.1.2-12-7-1-1］。

表 2.7.4-93　ベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A	
	N	n (%)
有害事象		
中央値未満	29	13 (44.8)
中央値以上	29	12 (41.4)
副作用		
中央値未満	29	3 (10.3)
中央値以上	29	4 (13.8)
重篤な有害事象		
中央値未満	29	4 (13.8)
中央値以上	29	2 (6.9)
重症度が高度の有害事象		
中央値未満	29	0 (0.0)
中央値以上	29	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象		
中央値未満	29	1 (3.4)
中央値以上	29	1 (3.4)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-7-1-1、Table 14.3.1.2-9-7-2-1、Table 14.3.1.2-10-7-1-1、Table 14.3.1.2-11-7-1-1、Table 14.3.1.2-12-7-1-1］

2.7.4.5.1.6.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与全体のベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約を表 2.7.4-94 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体でのベースライン時の uSFR 別（中央値未満、中央値以上）の有害事象の発現割合は、中央値未満で 60.4%（29/48 名）、中央値以上で 72.1%（31/43 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 16.7%（8/48 名）、中央値以上で 20.9%（9/43 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-7-2-1-5、Table 1.2.2-10-7-2-2-5］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-7-2-1-5、Table 1.2.2-12-7-2-1-5、Table 1.2.2-13-7-2-1-5］。

表 2.7.4-94　ベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
中央値未満	42	27 (64.3)	48	29 (60.4)	90	56 (62.2)
中央値以上	47	29 (61.7)	43	31 (72.1)	90	60 (66.7)
副作用						
中央値未満	42	8 (19.0)	48	8 (16.7)	90	16 (17.8)
中央値以上	47	4 (8.5)	43	9 (20.9)	90	13 (14.4)
重篤な有害事象						
中央値未満	42	9 (21.4)	48	8 (16.7)	90	17 (18.9)
中央値以上	47	12 (25.5)	43	11 (25.6)	90	23 (25.6)
重症度が高度の有害事象						
中央値未満	42	11 (26.2)	48	6 (12.5)	90	17 (18.9)
中央値以上	47	9 (19.1)	43	8 (18.6)	90	17 (18.9)
治験中止に至った有害事象						
中央値未満	42	3 (7.1)	48	5 (10.4)	90	8 (8.9)
中央値以上	47	3 (6.4)	43	4 (9.3)	90	7 (7.8)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-7-2-1-5、Table 1.2.2-10-7-2-2-5、Table 1.2.2-11-7-2-1-5、Table 1.2.2-12-7-2-1-5、Table 1.2.2-13-7-2-1-5］

（2）国内 301 試験（グループ A のみ）

反復投与全体のベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約を表 2.7.4-95 に示す。

反復投与全体でのベースライン時の uSFR 別（中央値未満、中央値以上）による有害事象の発現割合は、中央値未満で 82.8%（24/29 名）、中央値以上で 75.9%（22/29 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 17.2%（5/29 名）、中央値以上で 13.8%（4/29 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-7-1-4、Table 14.3.1.2-9-7-2-4］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-7-1-4、Table 14.3.1.2-11-7-1-4、Table 14.3.1.2-12-7-1-4］。

表 2.7.4-95　ベースライン時の uSFR 別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A	
	N	n (%)
有害事象		
中央値未満	29	24 (82.8)
中央値以上	29	22 (75.9)
副作用		
中央値未満	29	5 (17.2)
中央値以上	29	4 (13.8)
重篤な有害事象		
中央値未満	29	6 (20.7)
中央値以上	29	5 (17.2)
重症度が高度の有害事象		
中央値未満	29	2 (6.9)
中央値以上	29	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象		
中央値未満	29	1 (3.4)
中央値以上	29	1 (3.4)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-7-1-4、Table 14.3.1.2-9-7-2-4、Table 14.3.1.2-10-7-1-4、Table 14.3.1.2-11-7-1-4、Table 14.3.1.2-12-7-1-4］

2.7.4.5.1.7　ベースライン時の体重

ベースライン時の体重について、「中央値未満」又は「中央値以上」で層別した。

2.7.4.5.1.7.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

ベースライン時の体重別の有害事象の要約を表 2.7.4-96 に示す。

NT 201 100 U 群でのベースライン時の体重別（中央値未満、中央値以上）の有害事象の発現割合は、中央値未満で 52.8%（19/36 名）、中央値以上で 42.1%（16/38 名）、副作用の発現割合は中央値未満で 5.6%（2/36 名）、中央値以上で 10.5%（4/38 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-8-1-1、Table 1.2.2-10-8-1-2］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-8-1-1、Table 1.2.2-12-8-1-1、Table 1.2.2-13-8-1-1］。

表 2.7.4-96　ベースライン時の体重別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
中央値未満	14	5 (35.7)	41	18 (43.9)	36	19 (52.8)	77	37 (48.1)
中央値以上	22	11 (50.0)	33	14 (42.4)	38	16 (42.1)	71	30 (42.3)
副作用								
中央値未満	14	1 (7.1)	41	3 (7.3)	36	2 (5.6)	77	5 (6.5)
中央値以上	22	2 (9.1)	33	4 (12.1)	38	4 (10.5)	71	8 (11.3)
重篤な有害事象								
中央値未満	14	1 (7.1)	41	5 (12.2)	36	4 (11.1)	77	9 (11.7)
中央値以上	22	2 (9.1)	33	2 (6.1)	38	5 (13.2)	71	7 (9.9)
重症度が高度の有害事象								
中央値未満	14	1 (7.1)	41	2 (4.9)	36	1 (2.8)	77	3 (3.9)
中央値以上	22	1 (4.5)	33	2 (6.1)	38	3 (7.9)	71	5 (7.0)
治験中止に至った有害事象								
中央値未満	14	1 (7.1)	41	1 (2.4)	36	0 (0.0)	77	1 (1.3)
中央値以上	22	0 (0.0)	33	0 (0.0)	38	1 (2.6)	71	1 (1.4)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-8-1-1、Table 1.2.2-10-8-1-2、Table 1.2.2-11-8-1-1、Table 1.2.2-12-8-1-1、Table 1.2.2-13-8-1-1］

（2）国内 301 試験（グループ A のみ）

ベースライン時の体重別の有害事象の要約を表 2.7.4-97 に示す。

ベースライン時の体重別（中央値未満、中央値以上）による有害事象の発現割合は、中央値未満で 46.4%（13/28 名）、中央値以上で 40.0%（12/30 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 17.9%（5/28 名）、中央値以上で 6.7%（2/30 名）であった。有害事象の発現割合に大きな差はなく、副作用の発現割合は中央値未満でやや高かったが、PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-8-1-1、Table 14.3.1.2-9-8-2-1］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-8-1-1、Table 14.3.1.2-11-8-1-1、Table 14.3.1.2-12-8-1-1］。

表 2.7.4-97　ベースライン時の体重別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A	
	N	n (%)
有害事象		
中央値未満	28	13 (46.4)
中央値以上	30	12 (40.0)
副作用		
中央値未満	28	5 (17.9)
中央値以上	30	2 (6.7)
重篤な有害事象		
中央値未満	28	2 (7.1)
中央値以上	30	4 (13.3)
重症度が高度の有害事象		
中央値未満	28	0 (0.0)
中央値以上	30	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象		
中央値未満	28	2 (7.1)
中央値以上	30	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-8-1-1、Table 14.3.1.2-9-8-2-1、Table 14.3.1.2-10-8-1-1、Table 14.3.1.2-11-8-1-1、Table 14.3.1.2-12-8-1-1］

2.7.4.5.1.7.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

反復投与全体のベースライン時の体重別の有害事象の要約を表 2.7.4-98 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体でのベースライン時の体重別（中央値未満、中央値以上）の有害事象の発現割合は、中央値未満で 66.7%（28/42 名）、中央値以上で 65.3%（32/49 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 16.7%（7/42 名）、中央値以上で 20.4%（10/49 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-8-2-1-5、Table 1.2.2-10-8-2-2-5］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-8-2-1-5、Table 1.2.2-12-8-2-1-5、Table 1.2.2-13-8-2-1-5］。

表 2.7.4-98　ベースライン時の体重別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
中央値未満	45	26 (57.8)	42	28 (66.7)	87	54 (62.1)
中央値以上	44	30 (68.2)	49	32 (65.3)	93	62 (66.7)
副作用						
中央値未満	45	5 (11.1)	42	7 (16.7)	87	12 (13.8)
中央値以上	44	7 (15.9)	49	10 (20.4)	93	17 (18.3)
重篤な有害事象						
中央値未満	45	10 (22.2)	42	8 (19.0)	87	18 (20.7)
中央値以上	44	11 (25.0)	49	11 (22.4)	93	22 (23.7)
重症度が高度の有害事象						
中央値未満	45	9 (20.0)	42	4 (9.5)	87	13 (14.9)
中央値以上	44	11 (25.0)	49	10 (20.4)	93	21 (22.6)
治験中止に至った有害事象						
中央値未満	45	1 (2.2)	42	3 (7.1)	87	4 (4.6)
中央値以上	44	5 (11.4)	49	6 (12.2)	93	11 (11.8)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-8-2-1-5、Table 1.2.2-10-8-2-2-5、Table 1.2.2-11-8-2-1-5、Table 1.2.2-12-8-2-1-5、Table 1.2.2-13-8-2-1-5］

（2）国内 301 試験（グループ A のみ）

反復投与全体のベースライン時の体重別の有害事象の要約を表 2.7.4-99 に示す。

反復投与全体でのベースライン時の体重別（中央値未満、中央値以上）の有害事象の発現割合は、中央値未満で 85.7%（24/28 名）、中央値以上で 73.3%（22/30 名）、副作用の発現割合は、中央値未満で 21.4%（6/28 名）、中央値以上で 10.0%（3/30 名）であった。有害事象の発現割合に大きな差はなく、副作用の発現割合は体重が中央値未満で高かったが、PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-8-1-4、Table 14.3.1.2-9-8-2-4］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-8-1-4、Table 14.3.1.2-11-8-1-4、Table 14.3.1.2-12-8-1-4］。

表 2.7.4-99　ベースライン時の体重別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A	
	N	n (%)
有害事象		
中央値未満	28	24 (85.7)
中央値以上	30	22 (73.3)
副作用		
中央値未満	28	6 (21.4)
中央値以上	30	3 (10.0)
重篤な有害事象		
中央値未満	28	7 (25.0)
中央値以上	30	4 (13.3)
重症度が高度の有害事象		
中央値未満	28	2 (7.1)
中央値以上	30	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象		
中央値未満	28	2 (7.1)
中央値以上	30	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-8-1-4、Table 14.3.1.2-9-8-2-4、Table 14.3.1.2-10-8-1-4、Table 14.3.1.2-11-8-1-4、Table 14.3.1.2-12-8-1-4］

2.7.4.5.1.8　登録前検査時点での抗パーキンソン病薬の用量（L-ドパ換算用量相当量）

海外 3090 試験では本項目の評価は行わなかった。

国内 301 試験の反復投与全体での登録前検査時点での抗パーキンソン病薬の L-ドパ換算用量相当量（600 mg 未満、600 mg 以上）別の有害事象の要約を表 2.7.4-100 に示す。

グループを併合した集団では、反復投与全体の L-ドパ換算用量相当量別の有害事象の発現割合は、600 mg 未満で 80.0%（16/20 名）、600 mg 以上で 82.1%（46/56 名）、副作用の発現割合は 600 mg 未満で 25.0%（5/20 名）、600 mg 以上で 14.3%（8/56 名）であり、有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-9-1-4、Table 14.3.1.2-9-9-2-4］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-9-1-4、Table 14.3.1.2-11-9-1-4、Table 14.3.1.2-12-9-1-4］。

グループ A とグループ B それぞれでの発現状況は、グループを併合した集団と同様であった。

表 2.7.4-100　登録前検査時点での抗パーキンソン病薬の用量（L-ドパ換算用量相当量）別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
600 mg 未満	12	9 (75.0)	8	7 (87.5)	20	16 (80.0)
600 mg 以上	39	31 (79.5)	17	15 (88.2)	56	46 (82.1)
副作用						
600 mg 未満	12	1 (8.3)	8	4 (50.0)	20	5 (25.0)
600 mg 以上	39	7 (17.9)	17	1 (5.9)	56	8 (14.3)
重篤な有害事象						
600 mg 未満	12	1 (8.3)	8	4 (50.0)	20	5 (25.0)
600 mg 以上	39	9 (23.1)	17	4 (23.5)	56	13 (23.2)
重症度が高度の有害事象						
600 mg 未満	12	0 (0.0)	8	1 (12.5)	20	1 (5.0)
600 mg 以上	39	2 (5.1)	17	3 (17.6)	56	5 (8.9)
治験中止に至った有害事象						
600 mg 未満	12	1 (8.3)	8	3 (37.5)	20	4 (20.0)
600 mg 以上	39	1 (2.6)	17	1 (5.9)	56	2 (3.6)

出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-9-1-4、Table 14.3.1.2-9-9-2-4、Table 14.3.1.2-10-9-1-4、Table 14.3.1.2-11-9-1-4、Table 14.3.1.2-12-9-1-4]

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　投与部位の特定方法

投与部位の特定方法について、「超音波検査」又は「解剖学的ランドマーク」で層別した。

2.7.4.5.2.1.1　単回投与

（1）海外 3090 試験

投与部位の特定方法別の有害事象の要約を表 2.7.4-101 に示す。

NT 201 100 U 群での投与部位の特定方法別の有害事象の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 50.0%（18/36 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 33.3%（9/27 名）、副作用の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 11.1%（4/36 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 0.0%（0/27 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合は超音波検査を使用した被験者で高かったが、PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-6-1-1、Table 1.2.2-10-6-1-2］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-6-1-1、Table 1.2.2-12-6-1-1、Table 1.2.2-13-6-1-1］。

表 2.7.4-101　投与部位の特定方法別の有害事象の要約（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	Placebo		NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象								
超音波検査	15	4 (26.7)	34	15 (44.1)	36	18 (50.0)	70	33 (47.1)
解剖学的ランドマーク	14	7 (50.0)	29	9 (31.0)	27	9 (33.3)	56	18 (32.1)
副作用								
超音波検査	15	2 (13.3)	34	3 (8.8)	36	4 (11.1)	70	7 (10.0)
解剖学的ランドマーク	14	0 (0.0)	29	3 (10.3)	27	0 (0.0)	56	3 (5.4)
重篤な有害事象								
超音波検査	15	0 (0.0)	34	1 (2.9)	36	4 (11.1)	70	5 (7.1)
解剖学的ランドマーク	14	2 (14.3)	29	1 (3.4)	27	1 (3.7)	56	2 (3.6)
重症度が高度の有害事象								
超音波検査	15	0 (0.0)	34	0 (0.0)	36	1 (2.8)	70	1 (1.4)
解剖学的ランドマーク	14	0 (0.0)	29	0 (0.0)	27	1 (3.7)	56	1 (1.8)
治験中止に至った有害事象								
超音波検査	15	0 (0.0)	34	0 (0.0)	36	0 (0.0)	70	0 (0.0)
解剖学的ランドマーク	14	0 (0.0)	29	0 (0.0)	27	0 (0.0)	56	0 (0.0)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-6-1-1、Table 1.2.2-10-6-1-2、Table 1.2.2-11-6-1-1、Table 1.2.2-12-6-1-1、Table 1.2.2-13-6-1-1］

（2）国内 301 試験

投与部位の特定方法別の有害事象の要約を表 2.7.4-102 に示す。

グループを併合した集団での投与部位の特定方法別の有害事象の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 46.0%（40/87 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 60.0%（3/5 名）、副作用の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 16.1%（14/87 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 20.0%（1/5 名）であった。

解剖学的ランドマークを使用した被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-6-1-1、Table 14.3.1.2-9-6-2-1、Table 14.3.1.2-10-6-1-1、Table 14.3.1.2-11-6-1-1、Table 14.3.1.2-12-6-1-1］。

表 2.7.4-102　投与部位の特定方法別の有害事象の要約（単回投与）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
超音波検査	55	23 (41.8)	32	17 (53.1)	87	40 (46.0)
解剖学的ランドマーク	3	2 (66.7)	2	1 (50.0)	5	3 (60.0)
副作用						
超音波検査	55	7 (12.7)	32	7 (21.9)	87	14 (16.1)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	2	1 (50.0)	5	1 (20.0)
重篤な有害事象						
超音波検査	55	6 (10.9)	32	4 (12.5)	87	10 (11.5)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	2	1 (50.0)	5	1 (20.0)
重症度が高度の有害事象						
超音波検査	55	0 (0.0)	32	2 (6.3)	87	2 (2.3)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	2	0 (0.0)	5	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
超音波検査	55	2 (3.6)	32	4 (12.5)	87	6 (6.9)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	2	1 (50.0)	5	1 (20.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-6-1-1、Table 14.3.1.2-9-6-2-1、Table 14.3.1.2-10-6-1-1、Table 14.3.1.2-11-6-1-1、Table 14.3.1.2-12-6-1-1］

2.7.4.5.2.1.2　反復投与

（1）海外 3090 試験

各投与回で同一の特定方法を使用した被験者のみを対象とした、反復投与全体の投与部位の特定方法別の有害事象の要約を表 2.7.4-103 に示す。

NT 201 100 U 群の反復投与全体での投与部位の特定方法別の有害事象の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 65.9%（29/44 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 57.6%（19/33 名）、副作用の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 22.7%（10/44 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 6.1%（2/33 名）であった。有害事象の発現割合に大きな差はなく、副作用の発現割合は超音波検査を使用した被験者で高かったが、PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-6-2-1-5、Table 1.2.2-10-6-2-2-5］。

重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-6-2-1-5、Table 1.2.2-12-6-2-1-5、Table 1.2.2-13-6-2-1-5］。

表 2.7.4-103　投与部位の特定方法別の有害事象の要約（反復投与全体）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U		Total NT 201	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
超音波検査	41	25 (61.0)	44	29 (65.9)	85	54 (63.5)
解剖学的ランドマーク	37	22 (59.5)	33	19 (57.6)	70	41 (58.6)
副作用						
超音波検査	41	6 (14.6)	44	10 (22.7)	85	16 (18.8)
解剖学的ランドマーク	37	5 (13.5)	33	2 (6.1)	70	7 (10.0)
重篤な有害事象						
超音波検査	41	7 (17.1)	44	8 (18.2)	85	15 (17.6)
解剖学的ランドマーク	37	8 (21.6)	33	5 (15.2)	70	13 (18.6)
重症度が高度の有害事象						
超音波検査	41	6 (14.6)	44	5 (11.4)	85	11 (12.9)
解剖学的ランドマーク	37	7 (18.9)	33	4 (12.1)	70	11 (15.7)
治験中止に至った有害事象						
超音波検査	41	1 (2.4)	44	0 (0.0)	85	1 (1.2)
解剖学的ランドマーク	37	2 (5.4)	33	2 (6.1)	70	4 (5.7)

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-6-2-1-5、Table 1.2.2-10-6-2-2-5、Table 1.2.2-11-6-2-1-5、Table 1.2.2-12-6-2-1-5、Table 1.2.2-13-6-2-1-5］

（2）国内 301 試験

各投与回で同一の特定方法を使用した被験者のみを対象とした、反復投与全体の投与部位の特定方法別の有害事象の要約を表 2.7.4-104 に示す。

反復投与全体での投与部位の特定方法別の有害事象の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 79.7%（51/64 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 100.0%（4/4 名）、副作用の発現割合は、超音波検査を使用した被験者で 12.5%（8/64 名）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で 0.0%（0/4 名）であった。

解剖学的ランドマークを使用した被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-6-1-4、Table 14.3.1.2-9-6-2-4、Table 14.3.1.2-10-6-1-4、Table 14.3.1.2-11-6-1-4、Table 14.3.1.2-12-6-1-4］。

表 2.7.4-104　投与部位の特定方法別の有害事象の要約（反復投与全体）（国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
有害事象						
超音波検査	45	35 (77.8)	19	16 (84.2)	64	51 (79.7)
解剖学的ランドマーク	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	4	4 (100.0)
副作用						
超音波検査	45	4 (8.9)	19	4 (21.1)	64	8 (12.5)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
重篤な有害事象						
超音波検査	45	8 (17.8)	19	4 (21.1)	64	12 (18.8)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象						
超音波検査	45	2 (4.4)	19	3 (15.8)	64	5 (7.8)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象						
超音波検査	45	0 (0.0)	19	0 (0.0)	64	0 (0.0)
解剖学的ランドマーク	3	0 (0.0)	1	0 (0.0)	4	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-6-1-4、Table 14.3.1.2-9-6-2-4、Table 14.3.1.2-10-6-1-4、Table 14.3.1.2-11-6-1-4、Table 14.3.1.2-12-6-1-4］

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本承認申請では、薬物動態学的相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、妊娠の報告はなかった。

NT 201 の妊娠中の被験者への投与経験は限られている。NT 201 の臨床試験では 29 名の妊娠が報告されており、いずれの母親及び子供にも影響はなかった。

現行の添付文書には、妊婦に対して「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」、授乳婦に対して「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と記載している。本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起をすることとした。

2.7.4.5.5　過量投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の過量投与の報告はなかった。

現行の添付文書には、「A 型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある」と記載している。本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起をすることとした。

2.7.4.5.6 薬物乱用

A 型ボツリヌス毒素製剤に関する薬物乱用の報告はない。作用機序に基づけば、乱用又は依存性の可能性を疑う根拠はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

一度投与した NT 201 を体内から取り除くことは不可能なため、NT 201 治療での離脱症状の考慮は不要である。臨床試験で反跳現象の効果は収集していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

NT 201 の投与により、無力症、筋力低下、めまい、視力障害、又は両目の眼瞼下垂が生じ、自動車運転及び機械操作で危険が生じる可能性がある。なお、慢性流涎に対する治験において、これらの事象の発現割合はいずれも 2%未満であった。

現行の添付文書には、「本剤投与後、無力症、筋力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること」と記載している。本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起をすることとした。

2.7.4.6 市販後データ

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日に最初にドイツで承認され、現在では欧州連合（European Union：EU）及び欧州経済領域（European Economic Area：EEA）の 30 ヵ国、並びに米国、カナダ等を含む 79 の国で承認されている。国によって承認された適応症は異なるが、眼瞼痙攣、痙性斜頸、痙縮、慢性流涎、眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び顔面上部の皺等の効能で承認を得ている。

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日（国際誕生日）以降、世界中で 7.7 百万人以上に使用されている。最新の市販後の概況として、2023 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までの 1 年間及び累積の安全性データを評価した定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）を［5.3.6-1 PSUR］に添付した。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	定義
遠隔筋への影響	MedDRA PT：調節障害、反射消失、誤嚥、ボツリヌス中毒、徐脈、球麻痺、便秘、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、横隔膜麻痺、複視、口内乾燥、構語障害、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、顔面麻痺、顔面不全麻痺、不全片麻痺、舌下神経不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、第 3 脳神経不全麻痺、麻痺性イレウス、第 4 脳神経不全麻痺、不全単麻痺、筋力低下、麻痺、不全対麻痺、不全麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、骨盤底筋力低下、誤嚥性肺炎、瞳孔反射障害、四肢不全麻痺、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全、会話障害、三叉神経不全麻痺、尿閉、霧視、声帯麻痺、声帯不全麻痺
過敏症反応	SMQ「過敏症」の狭域検索用語
口内乾燥	MedDRA PT：唾液欠乏、口内乾燥、口渇
歯の健康障害	SMQ「歯肉障害」の狭域検索用語 MedDRA HLT：歯牙および歯周の感染および炎症、歯牙表面障害、歯肉感染、歯牙障害 NEC、歯の欠損、歯痛および歯の感覚障害、歯髄障害、歯肉出血、歯肉障害、徴候および症状 NEC、歯牙および歯肉治療手技 MedDRA PT：口腔膿瘍、口腔感染、口腔膿疱、歯科 X 線異常、歯科検査異常、歯肉ポリープ、歯瘻、歯内・歯周病
唾液腺の萎縮	MedDRA PT：唾液腺萎縮、唾液腺障害、唾液腺生検異常
痙攣発作	SMQ「痙攣」の広域検索用語
転倒	MedDRA PT：転倒
注射部位反応	MedDRA HLT：適用および滴下投与部位反応、注射部位反応、投与部位反応 NEC、注入部位反応
嚥下障害	MedDRA PT：嚥下障害、嚥下検査異常、内視鏡的嚥下評価異常、誤嚥、食道食物嵌入
誤嚥性肺炎	MedDRA PT：誤嚥性肺炎

HLT：高位語、NEC：Not elsewhere classified、SMQ：MedDRA 標準検索式

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
PLACEBO	[redacted] / 5[redacted] / Male / White	Decompensation of cardiac degeneration / Cardiac disorders 心臓障害 / Cardiac failure 心不全	[redacted]-11-04 (90) / [redacted]-11-10 (96)	7	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Vertigo / Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害 / Vertigo 回転性めまい	[redacted]-04-02 (52) / [redacted]-04-17 (67)	16	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of preexisting orthostatic hypotension / Vascular disorders 血管障害 / Orthostatic hypotension 起立性低血圧	[redacted]-04-02 (52) / [redacted]-04-17 (67)	16	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 5[redacted] / Male / White	Pyuria / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Pyuria 膿尿	[redacted]-05-23 (103) / [redacted]-05-29 (109)	7	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Hydronephrosis 2nd degree / Renal and urinary disorders 腎および尿路障害 / Hydronephrosis 水腎症	[redacted]-05-23 (103) / [redacted]-05-23 (103)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Bladder catheter clogged / Product issues 製品の問題 / Device occlusion 医療機器閉塞	[redacted]-05-23 (103) / [redacted]-05-23 (103)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
NT 201 75 U	[redacted] / 8[redacted] / Male / White	erosive gastritis / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Gastritis erosive びらん性胃炎	[redacted]-10-07 (100) / [redacted]-10-09 (102)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		subileus / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Subileus 亜イレウス	[redacted]-10-07 (100) / [redacted]-10-09 (102)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of Parkinson symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-10-13 (106) / [redacted]-11-04 (128)	23	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	pneumonia right side / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Pneumonia 肺炎	[redacted]-07-09 (14) / [redacted]-08-22 (58)	45	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Worsening of PD Dementia / Nervous system disorders 神経系障害 / Dementia 認知症	[redacted]-12-01 (-) / [redacted]-01-26 (159)	57	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Female / White	Fall / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Fall 転倒	[redacted]-09-23 (2) / [redacted]-10-02 (11)	10	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Deterioration of General condition / General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態 / General physical health deterioration 全身健康状態悪化	[redacted]-11-23 (63) / [redacted]-12-03 (73)	11	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		severe Halluzination / Psychiatric disorders 精神障害 / Hallucination 幻覚	[redacted]-12-09 (79) / ONGOING	.	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Female / White	Left Femur fracture / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Femur fracture 大腿骨骨折	[redacted]-01-25 (104) / [redacted]-02-05 (115)	12	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	coronary angiography / Investigations 臨床検査 / Angiogram 血管造影	[redacted]-08-03 (88) / [redacted]-08-06 (91)	4	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		stent implantation / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Stent placement ステント留置	[redacted]-08-03 (88) / [redacted]-08-06 (91)	4	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Bronchial asthma exacerbation of disease / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Asthma 喘息	[redacted]-07-05 (33) / [redacted]-08-04 (63)	31	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Pulmonary embolism / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Pulmonary embolism 肺塞栓症	[redacted]-07-05 (33) / [redacted]-07-10 (38)	6	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Lower respiratory tract inflammation / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Lower respiratory tract inflammation 下気道の炎症	[redacted]-07-05 (33) / [redacted]-08-04 (63)	31	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		atrial fibrillation / Cardiac disorders 心臓障害 / Atrial fibrillation 心房細動	[redacted]-07-19 (47) / [redacted]-07-19 (47)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Acute probably drug induced (Pradaxa) hepatocellular damage / Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害 / Drug-induced liver injury 薬物性肝障害	[redacted]-07-22 (50) / [redacted]-09-15 (105)	56	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
NT 201 100 U	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Freezing phenomenon / Nervous system disorders 神経系障害 / Freezing phenomenon すくみ現象	[redacted]-12-26 (71) / [redacted]-02-24 (131)	61	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / 8[redacted] / Male / White	obstruction of the gastrointestinal tract / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Gastrointestinal obstruction 胃腸管閉塞	[redacted]-12-19 (66) / [redacted]-12-30 (77)	12	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	new battery for brain stimulation / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Medical device battery replacement 医療機器バッテリー交換	[redacted]-02-03 (91) / [redacted]-02-09 (97)	7	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	drop attack / Nervous system disorders 神経系障害 / Drop attacks 転倒発作	[redacted]-02-14 (67) / [redacted]-02-15 (68)	2	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象の一覧（単回投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / [redacted] / Male / White	Ulcus cruris / Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害 / Skin ulcer 皮膚潰瘍	[redacted]-06-03 (50) / [redacted]-06-10 (57)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		diarrhea / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Diarrhoea 下痢	[redacted]-06-05 (52) / [redacted]-06-10 (57)	6	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	Parkinson's Disease / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-07-06 (55) / [redacted]-07-30 (79)	25	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	changing of DBS-stimulator / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Medical device change 医療機器変更	[redacted]-07-23 (45) / [redacted]-07-27 (49)	5	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	vertebral fracture LWS 3/4 / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Lumbar vertebral fracture 腰椎骨折	[redacted]-07-20 (35) / [redacted]-08-22 (68)	34	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		(Hospitalization) Rehabilitation after stabilization of LWS3/4 / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Rehabilitation therapy リハビリテーション療法	[redacted]-09-16 (93) / [redacted]-10-07 (114)	22	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Female / White	chest pain / General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態 / Chest pain 胸痛	[redacted]-07-27 (32) / [redacted]-08-03 (39)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

MedDRA Dictionary, Version 26.0

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Listing 1.2.3-1-1］

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / [redacted] / Male / White	erosive gastritis / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Gastritis erosive びらん性胃炎	[redacted]-10-07 (100) / [redacted]-10-09 (102)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		subileus / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Subileus 亜イレウス	[redacted]-10-07 (100) / [redacted]-10-09 (102)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of Parkinson symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-10-13 (106) / [redacted]-11-04 (128)	23	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		severe valvular aortic stenosis / Cardiac disorders 心臓障害 / Aortic valve stenosis 大動脈弁狭窄	[redacted]-04-09 (284) / [redacted]-04-30 (305)	22	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		pre syncope event / Nervous system disorders 神経系障害 / Presyncope 失神寸前の状態	[redacted]-05-03 (308) / [redacted]-05-05 (310)	3	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		vertigo / Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害 / Vertigo 回転性めまい	[redacted]-05-03 (308) / [redacted]-05-05 (310)	3	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		hypertensive crisis / Vascular disorders 血管障害 / Hypertensive crisis 高血圧クリーゼ	[redacted]-05-03 (308) / [redacted]-05-05 (310)	3	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Nausea as part of pre syncope event / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Nausea 悪心	[redacted]-05-03 (308) / [redacted]-05-05 (310)	3	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Worsening of general condition as part of Parkinson`s Disease / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-05-10 (315) / [redacted]-05-13 (318)	4	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of Parkinson symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-07-02 (368) / [redacted]-07-17 (383)	16	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	pneumonia right side / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Pneumonia 肺炎	[redacted]-07-09 (14) / [redacted]-08-22 (58)	45	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	broken right hip / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Hip fracture 股関節部骨折	[redacted]-11-02 (126) / -11-18 (142)	17	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		broken left hip / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Hip fracture 股関節部骨折	[redacted]-02-24 (240) / -03-13 (257)	18	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
		Clostridium difficile infection / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Clostridium difficile infection クロストリジウム・ディフィシレ感染	[redacted]-03-22 (266) / -04-15 (290)	25	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / 5[redacted] / Male / White	Decompensation of cardiac degeneration / Cardiac disorders 心臓障害 / Cardiac failure 心不全	[redacted]-01-13 (160) / -01-19 (166)	7	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Worsening of PD Dementia / Nervous system disorders 神経系障害 / Dementia 認知症	[redacted]-12-01 (-) / -01-26 (159)	57	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Worsening of PD Dementia(2) / Nervous system disorders 神経系障害 / Dementia 認知症	[redacted]-02-26 (190) / -03-06 (198)	9	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Female / White	Fall / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Fall 転倒	[redacted]-09-23 (2) / -10-02 (11)	10	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Deterioration of General condition / General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態 / General physical health deterioration 全身健康状態悪化	[redacted]-11-23 (63) / -12-03 (73)	11	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 6[redacted] / Female / White	severe Halluzination / Psychiatric disorders 精神障害 / Hallucination 幻覚	[redacted]-12-09 (79) / ONGOING	.	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Female / White	Left Femur fracture / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Femur fracture 大腿骨骨折	[redacted]-01-25 (104) / [redacted]-02-05 (115)	12	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Aspiration pneumonia / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Pneumonia aspiration 誤嚥性肺炎	[redacted]-04-03 (152) / [redacted]-04-17 (166)	15	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		oesophagus food impaction / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Oesophageal food impaction 食道食物嵌入	[redacted]-04-03 (152) / [redacted]-04-17 (166)	15	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of Parkinson`s symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-04-17 (166) / [redacted]-05-02 (181)	16	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Urinary tract infection / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Urinary tract infection 尿路感染	[redacted]-11-29 (361) / [redacted]-12-09 (371)	11	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Worsening of Parkinson symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-05-11 (169) / [redacted]-05-28 (186)	18	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Female / White	Fracture of ribs due to falling / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Rib fracture 肋骨骨折	[redacted]-07-27 (223) / [redacted]-08-03 (230)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of Parkinson's disease / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-09-15 (273) / ONGOING	.	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / [redacted] / Female / White	Stroke / Nervous system disorders 神経系障害 / Cerebrovascular accident 脳血管発作	[redacted]-09-27 (245) / [redacted]-10-01 (249)	5	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
		Speech disorders / Nervous system disorders 神経系障害 / Speech disorder 会話障害	[redacted]-09-27 (245) / [redacted]-11-09 (288)	44	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	suspected coagulopathy / Blood and lymphatic system disorders 血液およびリンパ系障害 / Coagulopathy 凝血異常	[redacted]-01-01 (-) / [redacted]-04-12 (428)	103	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Sigma volvulus / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Volvulus 腸の軸捻転	[redacted]-02-28 (384) / [redacted]-04-12 (428)	45	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		faecal vomiting / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Faecal vomiting 吐糞症	[redacted]-02-28 (384) / [redacted]-02-28 (384)	1	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		relaparatomy / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Laparotomy 開腹	[redacted]-03-04 (389) / [redacted]-03-04 (389)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	worsening of parkinson symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-11-06 (249) / [redacted]-11-23 (266)	18	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		generalized tonic-clonic seizure / Nervous system disorders 神経系障害 / Generalised tonic-clonic seizure 全身性強直性間代性発作	[redacted]-02-03 (338) / [redacted]-02-06 (341)	4	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	orthostatic dysregulation / Nervous system disorders 神経系障害 / Orthostatic intolerance 起立不耐性	[redacted]-08-14 (163) / [redacted]-08-25 (174)	12	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		posterior colum syndrom / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Spinal column injury 脊柱損傷	[redacted]-08-14 (163) / [redacted]-08-25 (174)	12	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Sudden cardiac-respiratory arrest / Cardiac disorders 心臓障害 / Cardio-respiratory arrest 心肺停止	[redacted]-04-27 (391) / [redacted]-04-27 (391)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Urinary infection / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Urinary tract infection 尿路感染	[redacted]-11-30 (223) / [redacted]-12-02 (225)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Fever / General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態 / Pyrexia 発熱	[redacted]-11-30 (223) / [redacted]-12-08 (231)	9	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Acute sinusitis / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Acute sinusitis 急性副鼻腔炎	[redacted]-12-02 (225) / [redacted]-12-22 (245)	21	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	megacolon / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Megacolon 巨大結腸	[redacted]-10-05 (151) / [redacted]-10-16 (162)	12	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Volvulus / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Volvulus 腸の軸捻転	[redacted]-10-05 (151) / [redacted]-10-16 (162)	12	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		appendektomia / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Appendicectomy 虫垂切除	[redacted]-10-08 (154) / [redacted]-10-08 (154)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		explorative laparotomie with open Colondekompression / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Laparotomy 開腹	[redacted]-10-08 (154) / [redacted]-10-08 (154)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		installation of a cecal fistula, Enterostomy performed for drainage / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Enterostomy 腸瘻造設	[redacted]-10-08 (154) / [redacted]-10-08 (154)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Lumbar pain (L3) / Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害 / Back pain 背部痛	[redacted]-07-25 (445) / -08-04 (455)	11	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		giant-cell-granuloma / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Giant cell epulis 巨細胞歯肉腫	[redacted]-08-10 (461) / -08-29 (480)	20	SEVERE	Y (Other Medically Important Serious Event)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	coronary angiography / Investigations 臨床検査 / Angiogram 血管造影	[redacted]-08-03 (88) / -08-06 (91)	4	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		stent implantation / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Stent placement ステント留置	[redacted]-08-03 (88) / -08-06 (91)	4	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Bronchial asthma exacerbation of disease / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Asthma 喘息	[redacted]-07-05 (33) / -08-04 (63)	31	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Pulmonary embolism / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Pulmonary embolism 肺塞栓症	[redacted]-07-05 (33) / -07-10 (38)	6	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Lower respiratory tract inflammation / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Lower respiratory tract inflammation 下気道の炎症	[redacted]-07-05 (33) / -08-04 (63)	31	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		atrial fibrillation / Cardiac disorders 心臓障害 / Atrial fibrillation 心房細動	[redacted]-07-19 (47) / -07-19 (47)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Acute probably drug induced (Pradaxa) hepatocellular damage / Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害 / Drug-induced liver injury 薬物性肝障害	[redacted]-07-22 (50) / -09-15 (105)	56	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 75 U	[redacted] / 4[redacted] / Male / White	worsening of Parkinsons Disease / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-01-25 (218) / -02-10 (234)	17	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of Parkinsons disease / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-07-04 (379) / -07-20 (395)	17	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
NT 201 100 U	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Worsening of Parkinson`s symptoms / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-01-16 (247) / -01-29 (260)	14	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		bradycardia / Cardiac disorders 心臓障害 / Bradycardia 徐脈	[redacted]-03-03 (293) / -03-25 (315)	23	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		cardiac Pacemaker implantation / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Cardiac pacemaker insertion 心臓ペースメーカー挿入	[redacted]-03-24 (314) / -03-24 (314)	1	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		reflux oesophagitis / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	[redacted]-05-21 (372) / -05-27 (378)	7	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		aspiration pneumonia / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Pneumonia aspiration 誤嚥性肺炎	[redacted]-05-22 (373) / -05-27 (378)	6	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Akinetic crisis / Nervous system disorders 神経系障害 / Akinesia 無動	[redacted]-12-25 (121) / -01-02 (129)	9	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		battery replacement / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Medical device battery replacement 医療機器バッテリー交換	[redacted]-12-25 (121) / -01-02 (129)	9	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	multiple falls/drops within the last 3 weeks / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Fall 転倒	[redacted]-04-16 (233) / [redacted]-05-07 (254)	22	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		urinary strictures / Renal and urinary disorders 腎および尿路障害 / Urethral stenosis 尿道狭窄	[redacted]-09-09 (379) / [redacted]-09-10 (380)	2	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Freezing phenomenon / Nervous system disorders 神経系障害 / Freezing phenomenon すくみ現象	[redacted]-12-26 (71) / [redacted]-02-24 (131)	61	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / 8[redacted] / Male / White	obstruction of the gastrointestinal tract / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Gastrointestinal obstruction 胃腸管閉塞	[redacted]-12-19 (66) / [redacted]-12-30 (77)	12	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	new battery for brain stimulation / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Medical device battery replacement 医療機器バッテリー交換	[redacted]-02-03 (91) / [redacted]-02-09 (97)	7	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		worsening of movement / Nervous system disorders 神経系障害 / Movement disorder 運動障害	[redacted]-07-06 (244) / [redacted]-07-24 (262)	19	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 5[redacted] / Female / White	ureteroscopic renal stone removal / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Renal stone removal 腎結石除去	[redacted]-08-31 (267) / [redacted]-08-31 (267)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 4[redacted] / Male / White	Motor agitation / Nervous system disorders 神経系障害 / Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	[redacted]-01-05 (394) / [redacted]-01-25 (414)	21	MODERATE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Delusions / Psychiatric disorders 精神障害 / Delusion 妄想	[redacted]-01-10 (399) / [redacted]-01-25 (414)	16	MODERATE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Dopamine dysregulation syndrome / Psychiatric disorders 精神障害 / Dopamine dysregulation syndrome ドーパミン調節障害症候群	[redacted]-01-10 (399) / [redacted]-01-25 (414)	16	MODERATE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / 4[redacted] / Male / White	Delusions / Psychiatric disorders 精神障害 / Delusion 妄想	[redacted]-01-25 (414) / -01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Dopamine dysregulation syndrome / Psychiatric disorders 精神障害 / Dopamine dysregulation syndrome ドーパミン調節障害症候群	[redacted]-01-25 (414) / -01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Consciousness disturbance / Nervous system disorders 神経系障害 / Altered state of consciousness 意識変容状態	[redacted]-01-25 (414) / -01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
		Motor agitation / Nervous system disorders 神経系障害 / Psychomotor hyperactivity 精神運動亢進	[redacted]-01-25 (414) / -01-25 (414)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	Accute pulmonary embolism / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害 / Pulmonary embolism 肺塞栓症	[redacted]-01-23 (411) / -01-23 (411)	1	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 8[redacted] / Female / White	head laceration / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Skin laceration 皮膚裂傷	[redacted]-05-13 (142) / -05-15 (144)	3	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		rib bruise (right side) / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Chest injury 胸部損傷	[redacted]-05-13 (142) / -05-15 (144)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		craniocerebral injury (CCI) / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Craniocerebral injury 頭蓋脳損傷	[redacted]-05-13 (142) / -05-15 (144)	3	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	drop attack / Nervous system disorders 神経系障害 / Drop attacks 転倒発作	[redacted]-02-14 (67) / -02-15 (68)	2	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		exacerbationof pain after rib fracture / General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態 / Pain 疼痛	[redacted]-08-24 (258) / -08-31 (265)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	skull contusion / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Head injury 頭部損傷	[redacted]-08-24 (258) / [redacted]-08-31 (265)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		rib fracture C3, C4 right / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Rib fracture 肋骨骨折	[redacted]-08-24 (258) / [redacted]-08-31 (265)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		abrasion head and shoulder / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Skin abrasion 皮膚擦過傷	[redacted]-08-24 (258) / [redacted]-08-31 (265)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / White	parkinson disease worsening / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-05-30 (152) / ONGOING	.	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 5[redacted] / Male / White	Depression / Psychiatric disorders 精神障害 / Depression うつ病	[redacted]-06-27 (144) / [redacted]-08-13 (191)	48	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Suicidal thoughts / Psychiatric disorders 精神障害 / Suicidal ideation 自殺念慮	[redacted]-06-27 (144) / [redacted]-08-13 (191)	48	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	worsening of vertigo / Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害 / Vertigo 回転性めまい	[redacted]-06-15 (442) / [redacted]-06-19 (446)	5	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Ulcus cruris / Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害 / Skin ulcer 皮膚潰瘍	[redacted]-06-03 (50) / [redacted]-06-10 (57)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		diarrhea / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Diarrhoea 下痢	[redacted]-06-05 (52) / [redacted]-06-10 (57)	6	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	Parkinson's Disease / Nervous system disorders 神経系障害 / Parkinson's disease パーキンソン病	[redacted]-07-06 (55) / -07-30 (79)	25	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Dysphagia / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Dysphagia 嚥下障害	[redacted]-08-31 (111) / -09-03 (114)	4	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED
		Dysphagia / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Dysphagia 嚥下障害	[redacted]-09-03 (114) / -01-12 (245)	132	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / White	changing of DBS-stimulator / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Medical device change 医療機器変更	[redacted]-07-23 (45) / -07-27 (49)	5	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Phlegmon right foot / Infections and infestations 感染症および寄生虫症 / Cellulitis 蜂巣炎	[redacted]-01-26 (232) / -03-17 (283)	52	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		peripheral arterial occlusive disease left leg / Vascular disorders 血管障害 / Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	[redacted]-04-23 (320) / -05-03 (330)	11	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		peripheral arterial occlusive disease right leg / Vascular disorders 血管障害 / Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	[redacted]-04-23 (320) / -04-28 (325)	6	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		infected ulcus cruris right foot / Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害 / Skin ulcer 皮膚潰瘍	[redacted]-04-23 (320) / -05-04 (331)	12	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / [redacted] / Male / White	percutaneous transluminal angioplasty both sides / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Angioplasty 血管形成	[redacted]-04-28 (325) / [redacted]-04-28 (325)	1	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / White	vertebral fracture LWS 3/4 / Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症 / Lumbar vertebral fracture 腰椎骨折	[redacted]-07-20 (35) / [redacted]-08-22 (68)	34	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		(Hospitalization) Rehabilitation after stabilization of LWS3/4 / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Rehabilitation therapy リハビリテーション療法	[redacted]-09-16 (93) / [redacted]-10-07 (114)	22	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Female / White	Endoscopic attempt to expand the ureter / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Ureter dilation procedure 尿管拡張術	[redacted]-12-01 (-) /	.	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		infiltration of urine in the retroperitoneal space of the right site / Renal and urinary disorders 腎および尿路障害 / Extravasation of urine 尿浸潤	[redacted]-04-01 (263) / [redacted]-04-05 (267)	5	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		right-sided hydronephrosis / Renal and urinary disorders 腎および尿路障害 / Hydronephrosis 水腎症	[redacted]-04-01 (263) / [redacted]-04-05 (267)	5	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		URETERAL STENOSIS RIGHT / Renal and urinary disorders 腎および尿路障害 / Urethral stenosis 尿道狭窄	[redacted]-04-01 (263) / [redacted]-04-05 (267)	5	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		inserting DJ probe into the right kidney due to the infiltration of urine / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Ureteral stent insertion 尿管ステント挿入	[redacted]-04-01 (263) / [redacted]-04-05 (267)	5	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		Nephrectomy right site / Surgical and medical procedures 外科および内科処置 / Nephrectomy 腎摘除	[redacted]-04-05 (267) / [redacted]-04-05 (267)	1	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧（反復投与）（海外 3090 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Treatment Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Race	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset (Study Day) / Date of Outcome (Study Day)	Duration (day)	Severity	Seriousness (Reason)	Action Take for Study Drug	Outcome	Causal Relationship
NT 201 100 U	[redacted] / [redacted] / Female / White	bleeding stomach ulcers / Gastrointestinal disorders 胃腸障害 / Gastric ulcer haemorrhage 出血性胃潰瘍	[redacted]-04-19 (281) / [redacted]-04-26 (288)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Female / White	chest pain / General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態 / Chest pain 胸痛	[redacted]-07-27 (32) / [redacted]-08-03 (39)	8	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

MedDRA Dictionary, Version 26.0

出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Listing 1.2.3-1-2］

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内 301 試験）（登録した被験者）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group A	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-01-07 / -04-28 / -08-26	右肩腱板断裂関節症 / 筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders / 肩腱板断裂関節症 Rotator cuff tear arthropathy	[redacted]-01-31 / -12-16	320	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Female / Atypical parkinsonism (Progressive supranuclear palsy)	[redacted]-06-03 / -10-07 / -02-03	COVID19 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	[redacted]-11-25 / -12-07	13	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-11-19 / - / -	嚥下障害 / 胃腸障害 Gastrointestinal disorders / 嚥下障害 Dysphagia	[redacted]-11-22 / -06-28	584	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	RELATED
			腸炎疑 / 胃腸障害 Gastrointestinal disorders / 腸炎 Enterocolitis	[redacted]-12-31 / -04-08	99	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-08-19 / -11-25 / -03-17	白内障 / 眼障害 Eye disorders / 白内障 Cataract	[redacted]-06-15 / -06-27	13	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内 301 試験）（登録した被験者）（続き）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group A	[redacted] / [redacted] / Female / Parkinson's disease	[redacted]-07-25 / -11-14 / -03-06	急性心不全 / 心臓障害 Cardiac disorders / 急性心不全 Cardiac failure acute	[redacted]-01-18 / -06-26	160	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
			Mobitz Ⅱ型房室ブロック / 心臓障害 Cardiac disorders / 第二度房室ブロック Atrioventricular block second degree	[redacted]-01-18 / -06-26	160	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-10-28 / -02-14 / -06-06	左ソケイヘルニアの悪化 / 胃腸障害 Gastrointestinal disorders / 鼠径ヘルニア Inguinal hernia	[redacted]-12-14 / -04-27	135	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
		[redacted]-10-28 / -02-14 / -06-06	右ソケイヘルニア / 胃腸障害 Gastrointestinal disorders / 鼠径ヘルニア Inguinal hernia	[redacted]-04-03 / -08-17	137	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-11-11 / - / -	嚥下障害 / 胃腸障害 Gastrointestinal disorders / 嚥下障害 Dysphagia	[redacted]-11-14 / -02-28	107	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-11-18 / - / -	パーキンソン病の一時的な悪化 / 神経系障害 Nervous system disorders / パーキンソン病 Parkinson's disease	[redacted]-01-26 / -01-30	5	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
			パーキンソン病の一時的な悪化 / 神経系障害 Nervous system disorders / パーキンソン病 Parkinson's disease	[redacted]-02-07 / -02-08	2	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内 301 試験）（登録した被験者）（続き）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group A	[redacted] / 6[redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-11-22 / -03-16 / -06-26	急性坐骨神経痛 / 神経系障害 Nervous system disorders / 坐骨神経痛 Sciatica	[redacted]-05-18 / -10-10	146	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-12-02 / -03-23 / -07-05	原因不明の突然死 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 突然死 Sudden death	[redacted]-08-23 / -08-23	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	N	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-12-02 / -03-15 / -06-26	前立腺癌 / 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） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 前立腺癌 Prostate cancer	[redacted]-01-27 / -10-16	263	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED
Group B	[redacted] / 7[redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-07-11 / -10-31 / -	心臓死 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 心臓死 Cardiac death	[redacted]-11-15 / -11-15	1	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-07-27 / -11-16 / -	誤嚥性肺炎 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / 誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	[redacted]-02-18 / -02-21	4	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内 301 試験）（登録した被験者）（続き）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group B	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-01-11 / - / -	パーキンソン病の増悪 / 神経系障害 Nervous system disorders / パーキンソン病 Parkinson's disease	[redacted]-04-26 / -05-26	31	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-05-12 / - / -	誤嚥性肺炎 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / 誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	[redacted]-05-24 / -06-09	17	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED/ RESOLVED	RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-08-29 / -12-05 / -03-20	COVID-19 感染症 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / ＣＯＶＩＤ－１９ COVID-19	[redacted]-05-04 / -05-13	10	MILD	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-12-27 / -04-18 / -08-05	多臓器不全 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	[redacted]-02-12 / -09-16	217	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE REDUCED	Y	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / [redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-01-12 / - / -	肺炎 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / 肺炎 Pneumonia	[redacted]-03-29 / -06-23	87	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
			胃ろう造設 / 外科および内科処置 Surgical and medical procedures / 胃瘻造設術 Gastrostomy	[redacted]-05-12 / -06-23	43	MODERATE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧（国内 301 試験）（登録した被験者）（続き）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group B	[redacted] / 8[redacted] / Male / Parkinson's disease	[redacted]-10-21 / [redacted]-02-10 / [redacted]-05-26	左ラクナ梗塞 / 神経系障害 Nervous system disorders / ラクナ梗塞 Lacunar infarction	[redacted]-08-04 / [redacted]-09-06	34	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	Y	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	NOT RELATED
			十二指腸潰瘍 / 胃腸障害 Gastrointestinal disorders / 十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer	[redacted]-08-20 / [redacted]-09-06	18	SEVERE	Y (Other Medically Important Serious Event)	NOT APPLICABLE	Y	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
			誤嚥性肺炎 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / 誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	[redacted]-08-10 / [redacted]-09-06	28	SEVERE	Y (Other Medically Important Serious Event)	NOT APPLICABLE	Y	RECOVERING/ RESOLVING	NOT RELATED
	[redacted] / 6[redacted] / Male / Amyotrophic lateral sclerosis	[redacted]-07-06 / - / -	気管支肺炎 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / 肺炎 Pneumonia	[redacted]-12-26 / [redacted]-01-03	9	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Female / Amyotrophic lateral sclerosis	[redacted]-09-07 / [redacted]-12-14 / [redacted]-04-05	菌血症 / 感染症および寄生虫症 Infections and infestations / 菌血症 Bacteraemia	[redacted]-03-13 / [redacted]-03-25	13	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED
			気胸 / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 気胸 Pneumothorax	[redacted]-07-04 / [redacted]-08-02	30	SEVERE	Y (Requires or Prolongs Hospitalization)	NOT APPLICABLE	Y	RECOVERED/ RESOLVED	NOT RELATED

MedDRA Dictionary, Version 26.0

出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-11]

表 2.7.4-7-5　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）に関連する有害事象の要約（海外 3090 試験）

	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
有害事象	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (4.1)
副作用	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-7-6　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）に関連する有害事象の PT 別発現割合（海外 3090 試験）（単回投与）

AHQ Preferred Term	AHQ (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 75 U (N=74) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 (N=148) n (%)
Total		0 (0.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (4.1)
Distant or local toxin spread	遠隔筋への影響				
Bradycardia	徐脈	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.4)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Speech disorder	会話障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

表 2.7.4-7-7　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）に関連する有害事象の要約（国内 301 試験）（反復投与）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
有害事象	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
副作用	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
重篤な有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
重症度が高度の有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-7-8　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）に関連する有害事象の PT 別発現割合（国内 301 試験）（反復投与）

AHQ	AHQ (Japanese)	1st Dosing Period			2nd Dosing Period			3rd Dosing Period			Overall		
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Distant or local toxin spread	遠隔筋への影響												
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Dysarthria	構語障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

表 2.7.4-7-9　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）に関連する有害事象の要約（海外 3090 試験）（反復投与）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
有害事象	4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (3.8)	2 (2.4)	5 (3.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	10 (11.2)	5 (5.5)	15 (8.3)
副作用	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	1 (1.1)	5 (2.8)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
重症度が高度の有害事象	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	2 (1.1)
治験中止に至った有害事象	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-7-10　遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）に関連する有害事象の PT 別発現割合（海外 3090 試験）（反復投与）

AHQ	AHQ (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			4th Injection Period			Overall		
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)	NT 201 75 U (N=84) n (%)	NT 201 100 U (N=88) n (%)	Total NT 201 (N=172) n (%)	NT 201 75 U (N=79) n (%)	NT 201 100 U (N=83) n (%)	Total NT 201 (N=162) n (%)	NT 201 75 U (N=63) n (%)	NT 201 100 U (N=63) n (%)	Total NT 201 (N=126) n (%)	NT 201 75 U (N=89) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 (N=180) n (%)
Total		4 (4.5)	3 (3.3)	7 (3.9)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	3 (3.8)	2 (2.4)	5 (3.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	10 (11.2)	5 (5.5)	15 (8.3)
Distant or local toxin spread	遠隔筋への影響															
Bradycardia	徐脈	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)	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)	2 (2.2)	2 (1.1)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	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 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Speech disorder	会話障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.2)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Vision blurred	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

表 2.7.4-7-11　嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象の要約

	海外 3090 試験					国内 301 試験			
	単回投与			治験期間全体		単回投与		治験期間全体	
	プラセボ群	本剤 75 U 群	本剤 100 U 群	本剤 75 U 群	本剤 100 U 群	グループ A	グループ B	グループ A	グループ B
評価例数	36	74	74	89	91	58	34	58	34
嚥下障害関連事象	0 (0.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	7 (7.9)	4 (4.4)	5 (8.6)	3 (8.8)	5 (8.6)	4 (11.8)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
治験中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (3.4)	3 (8.8)	2 (3.4)	4 (11.8)
治験薬との因果関係が否定されない事象	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.3)	4 (6.9)	3 (8.8)	4 (6.9)	4 (11.8)
誤嚥性肺炎関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	5 (14.7)
重篤な事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.8)
治験中止に至った事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (5.9)
治験薬との因果関係が否定されない事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)

発現例数 (%)

表 2.7.4-7-12　嚥下障害に関連する有害事象の PT 別発現割合

	Preferred Term (Japanese)	Overall			
		Study 3090		NT 201S-301	
		NT 201 75 U	NT 201 100 U	Group A	Group B
		(N=89)	(N=91)	(N=58)	(N=34)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dysphagia		7 (7.9)	4 (4.4)	5 (8.6)	4 (11.8)
Aspiration	誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
Dysphagia	嚥下障害	7 (7.9)	4 (4.4)	4 (6.9)	4 (11.8)
Oesophageal food impaction	食道食物嵌入	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

表 2.7.4-7-13　誤嚥性肺炎に関連する有害事象の PT 別発現割合

Preferred Term (Japanese)		Overall			
		Study 3090		NT 201S-301	
		NT 201 75 U	NT 201 100 U	Group A	Group B
		(N=89)	(N=91)	(N=58)	(N=34)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pneumonia aspiration		1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (14.7)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (14.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.