2.7.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.3.1　海外 3090 試験

2.7.6.3.1.1　死亡

2.7.6.3.1.1.1　MP

該当なし

2.7.6.3.1.1.2　EP

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Urinary tract infection（尿路感染）
発現日	翌* 年 11 月 29 日
転帰日	翌* 年 12 月 9 日
転帰	死亡
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）

被験者は 7[redacted]の男性（白人、体重：95 kg、身長：174 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（[redacted]年 5 月 4 日及び[redacted]年 6 月 15 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［マドパー（750/187.5mg経口）］であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 12 月 4 日にプラセボが投与された。EP では、翌* 年 4 月 16 日、翌 * 年 8 月 5 日、及び翌* 年 11 月 13 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年11 月 29 日（NT 201 の3 回目投与 Day 17）、重篤な有害事象である「尿路感染」が発現した。被験者は入院しなかったが、かかりつけ医により自宅にて治療され、シプロフロキサシン（1000 mg 経口）が投与された。尿路感染の診断に関して追加の検査は実施されなかった。治験責任医師は、本事象の重症度は高度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 12 月 9 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 27）、被験者は自宅で死亡した。本被験者は高カリウム血症（有害事象）を併発しており、Visit 1（スクリーニング時）に脱水と診断されていた。

尿路感染は男性によくみられる合併症であり、また、本被験者が 21 歳時より罹患している進行性のパーキンソン病が本事象の一因となった可能性がある。したがって、治験依頼者は治験薬との因果関係は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断した。

翌* 年 12 月 9 日、被験者は死亡のため治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「レム睡眠異常」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Psychomotor hyperactivity（精神運動亢進）*	Delusion（妄想）*	Dopamine dysregulation syndrome（ドーパミン調節障害症候群）*	Altered state of consciousness（意識変容状態）
発現日	翌々*年 1 月 5 日 翌々*年 1 月 25 日	翌々*年 1 月 10 日 翌々*年 1 月 25 日	翌々*年 1 月 10 日 翌々*年 1 月 25 日	翌々*年 1 月 25 日
転帰日	翌々*年 1 月 25 日 翌々*年 1 月 25 日	翌々*年 1 月 25 日 翌々*年 1 月 25 日	翌々*年 1 月 25 日 翌々*年 1 月 25 日	翌々*年 1 月 25 日
転帰	死亡 死亡	死亡 死亡	死亡 死亡	死亡
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし 関連なし／関連なし	関連なし／関連なし 関連なし／関連なし	関連なし／関連なし 関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

*初回発現時より悪化したため、2 回報告された。

被験者は 4[redacted] 歳の男性（白人、体重：78 kg、身長：177 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（[redacted] 年 1 月 27 日及び [redacted] 年 3 月 31 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［ロピニロール塩酸塩（16 mg、24 mg 経口）、Sinemet（200/50 mg、1750/175 mg 経口）、マドパー（800/200 mg、700/175 mg 経口）、エンタカポン（600 mg 経口）］、「便秘」、「不眠症」［クロナゼパム（1 mg 経口）］、「嚥下障害」、「転倒」、「視力低下」、「構語障害」、「呼吸困難」、「排尿困難」、「慢性閉塞性肺疾患」［Seretide（500/100 µg 吸入）、サルブタモール（600 µg 吸入）、ブデソニド（400 µg 吸入）、ホルモテロール（48 µg 吸入）、Bekform（400/24 µg 吸入）］、「掌蹠角皮症」、及び「喘鳴」であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 12 月 8 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、翌 * 年 3 月 31 日、翌 * 年 7 月 14 日、及び翌 * 年 11 月 3 日に NT 201 100 U が投与された。

翌々* 年 1 月 5 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 64）、重篤な有害事象である「精神運動亢進」が発現した（翌々* 年 1 月 25 日に重篤化）。

翌々* 年 1 月 10 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 69）、重篤な有害事象である「妄想」及び「ドーパミン調節障害症候群」が発現した（翌々* 年 1 月 25 日に重篤化）。ロピニロール塩酸塩（16 mg 経口、その後 8 mg 経口）及びクエチアピンフマル酸塩（50 mg 経口）の調整にもかかわらず、被験者の状態は悪化した。

翌々* 年 1 月 25 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 84）、重篤な有害事象である「意識変容状態」が発現した。被験者は昏睡状態となり、同日死亡した。被験者は死亡前に入院せず、剖検は実施されなかった。「精神運動亢進」、「妄想」、及び「ドーパミン調節障害症候群」の重症度は中等度と報告され、死亡当日に高度へ増悪したと報告された。「意識変容状態」の重症度は高度と報告された。治験責任医師は、これらの事象は基礎疾患であるパーキンソン病によるものであり、治験薬

＊新薬承認情報提供時に置き換え

との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。いずれの事象も NT 201 の効果が既に減弱している時点で生じたため、NT 201 投与との時間的関係は示唆的ではないと考えられた。ドーパミン調節障害症候群は、運動症状の制御のために高用量の薬物投与を必要とするドーパミン補充療法への依存から発症する。当該被験者では、これらの事象の発現はパーキンソン病又はレボドパの過剰投与によるドーパミン調節障害症候群に起因すると考えられる。

翌々* 年 1 月 25 日、被験者は死亡のため治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「掌蹠角皮症」、「筋骨格系胸痛」、「骨格損傷」、「便秘」、「排尿困難」、及び「不眠症」であった。

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Pulmonary embolism（肺塞栓症）
発現日	翌々* 年 1 月 23 日
転帰日	翌々* 年 1 月 23 日
転帰	死亡
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted]歳の男性（白人、体重：128 kg、身長：178 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（[redacted] 年 9 月 1 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「タバコ使用者」、「パーキンソン病」［セレギリン塩酸塩（5 mg 経口）、Sinemet（500/62.5 mg、25/6.25 mg 経口）、プラミペキソール塩酸塩（1.05 mg、1.04 mg、1.56 mg 経口）］、「肥満」、「筋痙縮」、「末梢性浮腫」、「尿失禁」［デュロキセチン塩酸塩（60 mg 経口）］、及び「高血圧」［アムロジピン（10mg 経口）、ウラピジル（60 mg 経口）、ニフェジピン（頓用 経口）、ヒドロクロロチアジド（25 mg 経口）、ラミプリル（10 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、悪心及び浮動性めまい予防のためのドンペリドン（10 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 11 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 12 月 9 日にプラセボが投与された。EP では、翌* 年 3 月 24 日、翌* 年 7 月 2 日、及び 翌* 年 10 月 27 日に NT 201 100 U が投与された。

翌々* 年 1 月 23 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 89）、重篤な有害事象である「肺塞栓症」が発現し、同日、被験者は死亡した。突然死の原因として心血管不全と肺塞栓症が疑われた。剖検は実施されなかった。本事象の重症度は高度と判断された。被験者はグレード 3 の肥満など心疾患の危険因子を有しており、喫煙者であった。これらはいずれも肺塞栓症の強い危険因子である。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌々* 年 1 月 23 日、被験者は死亡のため治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「身体疾患による睡眠障害」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Device occlusion（医療機器閉塞）	Hydronephrosis（水腎症）	Pyuria（膿尿）	Faecal vomiting（吐糞症）
発現日	同* 年 5 月 23 日	同* 年 5 月 23 日	同* 年 5 月 23 日	翌* 年 2 月 28 日
転帰日	同* 年 5 月 23 日	同* 年 5 月 23 日	同* 年 5 月 29 日	翌* 年 2 月 28 日
転帰	回復	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

有害事象名（PT）	Volvulus（腸の軸捻転）	Laparotomy（開腹）	Coagulopathy（凝血異常）
発現日	翌* 年 2 月 28 日	翌* 年 3 月 4 日	翌* 年（月日不明）
転帰日	翌* 年 4 月 12 日	翌* 年 3 月 4 日	翌* 年 4 月 12 日
転帰	死亡	回復	死亡
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 5[redacted] 歳の男性（白人、体重：84 kg、身長：172 cm）であった。関連する既往歴は「臍ヘルニア」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「リウマチ性障害」、「良性前立腺肥大症」、「進行性核上性麻痺」[エンタカポン（1200 mg 経口）、マドパー（100/25 mg、200/50 mg 経口）、レボドパ（600/150 mg 経口）、アマンタジン硫酸塩（225 mg 経口）、セレギリン塩酸塩（5 mg 経口）、リバスチグミン（6 mg 経口、9.5 mg 経皮）、プラミペキソール塩酸塩（3.15 mg 経口）]、「永久的膀胱カテーテル留置」、「骨粗鬆症」[Calcisedron D（10/600 mg/400 IU 経口）]、「起立性低血圧」[フルドロコルチゾン（0.1 mg 経口）、フルドロコルチゾン酢酸エステル（0.1 mg 経口）]、及び「認知障害」であった。その他の併用薬は、胃の不調予防のためのパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年であった。慢性流涎の原因疾患は非定型パーキンソニズム（進行性核上性麻痺）（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 2 月 10 日にプラセボが投与された。EP では、同* 年 5 月 28 日、同* 年 9 月 8 日、及び同* 年 12 月 17 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 5 月 23 日（プラセボ投与 Day 103）、重篤な有害事象である「医療機器閉塞」、「膿尿」、及び「水腎症」（両側）が発現し、被験者は入院した。カテーテルを交換し、膿尿に対してセフロキシムアキセチル（1000 mg 経口）が投与された。これらの事象の重症度は中等度と判断された。「医療機器閉塞」及び「水腎症」は同日に転帰は回復と判断され、「膿尿」は同* 年 5 月 29 日に転帰は回復と判断された。被験者は 2 日後に退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象は恥骨上膀胱カテーテルによるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 2 月 28 日、(NT 201 の 3 回目投与 Day 74)、重篤な有害事象である「腸の軸捻転」及び「吐糞症」が発現し、被験者は入院した。これらの事象の重症度は高度と判断された。「吐糞症」の転帰は同日に回復と判断された。

翌* 年 3 月 4 日 (NT 201 の 3 回目投与 Day 79)、重篤な有害事象である「開腹」が実施された。「開腹」の重症度は中等度と判断され、同日に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は「開腹」について治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 (日不明、NT 201 の 3 回目投与後)、重篤な有害事象である「凝血異常」が発現した。「凝血異常」の重症度は高度と判断された。翌* 年 4 月 12 日、被験者は死亡した。治験責任医師は、「腸の軸捻転」及び「凝血異常」の転帰は死亡とし、これらの事象を死因として記録した。治験責任医師及び治験依頼者は、「腸の軸捻転」及び「凝血異常」について治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。「腸の軸捻転」は自然発生及び腸閉塞が原因の吐糞症によるものと考えられた。

治験責任医師の見解では、被験者は基礎疾患に起因する凝血異常の疑い及び腸管虚血により死亡した。被験者は死亡前に再入院しなかった。剖検報告書は入手できなかった。治験責任医師及び治験依頼者は、「凝血異常」は基礎疾患及び腸管虚血によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 12 日、被験者は死亡のため治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

MP 及び EP に発現した非重篤な有害事象は、「医療機器閉塞」及び「歯状態不良」であった。

(5) 被験者番号：[redacted]

有害事象名 (PT)	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)
発現日	翌* 年 4 月 27 日
転帰日	翌* 年 4 月 27 日
転帰	死亡
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性 (白人、体重：102 kg、身長：173 cm) であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症 (合併症に対する併用薬) は「高コレステロール血症」[ロスバスタチンカルシウム (20 mg 経口)]、「慢性閉塞性肺疾患」[イプラトロピウム臭化物 (160 µg 吸入)、フェノテロール臭化水素酸塩 (100 µg 吸入)、ブデソニド (400 µg 吸入)、ホルモテロールフマル酸塩 (24 µg 吸入)]、「高血圧」[ビソプロロールフマル酸塩 (2.5 mg 経口)、ペリンドプリルエルブミン(2 mg 経口)]、「うつ病」[ラモトリギン(100 mg、125 mg 経口)、ベンラファキシン塩酸塩(150 mg 経口)]、「椎間板突出」、及び「多系統萎縮症」[ベンセラジド (150 mg 経口)、レボドパ (600 mg 経口)] であった。

慢性流涎の初回診断は [redacted] 年 1 月であった。慢性流涎の原因疾患は非定型パーキンソニズム (多系統萎縮症) ([redacted] 年 5 月 12 日～) であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

MP では、[redacted] 年 4 月 3 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 7 月 23 日、同* 年 11 月 26 日、及び 翌* 年 3 月 10 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年 4 月 27 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 49）、重篤な有害事象である「心肺停止」が発現し、被験者は自宅で死亡した。被験者は救急隊員によって 30 分間蘇生処置（エピネフリン 8 mg 静脈内）を受けたが、成功しなかった。剖検又は他の死後検査は実施されなかった。本事象の重症度は高度と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は冠動脈疾患の危険因子（高コレステロール血症、高血圧、及び BMI 34）を含む被験者の合併症に起因するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌 * 年 4 月 27 日、被験者は死亡のため治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「血中ブドウ糖増加」、「血中尿素増加」、「血中尿酸増加」、「直腸出血」、「気管支炎」、「総蛋白減少」、「上気道感染」、及び「低血圧」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.3.1.2　死亡以外の重篤な有害事象

死亡した被験者に発現した死亡以外の重篤な有害事象の詳細は「2.7.6.3.1.1 死亡」に記載した。

被験者番号：[redacted]

2.7.6.3.1.2.1　MP

MP 及び EP の両方で重篤な有害事象が発現した被験者については「2.7.6.3.1.2.2 EP」に記載した。

被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Pneumonia（肺炎）
発現日	同* 年 7 月 9 日
転帰日	同* 年 8 月 22 日
転帰	回復したが後遺症あり
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は 7[redacted]歳の男性（白人、体重：68 kg、身長：178 cm）であった。関連する既往歴は「くも膜下出血」（[redacted] 年）及び「心筋梗塞」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」[マドパー（300/75 mg、100/25 mg、50/12.5 mg 経口）]、「高血圧」［co-diovan（80/12.5 mg 経口）]、「心筋虚血」[アセチルサリチル酸（75 mg 経口）、シンバスタチン（20 mg 経口）、メトプロロール酒石酸塩（100 mg 経口）]、「心房細動」、「2 型糖尿病」[メトホルミン塩酸塩（1500mg、経口）]、「良性前立腺肥大症」[フィナステリド（5 mg 経口）]、及び「脳動脈硬化症」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 6 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 6 月 26 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 7 月 9 日（NT 201 の初回投与 Day 14）、重篤な有害事象である「肺炎」が発現し、同日、被験者は入院した。本事象の重症度は高度と判断された。同* 年 8 月 22 日（NT 201 の初回投与 Day58）、本事象の転帰は回復したが後遺症あり（胃瘻造設及び気管切開）と判断され、被験者は同日に退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同* 年 7 月 9 日、被験者は本事象のため治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

MP において非重篤な有害事象の発現はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Fall（転倒）	General physical health deterioration（全身健康状態低下）	Hallucination（幻覚）
発現日	同* 年 9 月 23 日	同* 年 11 月 23 日	同* 年 12 月 9 日
転帰日	同* 年 10 月 2 日	同* 年 12 月 3 日	不明
転帰	回復	回復	軽快
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の女性（白人、体重：41 kg、身長：160 cm）であった。関連する既往歴は「大腸菌性腎盂腎炎」（[redacted] 年 1 月 1 日～[redacted] 年 1 月 31 日）、「横紋筋融解症」（[redacted] 年 1 月 1 日～[redacted] 年 1 月 1 日）、及び「転倒」（[redacted] 年 9 月 2 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［スタレボ（225/56.25/600 mg 経口）、プラミペキソール二塩酸塩（0.72 mg 経口）、Sinemet（100/25 mg 経口）、アマンタジン硫酸塩（150 mg 経口）］、「慢性腎臓病」、「尿失禁」、「食物アレルギー」、「乳アレルギー」、「転倒」、「便秘」［モビコール（26.242 g 経口）］、「悪液質」［carbohydrates NOS w/fatty acids NOS/minerals（200 mL 経口）］、「骨粗鬆症」、「体幹前屈症」、「心筋症」、「高血圧」［ラミプリル（2.5 mg 経口）、トラセミド（5 mg 経口）］、「幻視」、「狭心症」［アセチルサリチル酸（100 mg 経口）］、及び「血腫」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 9 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年 1 月 1 日～）であった。

MP では、[redacted] 年 9 月 22 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 9 月 23 日（NT 201 の初回投与 Day 2）、重篤な有害事象である「転倒」が発現した。被験者は転倒し、援助なしで立ち上がることができなくなり入院した。本事象の重症度は高度と判断された。同* 年 10 月 2 日（NT 201 の初回投与 Day 11）に転帰は回復と判断され、同日、被験者は退院した。高血圧の治療が不十分であったことが指摘された。治験責任医師より、発熱（尿路感染）の状態が転倒の引き金となった可能性が示唆された。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、被験者はパーキンソン病や視覚幻視などを有しており、これらが不安定な歩行を招いて転倒に至った可能性があることから、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同* 年 11 月 23 日（NT 201 の初回投与 Day 63）、重篤な有害事象である「全身健康状態低下」が発現した（同* 年 11 月 24 日に重篤化）。被験者は、パーキンソン病治療薬の PK-Merz®（アマンタジン硫酸塩）によるものと考えられる転倒及び幻視による全身状態の悪化のため入院した。入院の理由は、傾眠、幻覚、脱水（脱水症）とされた。「全身健康状態低下」の重症度は高度と判断された。同* 年 12 月 3 日（NT 201 の初回投与 Day 73）に転帰は回復と判断され、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、被験者の基礎疾患である幻視を伴うパーキンソン病に関連している可能性があることから、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 12 月 9 日、(NT 201 の初回投与 Day 79)、重篤な有害事象である「幻覚」(ひどい幻覚及び 4 時間続く号泣）が発現し、被験者は翌日に入院した（同* 年 12 月 10 日に重篤化)。「幻覚」の重症度は高度、転帰は軽快と判断された。退院日及び最終転帰は、被験者と連絡が取れなかったため不明であった。幻覚の原因は、PK-Merz®の投与によるものであり、幻覚は視覚的及び聴覚的の両方であった。これにより、治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者の同意撤回により治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「尿路感染」、「高血圧」、「正色素性正球性貧血」、「転倒」、「眼出血」、「脱水」、及び「傾眠」であった。

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Femur fracture（大腿骨骨折）
発現日	翌* 年 1 月 25 日
転帰日	翌* 年 2 月 5 日
転帰	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は7[redacted] 歳の女性（白人、体重：69 kg、身長：157 cm）であった。関連する既往歴は「甲状腺新生物」([redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「心筋虚血」[ベラパミル塩酸塩（120 mg 経口）]、「パーキンソン病」[ロピニロール塩酸塩（2 mg 経口）]、「脊椎痛」、「椎間板障害」、及び「脳循環不全」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 7 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年 3 月 16 日～）であった。

MP では、[redacted] 年 10 月 14 日に NT 201 75 U が投与された。EP では翌* 年 5 月 28 日及び 翌* 年 9 月 24 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年 1 月 25 日（NT 201 の初回投与 Day 104)、事故により重篤な有害事象である「大腿骨骨折」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は軽度と判断され、翌* 年 2 月 5 日（NT 201 の初回投与 Day 115）に転帰は回復と判断された。Ultracet（37.5/325 mg 経口)、エノキサパリン（40 mg 皮下）が投与された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は滑って転倒した事故によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い本治験を完了した。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「喘息」及び「静脈炎」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Freezing phenomenon（すくみ現象）
発現日	同* 年 12 月 26 日
転帰日	翌* 年 2 月 24 日
転帰	回復したが後遺症あり
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：116 kg、身長：185 cm）であった。関連する既往歴は「腰部脊柱管狭窄症」（[redacted] 年～[redacted] 年）、「脊椎手術」（[redacted] 年～[redacted] 年 4 月）、「鼻中隔手術」（[redacted] 年）、「鼻中隔手術」（[redacted] 年）、「深部静脈血栓症」（[redacted] 年 6 月）、及び「人工関節使用者」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「椎間板障害」、「高血圧」［Blopress plus（16/12.5 mg 経口）］、「甲状腺機能低下症」［レボチロキシンナトリウム（75 µg 経口）］、「パーキンソン病」［ロピニロール塩酸塩（8 mg、4 mg 経口）、Sinemet（200/50 mg 経口）、マドパー（600/150 mg、300/75 mg 経口）、スタレボ（800/200/800 mg 経口）］、「適応障害」［デュロキセチン塩酸塩（60 mg 経口）、セルトラリン（50 mg 経口）］、「耳鳴」、「変形性関節症」、「高尿酸血症」［アロプリノール（300 mg 経口）］、及び「多発ニューロパチー」であった。その他の併用薬は、背部痛に対する metamizole sodium（500 mg 頓用 経口）及びプレガバリン（150 mg、25 mg 経口）、悪心予防のドンペリドン（10 mg 経口）、並びに胃酸産生の減少を目的としたパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（20 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 10 月 17 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、翌* 年 2 月 6 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 12 月 26 日（NT 201 の初回投与 Day 71）、重篤な有害事象である「すくみ現象」が発現した。外来のクリニックが自宅から遠いため被験者は入院した。本事象の重症度は中等度と判断された。入院中、パーキンソン病の治療薬が調整された。

翌* 年 2 月 24 日（NT 201 の初回投与 Day 131）、「すくみ現象は改善したものの、完全には回復していない」と明記され、転帰は回復したが後遺症ありと報告された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象はパーキンソン病によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 6 月 12 日、被験者は有害事象「口内乾燥」のため治験を中止した。終了時検査は 翌* 年 6 月 12 日に実施された。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「転倒」、「靭帯断裂」、「鼻咽頭炎」、及び「気管支炎」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Gastrointestinal obstruction（胃腸管閉塞）
発現日	同* 年 12 月 19 日
転帰日	同* 年 12 月 30 日
転帰	回復したが後遺症あり
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は8[redacted]歳の男性（白人、体重：93 kg、身長：168 cm）であった。関連する既往歴は「結腸瘻造設」([redacted]年 11 月 23 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」[Sinemet（200/50 mg、650/162.5 mg 経口）]、「高血圧」[トラセミド（5 mg 経口）、ペリンドプリル（5 mg 経口）、スピロノラクトン（25 mg 経口）、アムロジピンベシル酸塩（2.5 mg 経口）、Pritorplus（80/25 mg 経口）]、「高コレステロール血症」[シンバスタチン（20 mg 経口）]、「慢性リンパ性白血病」、及び「痛風」[アロプリノール（100 mg 経口）] であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 10 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 10 月 15 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 12 月 19 日（NT 201 の初回投与 Day 66）、重篤な有害事象である「胃腸管閉塞」が発現し、被験者は入院した。入院当日に鼠径ヘルニア手術が実施された。本事象の重症度は高度と判断された。同* 年 12 月 30 日（NT 201 の初回投与 Day 77）、本事象の転帰は回復したが後遺症あり（歩行に関する重大な問題）と判断され、被験者は同日に退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は鼠径ヘルニア及び結腸瘻によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

胃腸管閉塞の後遺症である歩行障害のため、被験者の同意撤回及び医師の判断により治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

MP において非重篤な有害事象の発現はなかった。

（6）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Vertigo（回転性めまい）	Orthostatic hypotension（起立性低血圧）
発現日	同* 年 4 月 2 日	同* 年 4 月 2 日
転帰日	同* 年 4 月 17 日	同* 年 4 月 17 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は7[redacted]歳の男性（白人、体重：75 kg、身長：172 cm）であった。関連する既往歴は「腎結石症」([redacted]年)、「深部静脈血栓症」([redacted]年 3 月～[redacted]年 4 月)、及び「光線角化症」([redacted]年 7 月～[redacted]年 11 月）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「眼瞼下垂」、「結合

＊新薬承認情報提供時に置き換え

組織障害」、「甲状腺機能低下症」［レボチロキシンナトリウム（50 μg 経口）、ヨウ化カリウム（150 μg 経口）、Jodthyrox（50 μg 経口）］、「緑内障」［ブリンゾラミド（2 滴/眼 点眼）、トラボプロスト（1 滴/眼 点眼）］、「冠動脈疾患」［アセチルサリチル酸（100 mg 経口）］、「パーキンソニズム」［ロピニロール塩酸塩（18 mg、8 mg 経口）、マドパー（400/100 mg、100/25 mg 経口）、Sinemet（450/112.5 mg、500/125 mg 経口）、piribedil（100 mg 経口）］、「四肢痛」、「認知症」［リバスチグミン（9 mg 経口）、rivastigmine hydrogen tartrate（6 mg 経口）］、「便秘」、及び「起立性低血圧」であった。その他の併用薬は、ビタミン D 不足に対するコレカルシフェロール（10000 IU 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「言語リハビリテーション」、「理学療法」、及び「作業療法」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 6 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年 6 月～）であった。

MP では、[redacted]年 2 月 10 日にプラセボが投与された。

同* 年 4 月 2 日（プラセボ投与 Day 52）、「回転性めまい」及び「起立性低血圧」が発現し、同日、被験者は入院した。パーキンソン病治療薬が調整された。これらの事象の重症度は中等度と判断され、同* 年 4 月 17 日（プラセボ投与 Day 67）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象は基礎疾患である特発性パーキンソン症候群及び併用薬によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者の同意撤回により治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「下痢」であった。

（7）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Skin ulcer（皮膚潰瘍）	Diarrhoea（下痢）
発現日	同* 年 6 月 3 日	同* 年 6 月 5 日
転帰日	同* 年 6 月 10 日	同* 年 6 月 10 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 7[redacted]歳の男性（白人、体重：87 kg、身長：167 cm）であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「緑内障」［ラタノプロスト（1 滴/眼 点眼）］、「脂漏性皮膚炎」、「パーキンソン病」［Sinemet（100/25 mg 経口）、マドパー（100/25 mg 経口）、プラミペキソール塩酸塩（2.1 mg 経口）、ロチゴチン（4 mg 経皮）、スタレボ（750/187.5/1000 mg 経口）］、「高血圧」［ラミプリル（15 mg 経口）］、「頚部痛」、「背部痛」、「血管性脳症」、「うつ病」［デュロキセチン塩酸塩（60 mg 経口）］、「良性前立腺肥大症」［テラゾシン（2 mg 経口）］、「変形性脊椎症」［ブプレノルフィン（5 mg/週 経皮）、フェンタニル（12 μg/3 日 経皮）］、「大動脈弁狭窄」、「心不全」、「流涎過多」、及び「眼乾燥」［ヒプロメロース（2 滴/眼 点眼）］であった。その他の併用薬は、胸やけに対するパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 非経口）、心血管の保護のためのアセチルサリチル酸（100 mg 経口）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 11 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年 12 月～）であった。

MP では、[redacted]年 4 月 15 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 8 月 18 日及び 同* 年 12 月 8 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 6 月 3 日（NT 201 の初回投与 Day 50）、重篤な有害事象である「皮膚潰瘍」が発現し、被験者は入院した。フルクロキサシリンナトリウム（3 g 経口）、Purilon（1 日 1 回 外用）が投与された。本事象の重症度は中等度と判断され、同* 年 6 月 10 日（NT 201 の初回投与 Day 57）に転帰は回復と判断された。

同* 年 6 月 5 日（NT 201 の初回投与 Day 52）、皮膚科クリニック入院中、フルクロキサシリンナトリウム投与開始 2 日後に、急性腎前性腎不全、失神、低体温（処置あり）、低カルシウム血症を伴う重篤な有害事象「下痢」が発現した。被験者はクリニックのトイレで虚脱状態となり、クリニックの内科に転科した。失神の根本的な理由はみつからなかった。「下痢」の重症度は中等度と判断され、同* 年 6 月 10 日（NT 201 の初回投与 Day 57）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「皮膚潰瘍」は緑膿菌の足病変への感染によるものであり、「下痢」は消化管感染によるものであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者の同意撤回及び医師の判断（流涎症状の消失、唾液量の正常化）により治験を中止した。終了時検査は翌* 年 3 月 17 日に実施された。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「循環虚脱」、「低体温」、及び「ビタミン D 欠乏」であった。

（8）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Angiogram（血管造影）	Coronary arterial stent insertion（冠動脈ステント挿入）
発現日	同* 年 8 月 3 日	同* 年 8 月 3 日
転帰日	同* 年 8 月 6 日	同* 年 8 月 6 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：65 kg、身長：162 cm）であった。関連する既往歴は「脳血管発作」（[redacted]年 1 月 24 日）、「てんかん」（[redacted]年 5 月～[redacted]年 10 月）、「動脈ステント挿入」（[redacted]年 5 月 11 日）、及び「冠動脈形成」（[redacted]年 5 月 11 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「高脂血症」［ロスバスタチンカルシウム（20 mg 経口）、フェノフィブラート（160 mg 経口）］、「変形性脊椎症」、「高血圧」［ラミプリル（5 mg 経口）、プロプラノロール（20 mg 経口）］、「頚動脈閉塞」、「頚動脈狭窄」、「2 型糖尿病」［メトホルミン塩酸塩（2550 mg 経口）］、「心筋虚血」、及び「回転性めまい」［ベタヒスチン塩酸塩（48 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、循環器疾患の予防のアセチルサリチル酸（75 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 1 月であった。慢性流涎の原因疾患は脳卒中（[redacted]年 1 月 24 日）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

MP では、[redacted] 年 5 月 8 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 8 月 21 日、同* 年 12 月 2 日、及び 翌* 年 3 月 10 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 8 月 3 日（NT 201 の初回投与 Day 88）、重篤な有害事象である「血管造影」及び「冠動脈ステント挿入」が発現し、被験者は入院した。前駆症状は、労作時に時々、安静時に周期的に発生する灼熱性の胸骨後部の疼痛であり、ニトログリセリン投与により消失するものであった。また定期的に労作性呼吸困難と運動耐容能の低下があった。症状は約 1 ヵ月で悪化し、最終的に入院となった。入院中、診断目的（冠動脈造影検査用の造影剤として）のためイオメプロール（用量不明　静脈内）、鎮痛目的のためリドカイン塩酸塩（用量不明）、血栓症予防のためヘパリン（用量不明　皮下）及びクロピドグレル硫酸塩（用量不明　経口）が投与された。さらに、消化管出血の予防目的でパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（20 mg　経口）、循環器疾患の予防目的でクロピドグレル硫酸塩、虚血性心疾患に対して glyceryl trinitrate（用量不明 経口）、アセチルサリチル酸（用量不明　経口）、一硝酸イソソルビド（用量不明　経口）、及びシンバスタチン（用量不明　経口）、高脂血症に対してフェノフィブラート（215 mg　経口）及びロスバタチンカルシウム（40 mg　経口）、高血圧に対してラミプリル（用量不明　経口）及びセリプロロール塩酸塩（200 mg 経口）が投与された。その他にテオフィリン（用量不明　経口）及びヒドロキシジン塩酸塩（用量不明 経口）が投与された。

「血管造影」及び「冠動脈ステント挿入」の重症度は中等度と判断された。同* 年 8 月 6 日（NT 201 の初回投与 Day 91）、被験者は退院し、これらの事象の転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象は冠動脈狭窄及び冠動脈疾患に関連するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い本治験を完了した。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「胸痛」であった。

（9）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Pulmonary embolism（肺塞栓症）	Lower respiratory tract inflammation（下気道の炎症）	Asthma（喘息）
発現日	同* 年 7 月 5 日	同* 年 7 月 5 日	同* 年 7 月 5 日
転帰日	同* 年 7 月 10 日	同* 年 8 月 4 日	同* 年 8 月 4 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え

有害事象名（PT）	Atrial fibrillation（心房細動）	Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）
発現日	同* 年 7 月 19 日	同* 年 7 月 22 日
転帰日	同* 年 7 月 19 日	同* 年 9 月 15 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：90 kg、身長：176 cm）であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「喘息」［シクレソニド（160 µg 吸入）、ホルモテロールフマル酸塩（12 µg 吸入）］、「多系統萎縮症」［Sinemet（250/25 mg 経口）、マドパー（100/25 mg、50/12.5 mg 経口）］、及び「良性前立腺肥大症」［タムスロシン塩酸塩（0.4 mg 経口）、トラセミド（10 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、低カリウム血症の予防のための塩化カリウム（391 mg 経口）及び抗生物質治療中の消化管障害予防のための Nature's Way *Primadophilus* Original［3×1 カプセル（*Lactobacillus* 2×10^9 CFU） 経口］であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 12 月であった。慢性流涎の原因疾患は非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症）（[redacted] 年 3 月～）であった。

MP では、[redacted] 年 6 月 3 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 7 月 5 日（NT 201 の初回投与 Day 33）、重篤な有害事象である「喘息」、「下気道の炎症」、及び「肺塞栓症」が発現し、被験者は入院した。肺動脈 CT 血管造影により、左上葉動脈と右側上葉動脈の上位セグメントに直径 3 mm の小さな孤立性血栓が認められた。肺塞栓症の治療及び二次予防のため、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（300 mg 経口）が投与された。さらに、「下気道の炎症」に対して Amoxi-clavulanico（2 g 経口）が、「喘息」に対してサルブタモール（頓用、吸入）、Duovent（0.5/25 mg 吸入）、及びヒドロコルチゾン（投与量不明 静脈内）が投与された。投与後、臨床状態の改善と炎症パラメータの低下が認められた。被験者は 16 日後に退院した。「喘息」及び「下気道の炎症」の重症度は中等度と判断され、同* 年 8 月 4 日（NT 201 の初回投与 Day 63）に転帰は回復と判断された。「肺塞栓症」の重症度は高度と判断され、同* 年 7 月 10 日（NT 201 の初回投与 Day 38）に転帰は回復と判断された。「喘息」及び「下気道の炎症」は、抗生物質による治療が行われたことから感染によるものと考えられ、パーキンソン病患者が罹患しやすい肺塞栓症が原因で悪化した可能性がある。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象は基礎疾患によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同* 年 7 月 19 日（NT 201 の初回投与 Day 47）、重篤な有害事象である「心房細動」が発現した。被験者は「心房細動」、並びに「下気道の炎症」及び「喘息」の悪化のため再入院した。ベラパミル［ベラパミル塩酸塩（投与量不明 静脈内）、ベラパミル塩酸塩（120 mg 経口、予防のため）］が投与され、洞調律に回復した。入院 2 日後、被験者は「下気道の炎症」の悪化のため内科へ転科した。入院中、肺塞栓症及び心筋梗塞の特徴は認められなかった。肺炎の臨床症状が認められたため、セフトリアキソンナトリウム（2 g 静脈内）を含む抗生物質療法を開始した。重篤な有害事象「心房細動」の重症度は中等度であった。「心房細動」は発現日（同* 年 7 月 19 日）と同日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「心房細動」は基礎疾患によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。心房細動は肺塞栓症又は冠動脈性心疾患によって引き起こされる可能性があるが、本被験者は高齢で高コレステロール血症があるため冠動脈性心疾患の診断がされていない可能性があった。

同* 年 7 月 22 日（NT 201 の初回投与 Day 50）、入院中の臨床検査（ALT、AST、及び GGT）により、重篤な有害事象である「薬物性肝障害」が発現した。臨床検査で肝障害パラメータの上昇が認められたが、疼痛の訴えはなかった。「薬物性肝障害」はダビガトラン（Pradaxa）によるものと考えられ、併用していたアトルバスタチンと共に投与を中止した。肝機能異常及び肝酵素上昇はダビガトランによくみられる副作用であり、治験責任医師は、肝細胞障害はダビガトランとの因果関係ありと判断した。エノキサパリン（120 mg 皮下）を肺塞栓症予防に導入し、レボドパを減量した。「薬物性肝障害」の治療には、ornithine aspartate（用量不明 経口）、ラクツロース（用量不明 経口）、drotaverine hydrochloride（用量不明 経口）、及び carbohydrates NOS w/lipids NOS/minerals（用量不明 経口）を用いた。追跡検査の結果、肝機能検査値の低下が認められたが、退院時に正常値にはなっていなかった。本事象の重症度は中等度で、同* 年 9 月 15 日（NT 201 の初回投与 Day 105）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

個人的な問題による被験者の同意撤回により、治験を中止した。終了時検査は実施されなかった。

MP に発現した非重篤な有害事象は、「高コレステロール血症」及び「不安障害」であった。

（10）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Lumbar vertebral fracture（腰椎骨折）	Rehabilitation therapy（リハビリテーション療法）
発現日	同* 年 7 月 20 日	同* 年 9 月 16 日
転帰日	同* 年 8 月 22 日	同* 年 10 月 7 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 7[redacted]歳の男性（白人、体重：76 kg、身長：178 cm）であった。関連する既往歴は「腎摘除」([redacted] 年)、「癌手術」([redacted] 年)、「膀胱癌」([redacted] 年)、「移行上皮癌」([redacted] 年)、及び「白内障手術」([redacted]年 2月）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「筋力低下」、「高血圧」［Salutec（5/25 mg 経口）］、「パーキンソン病」［スタレボ（400/100/800 mg 経口）、ロチゴチン（4 mg 経皮）、アマンタジン（200 mg、100 mg 経口）］、「疼痛」［metamizole（2000 mg 経口）］、「睡眠障害」［ミルタザピン（15mg経口）］、「心房細動」、「てんかん」［レベチラセタム（500mg 経口）］、「乾癬」、「構語障害」、及び「便秘」であった。その他の併用薬は、骨粗鬆症の予防のカルシウム（1000 mg 経口）、アレンドロン酸（10 mg 経口）、コレカルシフェロール（1000 IU 皮下）、及び葉酸（0.7 mg 経口）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

慢性流涎の初回診断は[redacted]年2月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MPでは、[redacted]年6月16日にNT 201 100 Uが投与された。EPでは、同*年10月13日、翌*年2月3日、及び翌*年6月8日にNT 201 100 Uが投与された。

同*年7月20日（NT 201の初回投与Day 35）、重篤な有害事象である「腰椎骨折」が発現した（同*年8月17日に重篤化）。被験者は入院し、LWS 3/4の安定化及び脊柱管狭窄の拡張を伴う外科手術を受けた。Valoron N（100/8 mg 経口）が投与された。被験者は5日後に退院した。本事象の重症度は中等度と判断され、同*年8月22日（NT 201の初回投与Day 68）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同*年9月16日、（NT 201の初回投与Day 93）、重篤な有害事象である「リハビリテーション療法」が発現した。本事象の重症度は軽度で、同*年10月7日（NT 201の初回投与Day 114）に転帰は回復と判断された。「リハビリテーション療法」は先に実施した脊椎骨折及び狭窄の外科手術の結果実施したものであったため、治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い本治験を完了した。

MPに発現した非重篤な有害事象は、「口内乾燥」であった。

（11）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Chest pain（胸痛）
発現日	同*年7月27日
転帰日	同*年8月3日
転帰	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）

被験者は7[redacted]歳の女性（白人、体重：60 kg、身長：160 cm）であった。関連する既往歴は「脳血管発作」（[redacted]年3月21日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「変形性脊椎症」、「椎間板突出」、「外科的脊椎固定」、「高血圧」［ラミプリル（10 mg、2.5 mg 経口）、ビソプロロールフマル酸塩（2.5 mg 経口）、ヒドロクロロチアジド（12.5 mg 経口）、ラシジピン（4 mg 経口）、エプレレノン（25 mg 経口）、アムロジピン（10 mg 経口）、トラセミド（5 mg経口）］、及び「高コレステロール血症」［シンバスタチン（20mg経口）、アトルバスタチン（20 mg、40 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、脳卒中の予防のためのクロピドグレル硫酸塩（300 mg、75 mg 経口）、エノキサパリンナトリウム（12 mL 皮下）、及びアセチルサリチル酸（75 mg 経口）、胃の保護のためのパントプラゾール（20 mg 経口）及びパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年3月であった。慢性流涎の原因疾患は脳卒中（[redacted]年3月21日）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

MP では、[redacted] 年 6 月 26 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 10 月 21 日、翌* 年 2 月 4 日、及び翌* 年 6 月 9 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 7 月 27 日（NT 201 の初回投与 Day 32）、重篤な有害事象である「胸痛」が発現し、被験者は入院した。冠動脈造影検査を実施した結果、下行動脈前枝中心部の有意狭窄及び辺縁枝の境界域狭窄［不安定狭心症、カナダ心臓血管学会（CCS 分類）グレード III］と診断された。下行動脈前枝の血管形成とステント留置が同時に実施された。アセチルサリチル酸（75 mg 経口）による治療も実施された。本事象の重症度は中等度と判断された。同* 年 8 月 3 日（NT 201 の初回投与 Day 39）に転帰は回復と判断され、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、本事象は冠動脈狭窄によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、被験者の既往歴及び治験責任医師の判断をもとに、本事象の治験薬との因果関係は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い本治験を完了した。

MP において非重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.3.1.2.2　EP

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Parkinson’s disease（パーキンソン病）	Bradycardia（徐脈）	Cardiac pacemaker insertion（心臓ペースメーカー挿入）
発現日	翌* 年 1 月 16 日	翌* 年 3 月 3 日	翌* 年 3 月 24 日
転帰日	翌* 年 1 月 29 日	翌* 年 3 月 25 日	翌* 年 3 月 24 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

有害事象名（PT）	Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）
発現日	翌* 年 5 月 21 日	翌* 年 5 月 22 日
転帰日	翌* 年 5 月 27 日	翌* 年 5 月 27 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted] 歳の男性（白人、体重：73 kg、身長：165 cm）であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「痛風」［アロプリノール（150 mg 経口）］、「パーキンソン病」［マドパー（600/150 mg、50/12.5 mg 経口）、プラミペキソール塩酸塩（2.1 mg、1.57 mg 経口）、ラサギリンメシル酸塩（1 mg 経口）、スタレボ（600/150/800 mg 経口）、エンタカポン（800 mg 経口）、Sinemet（600/150 mg 経口）］、「構語障害」、「白内障」、及び「良性前立腺肥大症」［フィナステリド（5 mg 経口）、タムスロシン（0.4 mg 経口）］であった。薬物療法以外の併用療法は「エルゴセラピー」、「理学療法」、及び「言語リハビリテーション」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

慢性流涎の初回診断は［redacted］年 4 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（［redacted］年～）であった。

MP では、［redacted］年 5 月 15 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 9 月 8 日、翌* 年 1 月 9 日、及び翌* 年 5 月 4 日に NT 201 100 U が投与された。

翌* 年 1 月 16 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 8）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度であった。入院に至った症状は、構音障害、動きの鈍化、及び転倒リスクの増加であった。被験者は、本事象の約 7～8　年前から進行性の嚥下障害及び言語障害を有していた。入院時、被験者は動くことが困難であり、少し前に「意識消失」の発作もあった。心電図及び脳波の記録は正常であった。脛骨神経の感覚誘発電位検査により神経損傷が認められた。パーキンソン病に対する治療薬が調整された。エルゴセラピー及び理学療法により、被験者の歩行パターンは安定化した。言語療法により嚥下及び言語障害が改善したが、さらなる会話訓練が推奨された。被験者は最終的に退院した。翌* 年 1 月 29 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 21）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は合併症である慢性・進行性のパーキンソン病に関連するもので、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 3 月 3 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 54）、「徐脈」が発現した（翌* 年 3 月 23 日に重篤化）。「徐脈」の重症度は中等度であった。被験者は入院した。翌* 年 3 月 24 日（NT 201 の 3 回目投与　Day　75）、再発性失神を伴う「洞結節機能不全」に対してペースメーカーが植え込まれた（重篤な有害事象「心臓ペースメーカー挿入」）。「心臓ペースメーカー挿入」の重症度は高度であった。「徐脈」は 翌* 年 3 月 25 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 76）に転帰は回復と判断された。その後、心臓ペースメーカー挿入後の検診時に異常は認められなかった。心臓ペースメーカー挿入の 1　年後も制御機能は良好であった。治験責任医師は、「徐脈」及び「心臓ペースメーカー挿入」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、「徐脈」は合併症であるパーキンソン病と被験者が高齢であることによる可能性が高く、「徐脈」及び「心臓ペースメーカー挿入」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 5 月 21 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 18）、重篤な有害事象である「胃食道逆流性疾患」が発現した（翌* 年 5 月 22 日に重篤化）。本事象の重症度は高度であった。翌* 年 5 月 22 日、「吐血」、「メレナ」、及び「胃腸出血」により入院した。胃内視鏡検査で逆流性食道炎と胃炎が確定診断された。「胃食道逆流性疾患」に対してパントプラゾールが投与された。翌* 年 5　月 27　日（NT 201 の 4 回目投与 Day 24）に転帰は回復と判断された。退院時には被験者は無症状であった。食道炎後の胃の保護のためにパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（80 mg、40 mg 経口）が投与された。治験責任医師及び治験依頼者は、「胃食道逆流性疾患」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 5 月 22 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 19、「胃食道逆流性疾患」のため入院した日と同日）、重篤な有害事象である「誤嚥性肺炎」が発現した。本事象の重症度は高度であった。セフトリアキソン（静脈内）が投与され、翌* 年 5 月 27 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 24）に転帰は回復と判断された。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治

＊新薬承認情報提供時に置き換え

験依頼者は、本事象は合併症であるパーキンソン病に関連した嚥下障害によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「意識消失」、「洞結節機能不全」、「胃腸出血」、「吐血」、「メレナ」、「血管筋脂肪腫」、及び「高血圧」であった。

(2)被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Gastritis erosive（びらん性胃炎）	Subileus（亜イレウス）	Parkinson's disease（パーキンソン病）	Aortic valve stenosis（大動脈弁狭窄）
発現日	同* 年 10 月 7 日	同* 年 10 月 7 日	同* 年 10 月 13 日	翌 * 年 4 月 9 日
転帰日	同* 年 10 月 9 日	同* 年 10 月 9 日	同* 年 11 月 4 日	翌 * 年 4 月 30 日
転帰	回復	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

有害事象名（PT）	Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	Nausea（悪心）	Presyncope（失神寸前の状態）
発現日	翌 * 年 5 月 3 日	翌 * 年 5 月 3 日	翌 * 年 5 月 3 日
転帰日	翌 * 年 5 月 5 日	翌 * 年 5 月 5 日	翌 * 年 5 月 5 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）

有害事象名（PT）	Vertigo（回転性めまい）	Parkinson's disease（パーキンソン病）	Parkinson's disease（パーキンソン病）
発現日	翌 * 年 5 月 3 日	翌 * 年 5 月 10 日	翌 * 年 7 月 2 日
転帰日	翌 * 年 5 月 5 日	翌 * 年 5 月 13 日	翌 * 年 7 月 17 日
転帰	回復	回復	回復したが後遺症あり
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 8[redacted] 歳の男性（白人、体重：57 kg、身長：164 cm）であった。関連する既往歴は「腎動脈解離」（[redacted] 年）、「S 状結 腸切除」（[redacted] 年）、「憩室炎」（[redacted] 年）、及び「脳血管発作」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「本態性振戦」［プリミドン（312.5 mg、250 mg、187.5 mg 経口）］、「パーキンソン病」［プラミペキソール塩酸塩（2.1 mg、1.57 mg、1.05 mg、0.52 mg、0.26 mg、経口）、スタレボ（100/25/200 mg、125/31.25/200 mg、200/50/400 mg、250/62.5/400 mg、300/75/400 mg 、 300/75/600 mg 、 375/93.75/600 mg 、 500/125/800 mg 、 500/125/1000 mg 、625/156.25/1000 mg 経口）、マドパー（100/25 mg、50/12.5 mg 経口）］、「便秘」［マクロゴール 4000

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（5 g 経口）、マクロゴール（125 mg、250 mg 経口）]、「高コレステロール血症」[シンバスタチン（20 mg 経口）]、「幻覚」[クエチアピンフマル酸塩（12.5 mg、50 mg、100 mg 経口）]、「高尿酸血症」[アロプリノール（150 mg)]、「筋緊張」、及び「頚部痛」[metamizole sodium（500 mg 頓用 経口）] であった。その他の併用薬は、胃粘膜保護のためのパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 経口）及び予防投与のアセチルサリチル酸（100 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、「理学療法」及び「言語リハビリテーション」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 7 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 6 月 30 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 11 月 6 日、翌* 年 3 月 2 日、及び翌* 年 7 月 6 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 10 月 7 日（NT 201 の初回投与 Day 100)、重篤な有害事象である「びらん性胃炎」及び「亜イレウス」が発現し、被験者は入院した。院内レターによると、入院 2～3 日前から被験者は嘔吐を伴う悪心及び便秘に苦しんでおり、歩行不能に近かった。入院時の異常所見は、血圧上昇（200/80 mmHg）と腹部の圧痛であった。X 線では腹部に広範な膨満が認められ、下剤が投与された。歩行能力の悪化、姿勢不安定、歩行開始の困難が認められた。「びらん性胃炎」及び「亜イレウス」の重症度は軽度で、退院日である 同* 年 10 月 9 日（NT 201 の初回投与 Day 102）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「びらん性胃炎」及び「亜イレウス」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同* 年 10 月 13 日（NT 201 の初回投与 Day 106)、重篤な有害事象である「パーキンソン病」（1 回目）が発現し、被験者は入院した。理学療法、エルゴセラピー、及び言語療法を開始し、パーキンソン病治療薬を調整した。症状の改善後、被験者は退院した。本事象の重症度は中等度で、同* 年 11 月 4 日（NT 201 の初回投与 Day 128）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 9 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 39)、重篤な有害事象である「大動脈弁狭窄」が発現し、被験者は入院した。院内レターによると、入院に至った症状は、4 週間前から食事中及び食後に息切れが増悪したとされているが、歩行にはパーキンソン病以外の問題はなかった。このレターでは、広範な狭窄を伴う大動脈弁の過剰な石灰化、軽度の左室肥大、及び軽度の冠動脈硬化、並びに [redacted] 年の腎臓下大動脈解離及び無症候性の脳卒中について言及されていた。心血管リスク因子として高血圧及び高脂血症も報告された。大動脈弁置換が計画された。本事象の重症度は高度と判断され、翌* 年 4 月 30 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 60）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 5 月 3 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 63)、重篤な有害事象である「高血圧クリーゼ」、「悪心」、「失神寸前の状態」、及び「回転性めまい」が発現し、被験者は入院した。院内レターには、これらの事象発現の数日前に嘔吐を伴わない浮動性めまいが発現したことが記載されていた。脳血管発作や腫瘍は認められなかった。収縮期血圧値は 240 mmHg であった。「高血圧クリーゼ」、「悪心」、「失神寸前の状態」、及び「回転性めまい」の重症度はいずれも高度で、退院日である 翌* 年 5 月 5 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 65）に転帰は回復と判断された。治験責任医師は、「高血圧クリーゼ」、「悪心」、「失神寸前の状態」、及び「回転性めまい」の原因は複数の合併症及び基礎

＊新薬承認情報提供時に置き換え

疾患によるものであり、これらの事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、これらの事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断した。

翌* 年 5 月 10 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 70）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」（2 回目）が発現し、被験者は入院した。両側に硬直があり、顕著な歯車現象がみられ、立ち上がるときに後ろ向きに転倒する傾向があり、まっすぐ立っていられず、小さな歩幅で不安定に足を引きずるように歩いた。スタレボを毎日投与するスケジュールに調整したところ、症状はわずかに改善した。入院中の転倒はなかった。本事象の重症度は高度で、退院日である 翌* 年 5 月 13 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 73）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 7 月 2 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 123）、NT 201 の 3 回目投与から 2 回目の重篤な有害事象である「パーキンソン病」（3 回目）が発現した。被験者は新たな薬物治療及び集中的な理学療法のために入院した。本事象の重症度は中等度であり、翌* 年 7 月 17 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 138）に転帰は回復したが後遺症ありと判断された。被験者は退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は長期間にわたるパーキンソン病の進行の一端として発現したものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

MP 及び EP に発現した非重篤な有害事象は、「心血管不全」、「大動脈弁狭窄」、「肺高血圧症」、「体重減少」、「高血圧」、「大動脈弁置換」、「急性精神病」、「激越」、「副鼻腔炎」、「妄想」、「構語障害」、「幻覚」、「ビタミン B12 欠乏」、及び「認知症」であった。

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Hip fracture（股関節部骨折）	Hip fracture（股関節部骨折）	Clostridium difficile infection（クロストリジウム・ディフィシレ感染）
発現日	同* 年 11 月 2 日	翌* 年 2 月 24 日	翌* 年 3 月 22 日
転帰日	同* 年 11 月 18 日	翌* 年 3 月 13 日	翌* 年 4 月 15 日
転帰	回復	回復したが後遺症あり	回復したが後遺症あり
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：72 kg、身長：171 cm）であった。関連する既往歴は「間欠性跛行」（発現年不明～[redacted] 年）、「アルコール乱用」（発現年不明～[redacted] 年）、及び「高血圧」（[redacted] 年 1 月～[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「アトピー性皮膚炎」、「多系統萎縮症」［Sinemet（1200/300 mg 経口）］、「排尿困難」、及び「頚動脈狭窄」であった。その他の併用薬は、予防投与の nadroparin calcium（3800 IU/0.4 mL 皮下）及びオメプラゾール（40 mg 経口）であった。さらに、「間欠性跛行」に対して Ultracet（325/37.5 mg 経口）が投与された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患は非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症）（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 6 月 30 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 10 月 21 日、翌* 年 2 月 10 日、及び 翌* 年 6 月 16 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 11 月 2 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 13）、重篤な有害事象である「股関節部骨折」（右）が発現した。骨折は転倒後に起こった。事象の発現から 1 日後、被験者は入院した。本事象の重症度は高度と判断された。入院中、外科的処置が行われ、被験者は 15 日後に退院した。同* 年 11 月 18 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 29）に転帰は回復と判断された。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断した。

翌* 年 2 月 24 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 15）、重篤な有害事象である「股関節部骨折」（左）が発現し、被験者は同日入院した。本事象の重症度は高度と判断された。被験者は整形外科に入院し、外科手術を受けた。翌* 年 3 月 13 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 32）に転帰は回復したが後遺症あり（補助ないと歩けない）と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は姿勢の不安定性によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 3 月 22 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 41）、重篤な有害事象である「クロストリジウム・ディフィシレ感染」が発現した。被験者は嘔吐及び下痢を呈し、消化管感染のために入院した。「クロストリジウム・ディフィシレ感染」の重症度は高度と判断された。「クロストリジウム・ディフィシレ感染」は、「股関節部骨折」のため整形外科入院中に発現した。被験者は消化管の内視鏡検査及び食道鏡検査を受けた。「クロストリジウム・ディフィシレ感染」に対してメトロニダゾール（1500 mg）及びバンコマイシン（500 mg）が経口投与された。腸内細菌コロニー形成のために、*Lactobacillus rhamnosus*（20 億個/1 アンプル）を 3 アンプル投与された。「クロストリジウム・ディフィシレ感染」の転帰は、翌* 年 4 月 15 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 65）に回復したが後遺症ありと判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「クロストリジウム・ディフィシレ感染」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「高血圧」、「アトピー性皮膚炎」、「低ナトリウム血症」、「低蛋白血症」、「小球性貧血」「食道潰瘍」、「脾腫」、「下痢」、及び「気管支炎」であった。

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Cardiac failure（心不全）	Cardiac failure（心不全）
発現日	同* 年 11 月 4 日	翌* 年 1 月 13 日
転帰日	同* 年 11 月 10 日	翌* 年 1 月 19 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は5[redacted]歳の男性（白人、体重：85 kg、身長：164 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（左側：[redacted]年1月30日、右側：[redacted]年3月3日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［マドパー（500/125 mg 経口）］及び「尿失禁」であった。その他の併用薬は、高脂血症予防のシンバスタチン（20 mg 経口）及び心筋梗塞予防のアセチルサリチル酸（75 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」（左側及び右側）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MPでは、[redacted]年8月7日にプラセボが投与された。EPでは、同* 年11月28日及び翌* 年4月2日にNT 201 75 Uが投与された。

同* 年11月4日（プラセボ投与Day 90）、重篤な有害事象である「心不全」（1回目）が発現した。被験者は足首の腫脹により入院した。中等度の心不全及び心筋変性と診断された。トラセミド、スピロノラクトン、及びラミプリルが投与された。アセチルサリチル酸及びラミプリルが追加投与された。入院期間中にUltracet（トラマドール／アセトアミノフェン、用量不明）が投与された。6日後、被験者は退院した。「心不全」の重症度は中等度で、退院日の 同* 年11月10日（プラセボ投与Day 96）に転帰は回復と判断された。治験責任医師と治験依頼者は、「心不全」は被験者の基礎疾患に関連するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年1月13日（NT 201の初回投与Day 47）、重篤な有害事象である「心不全」（2回目）が発現し、被験者は入院した。「心不全」の発現前の 翌* 年1月7日に、被験者は多尿のためアセチルサリチル酸、ラミプリル、スピロノラクトン、及びトラセミドの投与を中止し、その後足首が腫脹していた。入院中、高血圧、心不全及び心筋変性と診断された。胸部X　線で左心室壁の肥厚（左心室肥大）が認められた。「心不全」に対してトラセミド（10 mg 経口）、スピロノラクトン（25 mg 経口）、アセチルサリチル酸（用量不明 経口）、及びフロセミド（静脈内）、高血圧に対してラミプリル（2.5 mg 経口）、並びに高脂血症予防としてシンバスタチンの投与を再開し、その後、被験者は回復した。「心不全」の重症度は高度であり、翌* 年1月19日（NT 201の初回投与Day 53）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「心不全」は同* 年11月に発現した「心不全」（1回目）の慢性的な状態であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

MP及びEPに発現した非重篤な有害事象は、「心不全」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Akinesia（無動）	Medical device battery replacement（医療機器バッテリー交換）	Fall（転倒）	Urethral stenosis（尿道狭窄）
発現日	同* 年 12 月 25 日	同* 年 12 月 25 日	翌*　年 4 月 16 日	翌*　年 9 月 9 日
転帰日	翌*　年 1 月 2 日	翌*　年 1 月 2 日	翌*　年 5 月 7 日	翌*　年 9 月 10 日
転帰	回復	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 7[redacted] 歳の男性（白人、体重：83 kg、身長：182 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（[redacted] 年 6 月）及び「大動脈弁置換」（[redacted] 年 11 月 3 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［マドパー（375/87.5 mg、50/12.5 mg、300/75 mg、400/100 mg、200/50 mg 経口）］、「股関節形成」、「うつ病」［ブプロピオン（150 mg 経口）］、「失神」、「認知症」［クロザピン（25 mg、37.5 mg、12.5 mg 経口）、セルトラリン（50 mg 経口）］、「良性前立腺肥大症」［トロスピウム塩化物（50 mg 経口）、ミラベグロン（50 mg 経口）］、「三尖弁狭窄」、「動脈閉塞性疾患」［アセチルサリチル酸（100 mg 経口）］、「高血圧」［metoprolol succinate（23.75 mg 経口）、テルミサルタン（40 mg、60 mg、80 mg 経口）、アムロジピン（5 mg 経口）］、「大動脈弁狭窄」、「嚥下障害」、「起立性低血圧」［フルドロコルチゾン酢酸塩（0.1 mg 経口）］、「発声障害」、「てんかん」［レベチラセタム（1000 mg、2000 mg、1500 mg 経口）］、「眼瞼下垂」、「便秘」［マクロゴール（26.250 g 経口）］、「尿閉」、及び「悪心」［ドンペリドン（40 mg、30 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、心疾患に対するシンバスタチン（20 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 8 月 27 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 12 月 18 日、翌* 年 4 月 16 日、及び 翌* 年 8 月 13 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 12 年 25 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 8）、重篤な有害事象である「無動」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は軽度であった。治験責任医師によると本事象は合併症であるパーキンソン病の一症状であった。脳刺激装置の新しいバッテリーが必要であったため、被験者は入院し、同日、「医療機器バッテリー交換」（軽度の重篤な有害事象）を受けた。入院は治験開始前に計画されたものではなかった。併用薬の変更はなかった。「無動」及び「医療機器バッテリー交換」は、退院日の 翌* 年 1 月 2 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 16）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「無動」及び「医療機器バッテリー交換」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 16 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 1）、重篤な有害事象である「転倒」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度であり、退院日の 翌* 年 5 月 7 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 22）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は合併症であ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

るステージ 4（Hoehn and Yahr 重症度分類）のパーキンソン病によるものと判断し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 9 月 9 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 28）、重篤な有害事象である「尿道狭窄」が発現した。本事象の重症度は中等度であった。過活動膀胱及び失禁に対する膀胱カテーテルの挿入に失敗したことから、尿道狭窄が疑われ、被験者は救急で入院となった。高度の尿道狭窄を認め、尿道拡張・切開を伴う尿道切開を施行した。術後の合併症はなかった。翌* 年 9 月 10 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 29）に転帰は回復と判断された。1 週間後、被験者は症状の訴えなく退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「血圧変動」であった。

（6）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Dementia（認知症）	Dementia（認知症）
発現日	同* 年 12 月（日付不明）	翌* 年 2 月 26 日
転帰日	翌* 年 1 月 26 日	翌* 年 3 月 6 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted]歳男性（白人、体重：89 kg、身長：177 cm）であった。関連する既往歴は「前立腺手術」（[redacted] 年）、「椎間板突出」（[redacted] 年）、及び「食道アカラシア」（[redacted] 年～[redacted] 年 1 月）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「高血圧」[カンデサルタン（8 mg 経口）、アムロジピン（5 mg 経口）]、「第一度房室ブロック」、「レム睡眠行動障害」[クロナゼパム（0.5 mg 経口）]、「パーキンソン病」[マドパー（600 mg、1000/250 mg、1100 mg、1200 mg、650/175 mg 経口）、Sinemet（200/50 mg、100/25 mg 経口）、アポモルヒネ塩酸塩（5 mg 頓用 皮下）、エンタカポン（1000 mg 経口）、スタレボ（600/150/1200 mg 経口）]、「うつ病」[ベンラファキシン塩酸塩（150 mg 経口）、ブプロピオン（150 mg 経口）、エスシタロプラム（10 mg 経口）]、「便秘」、「認知症」[リバスチグミン（9.5 mg 経皮）]、「構語障害」、及び「不安障害」[クエチアピンフマル酸塩（12.5 mg 経口）] であった。その他の併用薬は、悪心予防のドンペリドン（30 mg、10 mg、20 mg 経口）、胸やけ予防のパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（20 mg 経口）、疼痛治療として metamizole（500 mg 経口）、及び脳卒中予防のプラバスタチン（20 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「膀胱カテーテル留置」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 6 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 8 月 21 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 12 月 11 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 12 月（NT 201 の 2 回目投与の約 1 ヵ月後）、重篤な有害事象である「認知症」（1 回目）が発現した。被験者は翌 * 年 1 月 2 日に入院したことから、重篤な有害事象となった。本事象の

＊新薬承認情報提供時に置き換え

重症度は中等度であった。頭部 CT では、顕著な萎縮や頭蓋内出血や腫瘤は認められず、局所梗塞の既往やラクナ病変も認められなかった。被験者はブプロピオン［150 mg（翌＊年 1 月 9 日～翌＊年 1 月 20 日）、300 mg（翌＊年 1 月 21 日～）経口］による治療を受けた。本事象の転帰は翌＊年 1 月 26 日に回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌＊年 2 月 26 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 78）、重篤な有害事象である「認知症」（2 回目）が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度であった。ブプロピオンによる治療は翌＊年 2 月 26 日で中止され、翌＊年 3 月 1 日からエスシタロプラムによる治療が開始された（治験終了時に継続中）。本事象の転帰は、翌＊年 3 月 6 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 86）に回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌＊年 5 月 20 日、「認知症」（重篤な有害事象）、「流涎過多」（翌＊年 2 月発現、翌＊年 3 月回復、重症度：軽度、因果関係：関連なし）、及び被験者が治験中の病勢進行を理由に中止を要求したため、治験を中止した。終了時検査は翌＊年 5 月 20 日に実施された。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「高血圧」、「切迫性尿失禁」、「不安」、「排尿困難」、「尿閉」、「流涎過多」、「帯状疱疹」、及び「自殺念慮」であった。

（7）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Medical device battery replacement（医療機器バッテリー交換）	Movement disorder（運動障害）
発現日	翌＊年 2 月 3 日	翌＊年 7 月 6 日
転帰日	翌＊年 2 月 9 日	翌＊年 7 月 24 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted]歳の男性（白人、体重：80 kg、身長：168 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（[redacted]年及び[redacted]年 4 月）及び「神経刺激器除去」（[redacted]年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［カルビドパ（25 mg、75 mg、100 mg、225 mg 経口）、レボドパ（100 mg、300 mg、400 mg、600 mg 経口）、エンタカポン（600 mg、800 mg、1200 mg 経口）、アマンタジン（400 mg 経口、200 mg 静脈内）、マドパー（100/25 mg、500/125 mg、600/150 mg、750/187.5 mg、900/225 mg、1920/480 mg 経口）、スタレボ（100/25/200 mg、600/150/1200 mg、900/225/1200 mg 経口）、トルカポン（200 mg、300 mg 経口）、Sinemet（100/25 mg、200/50 mg 経口）］、「筋力低下」、「筋緊張低下」、「良性前立腺肥大症」［デュタステリド（0.5 mg 経口）、タムスロシン（0.4 mg 経口）］、「便秘」、「構語障害」、「発声障害」、「白内障」、及び「眼瞼機能障害」であった。その他の併用薬は、胃炎及び食道炎予防のパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 経口）及び感染予防のクリンダマイシン（1800 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、「深部脳刺激」及び「言語リハビリテーション」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 11 月 5 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、翌＊年 2 月 24 日、翌＊年 6 月 10 日、及び翌＊年 9 月 24 日に NT 201 100 U が投与された。

翌＊年 2 月 3 日（NT 201 の初回投与 Day 91）、重篤な有害事象である「医療機器バッテリー交換」が実施された。脳深部刺激装置のバッテリー切れにより被験者は入院し、外科的処置を受けた。本事象の重症度は軽度で、翌＊年 2 月 9 日（NT 201 の初回投与 Day 97）に転帰は回復と判断され、同日被験者は退院した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、被験者はパーキンソン病のため深部脳刺激機器を有していたことから、本事象は合併症であるパーキンソン病と関連するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌＊年 7 月 6 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 27）、重篤な有害事象である「運動障害」が発現した。被験者は治療薬を調整するために入院した。薬物療法以外の治療として作業療法及び理学療法が実施された。本事象の重症度は軽度であった。翌＊年 7 月 24 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 45）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。治験責任医師は、本事象は合併症に関連するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、被験者が 10 年以上パーキンソン病に罹患しており、動きの悪化は合併症であるパーキンソン病の進行と考えられることから、治験責任医師の判断に同意した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

MP 及び EP に発現した非重篤な有害事象は、「低カリウム血症」及び「血小板数減少」であった。

（8）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Oesophageal food impaction（食道食物嵌入）	Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	Parkinson's disease（パーキンソン病）
発現日	翌＊ 年 4 月 3 日	翌＊ 年 4 月 3 日	翌＊ 年 4 月 17 日
転帰日	翌＊ 年 4 月 17 日	翌＊ 年 4 月 17 日	翌＊ 年 5 月 2 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted]歳の男性（白人、体重：95 kg、身長：181 cm）であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「脊椎すべり症」[イブプロフェン（用量不明 頓用 経口）]、「パーキンソン病」[セレギリン塩酸塩（15 mg 経口）、スタレボ（150/37.5/600 mg、300/75/600 mg、400/75/ 800 mg、375/93.75/1000 mg、100/25/200 mg、300/75/800 mg、200/50/400 mg、100/25/200 mg、225/56.25/600 mg、1000/250/1000 mg 経口）、プラミペキソール塩酸塩（1.05 mg、0.7 mg、0.525 mg、0.35 mg、0.175 mg 経口）、マドパー（400/100 mg、50/12.5 mg、100/25 mg 経口）、ロチゴチン（2 mg 経皮）、ラサギリンメシル酸塩（1 mg 経口）]、「高コレステロール血症」[シン

バスタチン（10 mg 経口）]、「夜間頻尿」、「起立性低血圧」［ミドドリン塩酸塩（2.5 mg、7.5 mg 経口）]、「良性前立腺肥大症」、「構語障害」、及び「高血圧」［トラセミド（5 mg、10 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、鎮静目的のクロナゼパム（0.5 mg、0.25 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、「理学療法」及び「言語リハビリテーション」であった。

慢性流涎の初回診断は [redacted] 年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年 7 月～）であった。

MP では、[redacted] 年 11 月 3 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、翌* 年 3 月 5 日、翌* 年 7 月 7 日、及び翌* 年 11 月 2 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年 4 月 3 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 30）、重篤な有害事象である「食道食物嵌入」及び「誤嚥性肺炎」が発現し、被験者はさらなる診断のために入院した。内視鏡検査では、食道の中部及び下部に食物嵌入が認められ、食道では蠕動がほとんど認められず、垂直方向の大きなヘルニアと、十二指腸球部とその前庭部に潰瘍形成が認められた。4日後に実施したフォローアップの内視鏡検査では、蠕動はほとんど認められなかったが、食道の狭窄は認められなかった。「食道食物嵌入」は嚥下困難によるものと考えられ、胃内視鏡で摘出した。血栓症予防にエノキサパリンナトリウム（40 mg 皮下）、胃保護にエソメプラゾール（40 mg 経口）を投与した。臨床検査異常としては、3 桁になる C-反応性たん白上昇、嚥下の問題による誤嚥が原因と考えられる肺の左中下部の浸潤が認められた。「誤嚥性肺炎」は、食物や液体が肺に入ったことで生じたものであり、抗生物質（セフトリアキソン 用量不明 静脈内）による治療が行われた結果、臨床検査パラメータは改善した。同日に実施された神経学的評価では、これらの事象はパーキンソン病、NT 201、又は両方によるものである可能性が示唆された。いずれの事象も重症度は高度であり、翌* 年 4 月 17 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 44）に転帰は回復と判断され、同日被験者は退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 17 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 44）、「誤嚥性肺炎」の治療のための抗生物質の投与によって引き起こされたと疑われる、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現した。パーキンソン病症状の安定化及び新たな治療のために被験者は入院した。被験者の動きを改善するための作業療法及び理学療法、並びに嚥下障害に対する言語リハビリテーションが実施された。本事象の重症度は高度であった。翌* 年 5 月 2 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 59）に転帰は回復と判断され、被験者は良好な状態で退院した。パーキンソン病は進行性の病態で、症状は経時的に悪化するものである。また、「パーキンソン病」は抗生物質治療によるものと疑われた。このため、治験責任医師及び治験依頼者は、「パーキンソン病」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「脱水」、「十二指腸潰瘍」、「嚥下障害」、「胃潰瘍」、「甲状腺機能低下症」、「ビタミン B12 欠乏」、「ビタミン D 欠乏」、及び「認知症」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（9）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Renal stone removal（腎結石除去）
発現日	翌* 年 8 月 31 日
転帰日	翌* 年 8 月 31 日
転帰	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は 5[redacted] 歳の女性（白人、体重：82 kg、身長：163 cm）であった。関連する既往歴は「甲状腺摘除」（[redacted] 年 2 月 4 日）、「子宮摘出」（[redacted] 年 5 月）、「脳損傷」（[redacted] 年 1 月 2 日）、「脳循環不全」（[redacted] 年 2 月 14 日～[redacted] 年 2 月 20 日）、及び「脳血管発作」（[redacted] 年 4 月 19 日～[redacted] 年 4 月 23 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「心房中隔欠損症」、「腎下垂症」、「骨盤部尿管閉塞」、「高コレステロール血症」［ロスバスタチンカルシウム（20 mg 経口）］、「高血圧」［ビソプロロールフマル酸塩（10 mg 経口）、アムロジピン（10 mg 経口）、フロセミド（40 mg 経口）］、「失神寸前の状態」、「甲状腺腫」、「腎結石症」、及び「椎間板変性症」であった。その他の併用薬は、心臓病予防のアセチルサリチル酸（150 mg 経口）及び甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム（125 µg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 4 月であった。慢性流涎の原因疾患は脳卒中（[redacted] 年 4 月 19 日～[redacted] 年 4 月 23 日）であった。

MP では、[redacted] 年 12 月 8 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、翌* 年 4 月 10 日、翌* 年 7 月 17 日、及び翌* 年 11 月 20 日に NT 201 100 U が投与された。

翌* 年 8 月 31 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 46）、重篤な有害事象である「腎結石除去」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度と判断された。本事象は合併症の腎結石症によるものであった。同日に転帰は回復と判断され、翌日に被験者は退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中ブドウ糖増加」、「背部痛」、「口内乾燥」、及び「血中ナトリウム増加」であった。

（10）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Parkinson’s disease（パーキンソン病）
発現日	翌* 年 5 月 11 日
転帰日	翌* 年 5 月 28 日
転帰	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は[redacted]歳の男性（白人、体重：61 kg、身長：171 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」([redacted]年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」[アマンタジン硫酸塩（200 mg、150 mg 経口）、プラミペキソール塩酸塩（2.1 mg、1.57 mg、1.05 mg、0.52 mg、0.26 mg 経口）、スタレボ（500/125/800 mg、50/25/200 mg、75/18.75/200 mg、100/25/200 mg、625/156.25/1000 mg 経口）、ラサジリンメシル酸塩（1 mg 経口）、マドパー（50/12.5 mg 経口）]、「近視」、「遠視」、「便秘」、「認知障害」[リバスチグミン（6 mg 経口）]、「緊張性膀胱」[タムスロシン（0.4 mg 経口）]、及び「嚥下障害」であった。その他の併用薬は、前立腺癌に対するビカルタミド（150 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年 3 月～）であった。

MP では、[redacted]年 11 月 24 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、翌* 年 3 月 23 日、翌* 年 7 月 20 日、及び翌* 年 11 月 16 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年 5 月 11 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 50）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現し、歩行の悪化とそれに伴う転倒の増加、並びに流涎増加及び幻覚のために入院した。パーキンソン病の治療薬を再調整し、入院中、認知及び言語リハビリテーション、理学療法、並びに作業療法を開始した。本事象の転帰は 翌* 年 5 月 28 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 67）に回復と判断され、被験者は退院した。治験責任医師は、本事象の重症度は高度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、パーキンソン病は進行性の神経変性疾患であるため、観察された事象は疾患進行によるものであると仮定できることから、本事象と治験薬との因果関係は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「幻覚」、「ビタミン D 欠乏」、「体幹前屈症」、「側反弓」、及び「循環虚脱」であった。

（11）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Rib fracture（肋骨骨折）	Parkinson's disease（パーキンソン病）
発現日	翌* 年 7 月 27 日	翌* 年 7 月 27 日
転帰日	翌* 年 8 月 3 日	不明
転帰	回復	未回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted]歳の女性（白人、体重：69 kg、身長：162 cm）であった。関連する既往歴は「甲状腺機能亢進症」([redacted]年～[redacted]年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「2 型糖尿病」[メトホルミン（1700 mg 経口）、ヒトインスリン注射（イソフェン）（10 IU 皮下）]、「パーキンソン病」[マドパー（100/25 mg 経口）、piribedil（100 mg、50 mg 経口）、スタレボ（600/225/56.25 mg、950/200/1200 mg、750/187.5/1200 mg 経口）、Sinemet（100/25 mg 経口）、サフィナミドメシル酸塩（100 mg 経口）]、「腰部脊柱管狭窄症」、「高血圧」[ラミプリル（5 mg 経口）]、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

「糖尿病性ニューロパチー」、「甲状腺機能低下症」［レボチロキシンナトリウム（100 µg 経口）］、及び「骨粗鬆症」［コレカルシフェロール（1000 IU 経口）］であった。その他の併用薬は、利尿薬のトラセミド（10 mg 経口）、胃保護薬のパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 経口）、かぜ薬のアセトアミノフェン（600/450/75/7.5 mg）、疼痛薬のイブプロフェン（1200 mg 経口）及びオキシコドン（20 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、「理学療法」、「言語リハビリテーション」、及び「肺炎予防」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 12 月 17 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、翌* 年 4 月 15 日、翌* 年 8 月 12 日、及び翌* 年 11 月 25 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年 7 月 27 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 104）、重篤な有害事象である「肋骨骨折」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度であった。metamizole sodium（1500 mg、2000 mg 経口）、フェンタニル（288 µg 経皮）、及びアセトアミノフェン（500 mg 頓用 経口）の鎮痛薬が投与された。本事象は 翌* 年 8 月 3 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 111）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。転倒はパーキンソン病患者にしばしば起こる事象であり、被験者は「多発ニューロパチー」及び「腰部脊柱管狭窄症」を罹患していたことから、バランス低下及び転倒につながった可能性があった。また、転倒及び骨折の強力な危険因子である「骨粗鬆症」も有していた。このため、治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 7 月 27 日（重篤な有害事象「肋骨骨折」と同日）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現し、被験者は同日治療薬変更のために入院した。本事象の重症度は高度であり、転帰は未回復であった。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「転倒」、「血腫」、「鼻咽頭炎」、「高血糖」、「尿路感染」、「白内障手術」、「流涙増加」、「口腔内痛」、及び「水晶体嚢切開」であった。

（12）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Chest injury（胸部損傷）	Craniocerebral injury（頭蓋脳損傷）	Laceration（裂傷）
発現日	翌* 年 5 月 13 日	翌* 年 5 月 13 日	翌* 年 5 月 13 日
転帰日	翌* 年 5 月 15 日	翌* 年 5 月 15 日	翌* 年 5 月 15 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 8[redacted]歳の女性（白人、体重：60 kg、身長：172 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」（[redacted]年 5 月）及び「人工関節使用者」（[redacted]年 4 月 28 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「季節性アレルギー」、「動物性毒アレルギー」、「パーキンソン病」

［アマンタジン（100 mg 経口）］、「発声障害」、「会話障害」、「嚥下障害」、「構語障害」、「便秘」、「薬物依存」［ロラゼパム（1 mg 経口）］、「老人性骨粗鬆症」、「高血圧」、「栄養障害」、「胃食道逆流性疾患」［パントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg 経口）］、「筋力低下」、及び「呼吸困難」であった。薬物療法以外の併用療法は、「深部脳刺激」及び「人工関節使用者」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 12 月 23 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、翌* 年 4 月 22 日に NT 201 100 U が投与された。

翌* 年 5 月 13 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 22）、重篤な有害事象である「胸部損傷」、「頭蓋脳損傷」、及び「裂傷」が発現し、被験者は入院した。これらの事象は転倒から続発したものであった。「頭蓋脳損傷」に対して metamizole sodium（2000 mg 経口）が投与された。「胸部損傷」及び「頭蓋脳損傷」の重症度は軽度で、「裂傷」の重症度は中等度であり、いずれの事象も 翌* 年 5 月 15 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 24）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象はいずれもパーキンソン病と関連するもので、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は有害事象「口内乾燥」及び被験者による同意撤回により、翌* 年 9 月 23 日に治験を中止した。終了時検査は 翌* 年 9 月 23 日に実施された。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「口内乾燥」であった。

（13）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Drop attacks（転倒発作）	Pain（疼痛）	Head injury（頭部損傷）
発現日	翌* 年 2 月 14 日	翌* 年 8 月 24 日	翌* 年 8 月 24 日
転帰日	翌* 年 2 月 15 日	翌* 年 8 月 31 日	翌* 年 8 月 31 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

有害事象名（PT）	Rib fracture（肋骨骨折）	Skin abrasion（皮膚擦過傷）
発現日	翌* 年 8 月 24 日	翌* 年 8 月 24 日
転帰日	翌* 年 8 月 31 日	翌* 年 8 月 31 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 7[redacted]歳の男性（白人、体重：73 kg、身長：175 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」([redacted]年)、「腰部脊柱管狭窄症」([redacted]年～[redacted]年 9 月)、及び「鼡径ヘルニア」([redacted]年 8月）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」［カルビドパ（100 mg、200 mg、150 mg 経口）、エンタカポン（400 mg、800 mg、600 mg 経口）、レボドパ（400 mg、800 mg、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

600 mg 経口)、マドパー（100/25 mg 経口)、葉酸（90.63 mg 経口)、ビタミン B12 NOS（0.477 mg 経口)、コレカルシフェロール（0.0627 mg 経口)]、「認知症」[リバスチグミン（9.5 mg 経皮)、イチョウ葉エキス（240 mg 経口)]、及び「複視」であった。その他の併用薬は、流涎過多に対するアミトリプチリン塩酸塩（25 mg、50 mg、25 mg 経口)、潰瘍予防のパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（20 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 2 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 12 月 10 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、翌* 年 4 月 20 日、翌* 年 8 月 11 日、及び翌* 年 12 月 14 日に NT 201 100 U が投与された。

翌* 年 2 月 14 日（NT 201 の初回投与 Day 67)、重篤な有害事象である「転倒発作」が発現した。脳卒中の疑いのため被験者は入院した。ブドウ糖（1000 mL 静脈内）及びアセチルサリチル酸（100 mg 経口）が投与された。本事象の重症度は軽度であった。CT 検査で新しい梗塞は否定されたが、一過性脳虚血発作は否定できなかった。翌* 年 2 月 15 日（NT 201 の初回投与 Day 68）に転帰は回復と判断され、被験者は退院した。本事象は起立時又は歩行時に下肢の筋肉の緊張が消失したために突然に起こる自発的な転倒であり、「転倒発作」は合併症であるパーキンソン病によるものと考えられるため、治験責任医師及び治験依頼者は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 8 月 24 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 14)、転倒後に重篤な有害事象である「頭部損傷」、「皮膚擦過傷」、「肋骨骨折」、及び「疼痛」が発現した。被験者は特に理由もなく転倒したが、意識は失わなかった。被験者は肋骨骨折のため入院した。「疼痛」に対して Valoron（200 mg 経口）及び metamizole sodium（3000 mg 経口）が投与された。「頭部損傷」、「皮膚擦過傷」、「肋骨骨折」、及び「疼痛」の重症度は中等度であった。翌* 年 8 月 31 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 21）にこれらの事象の転帰は回復と判断され、被験者は改善した状態で退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象はパーキンソン病の歩行障害と関連するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

MP 及び EP に発現した非重篤な有害事象は、「血腫」、「嚥下障害」、及び「尿失禁」であった。

（14）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Parkinson's disease（パーキンソン病）
発現日	翌* 年 5 月 30 日
転帰日	翌* 年 6 月 4 日
転帰	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：88 kg、身長：176 cm）であった。関連する既往歴は「虫垂切除」([redacted] 年）及び「深部脳刺激」([redacted]年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用

＊新薬承認情報提供時に置き換え

薬）は「血小板減少症」、「甲状腺機能低下症」［レボチロキシンナトリウム（88 μg 経口）］、「パーキンソン病」［マドパー（1000/250 mg、200/50 mg、500/125 mg 経口）、ロピニロール塩酸塩（12 mg 経口）、ビペリデン（2 mg 経口）、アミトリプチリン（25 mg 経口）］、「感情障害」［トラゾドン塩酸塩（75 mg 経口）］、「良性前立腺肥大症」［オキシブチニン塩酸塩（10 mg 経口）］、及び「虚血性脳卒中」［アセチルサリチル酸（75 mg 経口）、ピラセタム（1200 mg 経口）、シンバスタチン（20 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、予防投与のオルニチンアスパラギン酸（100＋35 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 12 月 30 日にプラセボが投与された。EP では、翌* 年 4 月 22 日、翌* 年 8 月 26 日、及び 翌* 年 12 月 2 日に NT 201 100 U が投与された。

翌* 年 5 月 30 日（NT 201 の初回投与 Day 39）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は中等度と判断された。 翌* 年 6 月 4 日（NT 201 の初回投与Day 44）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。入院中にパーキンソン病の治療を変更した（マドパーを減量し、ビペリデン及びアミトリプチリンの新治療を導入した）。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、パーキンソン病は進行性の疾患であることから、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「パーキンソン病」（重篤な有害事象「パーキンソン病」の継続事象）であった。

（15）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	Speech disorder（会話障害）
発現日	同* 年 9 月 27 日	同* 年 9 月 27 日
転帰日	同* 年 10 月 1 日	同* 年 10 月 1 日
転帰	回復したが後遺症あり	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連あり／関連あるかもしれない（possibly related）

被験者は5[redacted]歳の女性（白人、体重：75 kg、身長：176 cm）であった。関連する既往歴は「脳血管発作」([redacted]年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「甲状腺機能低下症」［レボチロキシンナトリウム（125 μg 経口）］、「高脂血症」［アトルバスタチンカルシウム（40 mg 経口）］、「うつ病」［フルオキセチン（20 mg 経口）、マロン酸ペラジン（25 mg 経口）］、「四肢痛」［Ultracet（375/50 mg 経口）］、及び「手根管症候群」［カルバマゼピン（800 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、脳卒中後に対するアセチルサリチル酸（75 mg 経口）、ビンポセチン（30 mg 経口）、及びピラセタム（2400 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、入院中の「言語リハビリテーション」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患は脳卒中（[redacted]年）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

MP では、[redacted] 年 1 月 26 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 6 月 2 日、同* 年 9 月 14 日、及び 翌* 年 1 月 11 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 9 月 27 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 14）、重篤な有害事象である「脳血管発作」及び「会話障害」が発現した。被験者は脳幹発作の疑いにより入院した。被験者の主訴は、前日から続く嚥下障害、会話障害の増強、及び右肢麻痺の増強であった。頭部 CT 及び MRI 検査を実施したところ、虚血病巣や虚血性変化は認められなかった。さらに、心エコー検査では所見は認められず、頸動脈及び椎骨動脈のドップラー超音波検査も正常であった。神経学的検査では、論理的な言葉での応答、構語障害、発声時に軟口蓋と舌が対称的に動かない、口蓋及び咽頭反射の消失、右顔面神経の中枢麻痺、右肢に残存する深部反射の亢進を伴う軽度麻痺+4/5、病理学的徴候なし、及び右側の痛覚過敏がみられた。入院中、言語療法が実施され、発音障害が軽減した。「脳血管発作」及び「会話障害」の重症度は中等度と判断された。同* 年 10 月 1 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 18）、退院時に構音障害と（残存する）失語症が観察されたため、「脳血管発作」の転帰は回復したが後遺症あり（会話障害）と判断された。観察された障害は虚血によるものと最初に診断されたが、虚血病巣がなく、残存障害の増強がみられたことから、新たな脳卒中である可能性は除外された。治験責任医師及び治験依頼者は、「脳血管発作」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。同* 年 10 月 2 日、「会話障害」は非重篤となり、発現から 44 日目の 同* 年 11 月 9 日に転帰は回復と判断された。治験責任医師は「会話障害」と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。「会話障害」の持続期間は、ボツリヌス毒素の影響や唾液の濃縮などの二次的影響を示す可能性があるため、治験依頼者は「会話障害」と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない（possibly related）」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤の有害事象は、「尿路感染」及び「会話障害」であった。

（16）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Depression（うつ病）	Suicidal ideation（自殺念慮）
発現日	同* 年 6 月 27 日	同* 年 6 月 27 日
転帰日	同* 年 8 月 13 日	同* 年 8 月 13 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 5[redacted] 歳の男性（白人、体重：88 kg、身長：186 cm）であった。関連する既往歴は「椎間板手術」（日付不明）、「物質誘発性精神病性障害」（[redacted] 年 10 月 1 日～[redacted] 年 4 月 4 日）、「衝動制御障害」（[redacted] 年 10 月 1 日～[redacted] 年 4 月 4 日）、及び「深部脳刺激」（[redacted] 年 10 月 30 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「斜頚」、「パーキンソン病」［カルビドパ（18.75 mg 経口）、エンタカポン（200 mg 経口）、レボドパ（75 mg 経口）、Sinemet（100/25 mg 経口）］、及び「下肢静止不能症候群」であった。その他の併用薬は、うつ病に対するセルトラリン（50 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「深部脳刺激」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

慢性流涎の初回診断は［　］年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（［　］年 1 月～）であった。

MP では、［　］年 2 月 4 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 5 月 21 日及び同* 年 9 月 17 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 6 月 27 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 38）、重篤な有害事象である「うつ病」及び「自殺念慮」が発現し、被験者は翌日入院した。「うつ病」及び「自殺念慮」は家族との不和によるもので、重症度は高度であった。さらに、合併症のパーキンソン病も「うつ病」と関連している可能性があった。「自殺念慮」は「うつ病」の症状であることは確認されており、「うつ病」は 2 回目の発現であった。クエチアピンフマル酸塩（25 mg 経口）、ロラゼパム（0.5 mg 経口）、及びパーキンソン病に対して忍容性のあるミルタザピン（45 mg 経口）が投与された。また、薬物療法以外の治療として専門治療プログラムも実施された。同*年8月13 日（NT 201 の2回目投与Day 85）に「うつ病」及び「自殺念慮」の転帰は回復と判断され、被験者は退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、「自殺念慮」及び「うつ病」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

終了時検査は実施しなかった。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「末梢性浮腫」、「鼻咽頭炎」及び「口内乾燥」であった。

（17）被験者番号：［　］

有害事象名（PT）	Parkinson’s disease（パーキンソン病）	Generalised tonic-clonic seizure（全身性強直性間代性発作）
発現日	同* 年 11 月 6 日	翌* 年 2 月 3 日
転帰日	同* 年 11 月 23 日	翌* 年 2 月 6 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／おそらく関連なし（unlikely related）

被験者は5［　］歳の男性（白人、体重：122 kg、身長：187 cm）であった。関連する既往歴は「滑液包切除」（［　］年 4 月 24 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソニズム」［アマンタジン（200 mg 経口）、アポモルヒネ塩酸塩（166.27 mg、110.4 mg、156 mg 皮下）、リバスチグミン（4.6 mg 経皮）、カルビドパ（300 mg 経口）、レボドパ（1200 mg 経口）、クエチアピンフマル酸塩（37.5 mg、50 mg 経口）、Sinemet（1050/262.5 mg 経口）、マドパー（50/12.5 mg、1200/300 mg 経口）］、「肥満」、「うつ病」［シタロプラム（30 mg、10 mg 経口）］、「構語障害」、「高脂血症」、「医療機器埋込み」、「高血圧」［シンバスタチン（40 mg 経口）、バルサルタン（40 mg 経口）］、「筋力低下」、「糖尿病」［メトホルミン（850 mg 経口）、シタグリプチンリン酸塩（50 mg 経口）、メトホルミン塩酸塩／シタグリプチン（50/850 mg 経口）］、「関節拘縮」、「筋萎縮」、及び「嚥下障害」であった。その他の併用薬は、悪心予防のドンペリドン（60 mg 経口）、浮腫予防のトラセミド（10 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は［　］年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（［　］年～）であった。［　］年 10 月 25 日に A 型ボツリヌス毒素（16 IU 唾液腺内投与）が投与された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

MP では、[redacted] 年 3 月 3 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 7 月 6 日、同* 年 10 月 20 日、及び 翌* 年 2 月 23 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 11 月 6 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 18）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現し、被験者は入院した。本事象の重症度は軽度であった。カルビドパ、レボドパ、マドパー（レボドパ／ベンセラジド）、アポモルヒネの用量を徐々に減量し、症状は著しく改善し、同* 年 11 月23 日（NT 201 の3 回目投与Day 35）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は合併症と関連するもので、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 2 月 3 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 107）、重篤な有害事象である「全身性強直性間代性発作」が発現した。被験者は失神及びてんかん痙攣発作の疑いにより入院した。CTスキャンと脳波検査が実施され、本事象は初めてのてんかん性の全身性強直性間代性発作と判断された。アマンタジン及びシタロプラムは痙攣を誘発する可能性があるため中止した。本事象の重症度は中等度で、翌* 年 2 月 6 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 110）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、本事象は治験薬との時間的関係性がないことから治験薬との因果関係は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断した。てんかん性の痙攣発作は、進行性の神経変性変化や既知の副作用として痙攣発作がある併用薬で生じることは珍しくないことから、当該事象は合併症であるパーキンソン病に起因している可能性があると考えられた。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「血中クレアチニン増加」であった。

（18）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Spinal column injury（脊柱損傷）	Orthostatic intolerance（起立不耐性）
発現日	同* 年 8 月 14 日	同* 年 8 月 14 日
転帰日	同* 年 8 月 25 日	同* 年 8 月 25 日
転帰	回復したが後遺症あり	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted] 歳の男性（白人、体重：88 kg、身長：186 cm）であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症（及び合併症に対する併用薬）は「背部痛」［targin（10/5 mg 経口）］、「変形性脊椎症」、「パーキンソン病」［プラミペキソール塩酸塩（2.1 mg、1.57 mg、1.05 mg 経口）、マドパー（100/25 mg、150/37.5 mg、200/50 mg、250/62.5 mg 経口）、piribedil（100 mg 経口）］、「甲状腺機能低下症」［レボチロキシンナトリウム（75 µg 経口）］、及び「ビタミン D 欠乏」［ビタミン D NOS（経口）］であった。その他の併用薬は、悪心予防のドンペリドン（10 mg 経口）及び低血圧に対するミドドリン塩酸塩（7 滴 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「理学療法」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 12 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年 10 月～）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

MP では、[redacted] 年 3 月 5 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 6 月 24 日、同* 年10 月 28 日及び翌* 年 2 月 25 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 8 月 14 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 52）、重篤な有害事象である「脊柱損傷」及び「起立不耐性」が発現した。被験者は同日入院した。「起立不耐性」の重症度は高度であり、「脊柱損傷」の重症度は中等度であった。治験責任医師は、高度の浮動性めまいを伴う「起立不耐性」は、合併症であるパーキンソン病に起因しており、「脊柱損傷」はビタミン B12 欠乏によるものと判断した。同* 年 8 月 25 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 63）に「起立不耐性」の転帰は回復と判断され、「脊柱損傷」の転帰は回復したが後遺症あり（運動失調）と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、これらの事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「測定障害」、「筋痙縮」、「霧視」、「呼吸困難」、「転倒」、「浮動性めまい」、「便秘」、「多発ニューロパチー」、「ビタミン B 群欠乏」、「良性前立腺肥大症」、「脂肪腫切除」、及び「口腔咽頭痛」であった。

（19）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Vertigo（回転性めまい）
発現日	翌* 年 6 月 15 日
転帰日	翌* 年 6 月 19 日
転帰	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし

被験者は[redacted] 歳の男性（白人、体重：88 kg、身長：173 cm）であった。関連する既往歴は「脳血管発作」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「2 型糖尿病」［グリクラジド（60 mg 経口）、メトホルミン塩酸塩（850 mg 経口）］、「変形性脊椎症」［ガバペンチン（600 mg 経口）］、「高血圧」［ラミプリル（10 mg 経口）］、「心筋虚血」［モルシドミン（4 mg 経口）］、「構語障害」、「不眠症」［エスタゾラム（2 mg 頓用 経口）］、「回転性めまい」［ベタヒスチン塩酸塩（24 mg 経口）］、「うつ病」［エスシタロプラムシュウ酸塩（10 mg 経口）］、「血管性パーキンソニズム」［マドパー（300/75 mg、100/25 mg 経口）］、及び「記憶障害」であった。その他の併用薬は、二次性脳卒中予防としてアトルバスタチンカルシウム（20 mg 経口）及びアセチルサリチル酸（75 mg 経口）、胃粘膜保護のためのパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（20 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 7 月であった。慢性流涎の原因疾患は脳卒中（[redacted] 年）であった。

MP では、[redacted] 年 4 月 1 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 7 月 22 日、同* 年 11 月 17 日、及び翌* 年 2 月 23 日に NT 201 100 U が投与された。

翌* 年 6 月 15 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 114）、重篤な有害事象である「回転性めまい」が発現し、被験者は運動困難を伴い入院に至った。本事象の重症度は軽度と判断された。翌* 年 6

＊新薬承認情報提供時に置き換え

月 19 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 118）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。治験責任医師は、本事象は脳血管障害（脳卒中後）によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、本事象は既往歴の脳血管発作、合併症の回転性めまい及び血管性パーキンソニズム、並びに多剤併用などの交絡因子によるものであり、治験薬投与との時間的関係に疑問があることから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP において非重篤な有害事象の発現はなかった。

（20）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Pyrexia（発熱）	Urinary tract infection（尿路感染）	Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）
発現日	同* 年 11 月 30 日	同* 年 11 月 30 日	同* 年 12 月 2 日
転帰日	同* 年 12 月 8 日	同* 年 12 月 2 日	同* 年 12 月 22 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：103 kg、身長：180 cm）であった。関連する既往歴は「扁平上皮癌」（[redacted] 年）、「鼻ポリープ切除」（[redacted] 年）、「鼻中隔手術」（[redacted] 年）、及び「癌手術」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「慢性副鼻腔炎」、「パーキンソン病」［マドパー（250/62.5 m 経口）、セレギリン塩酸塩（5 mg 経口）、ロピニロール塩酸塩（8 mg 経口）］、「高血圧」［ビソプロロールフマル酸塩（5 mg 経口）、ロスバスタチンカルシウム（2.5 mg 経口）、ラミプリル（5 mg 経口）］、「高脂血症」［ロスバスタチンカルシウム（2.5 mg 経口）］、及び「良性前立腺肥大症」［タムスロシン塩酸塩（0.4 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、血栓症予防の nadroparin calcium（0.4 mg 皮下）、低カリウム血症予防の塩化カリウム（782 mg 経口）、低カルシウム血症予防の炭酸カルシウム（2000 mg 経口）、胃潰瘍予防のパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（20 mg 経口）、並びに抗菌薬投与後の合併症（真菌感染など）予防のフルコナゾール（100 mg 経口）及び *Lactobacillus*（6 mL 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「篩骨洞手術」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 1 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年 2 月～）であった。

MP では、[redacted] 年 4 月 22 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 8 月 11 日に、NT 201 75 U が投与された。

同* 年 11 月 30 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 112）、重篤な有害事象である「発熱」及び「尿路感染」（いずれも 同* 年 12 月 1 日に重篤化）が発現し、被験者は入院した。「尿路感染」の重症度は軽度で、同* 年 12 月 2 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 114）に転帰は回復と判断された。「発熱」の重症度は中等度で、同* 年 12 月 8 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 120）に転帰は回復と判断された。治験責任医師は、「発熱」は「急性副鼻腔炎」によるものと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 12 月 2 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 114）、重篤な有害事象である「急性副鼻腔炎」が発現した。髄膜炎の疑いのため脳脊髄液を検査した結果、脊髄髄膜炎は否定された。広域スペクトルの抗菌薬である Bactrim（1920 mg 静脈内）、レボフロキサシン（750 mg 静脈内）、セフトリアキソンナトリウム（4 g 静脈内）、セフロキシムナトリウム（用量不明 静脈内）、及びシプロフロキサシン（用量不明 静脈内）が投与された。被験者は鼻の内視鏡検査を受けた。その他に erdosteine（600 mg 経口）、デスロラタジン（5 mg 経口）、メチルプレドニゾロン（16 mg 経口）、EL-4（500 mL + 10 mL 静脈内）、塩化ナトリウム（3 時間ごと点鼻）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（27.5 µg 点鼻）が投与された。「急性副鼻腔炎」の重症度は高度で、同* 年 12 月 22 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 134）に転帰は回復と判断された。重篤な有害事象「急性副鼻腔炎」の発現と治験薬投与との時間的関係は一致しないことから、治験責任医師は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。治験依頼者は、50 歳以上の男性患者では「尿路感染」の発生率が高く、「発熱」は「尿路感染」の症状であり、被験者に慢性副鼻腔炎と副鼻腔外科手術の既往歴があることから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験依頼者の判断により治験を中止した。終了時検査は、翌* 年 2 月 3 日に実施された。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「パーキンソン病」、「脾腫」、「幻覚」、及び「正色素性正球性貧血」であった。

（21）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Megacolon（巨大結腸）	Volvulus（腸の軸捻転）	Appendicectomy（虫垂切除）	Enterostomy（腸瘻造設）
発現日	同* 年 10 月 5 日	同* 年 10 月 5 日	同* 年 10 月 8 日	同* 年 10 月 8 日
転帰日	同* 年 10 月 16 日	同* 年 10 月 16 日	同* 年 10 月 8 日	同* 年 10 月 8 日
転帰	回復	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

有害事象名（PT）	Explorative laparotomy（試験開腹）	Back pain（背部痛）	Giant cell epulis（巨細胞歯肉腫）
発現日	同* 年 10 月 8 日	翌* 年 7 月 25 日	翌* 年 8 月 10 日
転帰日	同* 年 10 月 8 日	翌* 年 8 月 4 日	翌* 年 8 月 29 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 6[redacted] 歳の男性（白人、体重：74 kg、身長：180 cm）であった。関連する既往歴は「経尿道的膀胱切除」（[redacted] 年 1 月）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「便秘」、「パーキンソニズム」[カルビドパ（25 mg、262.5 mg 経口）、レボドパ（100 mg、1050 mg、200 mg 経口）、ロチゴチン（8 mg 経皮、12 mg 経口）、ベンセラジド（25 mg、50 mg 経口）、プラミペキ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ソール塩酸塩（14 mg 経口）、エンタカポン（1400 mg 経口）、piribedil（100 mg、150 mg 経口）］、「僧帽弁閉鎖不全症」及び「三尖弁閉鎖不全症」［トラセミド（7.5 mg 経口）］、「良性前立腺肥大症」［ミラベグロン（50 mg 経口）］、「尿閉」、「嚥下障害」、「構語障害」、「発声障害」、「高血圧」、「運動障害」、「尿失禁」、「偽性結腸閉塞」、「睡眠障害」、「筋力低下」、「起立性低血圧」、並びに「栄養障害」であった。その他の併用薬は、膀胱炎に対するレボフロキサシン（500 mg 経口）及びシプロフロキサシン（500 mg 経口）、胃炎予防のパントプラゾール（40 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「理学療法」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年～）であった。

MP では、[redacted]年 5 月 8 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 9 月 8 日、翌* 年 1 月 8 日、及び翌＊ 年 4 月 26 日に NT 201 75 U が投与された。

同* 年 10 月 5 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 28）、重篤な有害事象である「巨大結腸」及び「腸の軸捻転」が発現し、被験者は入院した。これらの事象の重症度は中等度であり、同* 年 10 月 16 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 39）に転帰は回復と判断され、被験者は同日退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、「巨大結腸」及び「腸の軸捻転」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同* 年 10 月 8 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 31）、重篤な有害事象である「虫垂切除」、「腸瘻造設」、及び「試験開腹」が実施された。これらの介入治療は重篤な有害事象である「巨大結腸」及び「腸の軸捻転」の治療の一環として実施された。組織学的検査では悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。「虫垂切除」、「腸瘻造設」、及び「試験開腹」の重症度は中等度であり、同日に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「虫垂切除」、「腸瘻造設」、及び「試験開腹」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 7 月 25 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 91）、重篤な有害事象である「背部痛」が発現し、被験者は入院した。鎮痛剤（イブプロフェン 1200 mg 経口）の投与及び理学療法を受け、翌* 年 8 月 4 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 101）に転帰は回復と判断された。本事象の重症度は中等度であった。背部痛は高齢の患者及び骨格疾患の患者に多くみられる。被験者は仙腸関節ロックを有していたことから、治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 8 月 10 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 107）、重篤な有害事象である「巨細胞歯肉腫」が発現した。歯科受診時、上顎に疑わしい腫瘍を発見し、CT 検査を実施した結果、右上顎の軟部組織突起が認められた。口腔手術により、良性潰瘍性巨細胞肉芽腫は摘出された。病理組織学的検査ではリンパ行性転移の所見は認められなかった。本事象の重症度は高度であった。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「低カリウム血症」、「背部痛」、「関節ロック」、及び「根尖肉芽腫」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（22）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Parkinson's disease（パーキンソン病）	Dysphagia（嚥下障害）*
発現日	同* 年 7 月 6 日	同* 年 8 月 31 日 同* 年 9 月 3 日
転帰日	同* 年 7 月 30 日	同* 年 9 月 3 日 翌* 年 1 月 12 日
転帰	回復	回復 回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連あり／関連あるかもしれない（possibly related） 関連あり／関連あるかもしれない（possibly related）

*初回発現時より悪化したため、2 回報告された。

被験者は 7[redacted] 歳の男性（白人、体重：69 kg、身長：170 cm）であった。関連する既往歴は「膀胱癌」([redacted] 年)、「膀胱手術」([redacted] 年)、「ヘルニア修復」([redacted] 年)、及び「股関節形成」([redacted] 年 6 月 9 日）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」[Sinemet（200/50 mg、700/175 mg、550/137.5 mg、800/200 mg、1056/264 mg 経口）、エンタカポン（800 mg 経口）、サフィナミドメシル酸塩（50 mg 経口）、マドパー（100/25 mg、750 mg 経口）]、「便秘」[モビコール（1 包 経口）、OMNi-BiOTiC 6（1 包 経口）、ビサコジル（1 坐剤 頓用 直腸内）、ピコスルファートナトリウム（用量不明 頓用 経口）]、「低血圧」[ミドドリン塩酸塩（5 mg 経口）]、「幻覚」、「不眠症」[クエチアピンフマル酸塩（6.25 mg、25 mg、50 mg 経口）]、「血小板減少症」、「認知障害」、「構語障害」、「眼瞼炎」、「補助人工心臓使用者」、「傾眠」、及び「痔核」[jelliproct（頓用、直腸内）] であった。その他の併用薬は、右眼細菌感染に対するオフロキサシン（3 滴 点眼）、血栓症予防の certoparin sodium（3000 IU 皮下）、悪心予防のドンペリドン（30 mg 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 5 月 13 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 8 月 28 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 7 月 6 日（NT 201 の初回投与 Day 55）、重篤な有害事象である「パーキンソン病」が発現し、パーキンソン病治療薬の調整のために被験者はリハビリテーションクリニックに入院した。本事象の重症度は中等度と判断され、同* 年7 月30 日（NT 201 の初回投与Day 79）に転帰は回復と判断された。パーキンソン病は進行性であり、合併症であるパーキンソン病の治療薬の調整のために必要な入院であったことから、治験責任医師及び治験依頼者は、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

同* 年 8 月 31 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 4）、「嚥下障害」が発現した（同* 年 9 月 3 日に重篤化）。本事象は夜間にみられた。言語療法士は喉頭蓋の機能不全と診断した。治験責任医師は、本事象の重症度は中等度、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。同* 年 9 月 3 日（発

＊新薬承認情報提供時に置き換え

現の 3 日後)、「嚥下障害」が悪化したため被験者は入院した。被験者は経鼻胃管栄養を 1 週間投与された。治験責任医師は、本事象の重症度は高度、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。頭部 CT では、鼻咽頭、中咽頭、下咽頭に非対称性が認められたが、はっきりとした腫瘤や造影剤で強調された部分は認められなかった。腰椎穿刺の結果に特記すべきものはなかった。脱水予防のリンゲル液(1000 mL 静脈内)、及び体内の水分調整のためのフロセミド(10 mg 静脈内)が投与され、リハビリテーション療法が行われた。入院 5 日後、「譫妄」が発現し、ロラゼパム（1 mg 頓用 経口)、クエチアピンフマル酸塩（75 mg 経口）及び melperone hydrochloride（5 mL 頓用 胃内）が投与された。言語療法で改善が認められなかったため、同* 年 9 月 10 日に経皮内視鏡胃瘻造設術を施行した。しかし、譫妄が発現している間に被験者がチューブを外したため、翌日再施行した。食道胃十二指腸鏡検査で「十二指腸潰瘍」と「ヘリコバクター感染」が認められた。「十二指腸潰瘍」に対してパントプラゾールナトリウムセスキ水和物（80 mg 静脈内、40 mg 胃内）及びエソメプラゾールマグネシウム（40 mg 胃内）を投与した。同時に、「ヘリコバクター感染」に対してアモキシシリン（2 g 静脈内）及びクラリスロマイシン（1000 mg 静脈内）による除菌療法を開始した。食道胃十二指腸鏡検査と同日、発熱を伴う感染が発現したが、最終的な原因は不明であった。「嚥下障害」の発現から約 3 週間後、嚥下内視鏡検査が実施され、高度の「嚥下障害」は消失せず、被験者は治験を中止した。誤嚥の危険性があるため、栄養は胃瘻で摂取することとした。翌* 年 1 月 12 日、「嚥下障害」の転帰は回復と判断された。「嚥下障害」はパーキンソン病と共に発現し、パーキンソン病の進行により悪化することがある。加えて、被験者が診断された喉頭蓋の機能不全も嚥下障害と関連している。しかしながら、「嚥下障害」は NT 201 の治療効果の発現が期待される投与 3 日後に発現したことから、NT 201 の拡散を考慮し、事象の時間的経過に基づいて、治験依頼者は「嚥下障害」と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない（possibly related)」と判断した。

重篤な有害事象「嚥下障害」のため、被験者は 同* 年 11 月 4 日に治験を中止した。終了時検査は 同* 年 11 月 4 日に実施された。

MP 及び EP に発現した非重篤な有害事象は、「唾液変性」、「ドライアイ」、「腹痛」、「発声障害」、「体重減少」、「切迫性尿失禁」、「譫妄」、「発熱」、「十二指腸潰瘍」、「ヘリコバクター感染」、及び「感染」であった。

（23）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Parkinson’s disease（パーキンソン病）	Parkinson’s disease（パーキンソン病）
発現日	翌* 年 1 月 25 日	翌* 年 7 月 4 日
転帰日	翌* 年 2 月 10 日	翌* 年 7 月 20 日
転帰	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は 4[redacted] 歳の男性（白人、体重：105 kg、身長：185 cm）であった。関連する既往歴はなかった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「高血圧」[メトプロロール酒石酸塩（47.5 mg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

経口)]、「パーキンソン病」[ラサギリンメシル酸塩（1 mg 経口)、piribedil（150 mg、100 mg 経口)、ロチゴチン（8 mg、12 mg 経皮)、Sinemet（200/50 mg、200 mg 経口)、プラミペキソール塩酸塩（2.1 mg 経口)、マドパー（250 mg 経口)、サフィナミドメシル酸塩（50 mg 経口)、アマンタジン硫酸塩（400 mg、200 mg、250 mg 経口、200 mg 静脈内)、スタレボ（1050 mg 経口)、アポモルヒネ（128 mg 皮下)]、「肥満」、「嚥下障害」、「末梢性浮腫」[トラセミド（10 mg、15 mg、10 mg 経口)]、「葉酸欠乏」[葉酸（5 mg/週 経口)]、「ビタミン B12 欠乏」[ビタミン B12 NOS（100 μg 皮下)]、及び「胃食道逆流性疾患」[パントプラゾールナトリウムセスキ水和物（40 mg、80 mg 経口)、ラニチジン塩酸塩（150 mg 経口)]であった。その他の併用薬は、下肢の疼痛に対する etoricoxib（60 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、「言語リハビリテーション」及び「作業療法」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 8 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年 3 月 20 日～）であった。

MP では、[redacted]年 6 月 22 日に NT 201 75 U が投与された。EP では、同* 年 10 月 1 日、翌* 年 1 月 26 日、及び翌* 年 5 月 23 日に NT 201 75 U が投与された。

翌* 年 1 月 25 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 117)、重篤な有害事象である「パーキンソン病」（1 回目）が発現し、パーキンソン病に対する治療薬の調整のため被験者は入院した。本事象の重症度は中等度であり、翌* 年 2 月 10 日（NT 201 の 2 回目投与 Day 133）に転帰は回復と判断され、被験者は改善した状態で同日退院した。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は合併症であるパーキンソン病によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 7 月 4 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 43)、重篤な有害事象である「パーキンソン病」（2 回目）が発現し、被験者は入院した。アポモルヒネポンプの埋込み治療が行われた。本事象の重症度は中等度であり、翌* 年 7 月 20 日（NT 201 の 4 回目投与 Day 59）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は合併症であるパーキンソン病によるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

EP に発現した非重篤な有害事象は、「筋痙縮」、「不眠症」、「うつ病」、「ビタミン D 欠乏」、「鼓腸」、「尿閉」、「良性前立腺肥大症」、「嚥下障害」、及び「会話障害」であった。

（24）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Medical device change（医療機器変更）	Cellulitis（蜂巣炎）	Skin ulcer（皮膚潰瘍）
発現日	同* 年 7 月 23 日	翌* 年 1 月 26 日	翌* 年 4 月 23 日
転帰日	同* 年 7 月 27 日	翌* 年 3 月 17 日	翌* 年 5 月 4 日
転帰	回復	回復	回復したが後遺症あり
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え

有害事象名（PT）	Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）	Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）	Angioplasty（血管形成）
発現日	翌* 年 4 月 23 日	翌* 年 4 月 23 日	翌* 年 4 月 28 日
転帰日	翌* 年 4 月 28 日	翌* 年 5 月 3 日	翌* 年 4 月 28 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は7[redacted] 歳の男性（白人、体重：105 kg、身長：174 cm）であった。関連する既往歴は「深部脳刺激」([redacted] 年 10 月）及び「眼部手術」([redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「パーキンソン病」[マドパー（100/25 mg、150/37.5 mg、300/75 mg 経口）、piribedil（150 mg、100 mg 経口）]、「夜間頻尿」、「便秘」、「多発ニューロパチー」、「2 型糖尿病」[human mixtard（28 IU 皮下）、ヒトインスリン（用量不明 頓用 皮下）、シタグリプチンリン酸塩（50 mg 経口）]、「高血圧」[トラセミド（10 mg 経口）、ラミプリル（10 mg 経口）]、及び「慢性腎臓病」であった。その他の併用薬は、認知障害に対するリバスチグミン（12 mg 経口）、右足感染に対するレボフロキサシン（500 mg 経口）、予防投与のアセチルサリチル酸（100 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は、「理学療法」及び「深部脳刺激」であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 10 月であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

MP では、[redacted] 年 6 月 9 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 10 月 1 日、翌* 年 1 月 26 日、及び 翌* 年 5 月 12 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 7 月 23 日（NT 201 の初回投与 Day 45）、重篤な有害事象である「医療機器変更」が実施され、この処置のために被験者は入院した。血栓症予防のために nadroparin calcium（0.4 mL 皮下）が投与された。本事象の重症度は軽度で、同* 年 7 月 27 日（NT 201 の初回投与 Day 49）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は脳深部刺激装置のバッテリーが空になったことによるものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 1 月 26 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 1）、重篤な有害事象である「蜂巣炎」が発現し、被験者は入院した。ertapenem（1 g 皮下）及びアセチルサリチル酸（100 mg 経口）が投与された。本事象の重症度は中等度で、翌* 年 3 月 17 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 52）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象は合併症の糖尿病に関連するものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 23 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 89）、重篤な有害事象である「皮膚潰瘍」、「末梢動脈閉塞性疾患」（右下肢）、及び「末梢動脈閉塞性疾患」（左下肢）が発現し、被験者は入院した。治験責任医師は、「皮膚潰瘍」は重篤な有害事象の「蜂巣炎」に関連するものと判断した。感染性潰瘍の局所創面切開及び壊死部切除、並びに抗生物質療法が行われた。さらに、右足の疼痛のために metamizole sodium（500 mg 経口）が投与された。提供された情報から、下腿の感染性潰瘍は末梢動脈閉塞症によるものであることが示唆された。「皮膚潰瘍」及び「末梢動脈閉塞性疾患」の重症度は中等度であった。「皮膚潰瘍」は 翌* 年 5 月 4 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 100）に転

＊新薬承認情報提供時に置き換え

帰は回復したが後遺症あり（潰瘍）と判断された。「末梢動脈閉塞性疾患」（左下肢）は翌*　年 5 月 3 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 99）、「末梢動脈閉塞性疾患」（右下肢）は 翌* 年 4 月 28 日（NT 201 の3 回目投与Day 94）に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「皮膚潰瘍」及び「末梢動脈閉塞性疾患」（左下肢及び右下肢）と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

翌* 年 4 月 28 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 94）、「末梢動脈閉塞性疾患」の治療の一環として重篤な有害事象である「血管形成」が両大腿動脈、左側脛腓骨幹、及び脛骨動脈に実施された。本事象の重症度は高度であった。「血管形成」後、感染はおさまり、翌* 年 4 月 28 日に転帰は回復と判断された。治験責任医師及び治験依頼者は、「血管形成」は先に発現した「末梢動脈閉塞性疾患」及び下腿の「皮膚潰瘍」に関連するもので、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した。

MP 及び EP に発現した非重篤な有害事象は、「抜歯」、「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」、「高カリウム血症」、「高尿酸血症」、「高血圧」、「末梢性浮腫」、「全身健康状態低下」、「嚥下障害」、「錯乱状態」、「糖尿病」、「幻覚」、及び「皮膚潰瘍」であった。

（25）被験者番号：[redacted]

有害事象名（PT）	Ureter dilation procedure（尿管拡張術）	Extravasation of urine（尿浸潤）	Hydronephrosis（水腎症）	Urethral stenosis（尿道狭窄）
発現日	同* 年 12 月（日付不明）	翌* 年 4 月 1 日	翌* 年 4 月 1 日	翌* 年 4 月 1 日
転帰日	同* 年 12 月（日付不明）	翌* 年 4 月 5 日	翌* 年 4 月 5 日	翌* 年 4 月 5 日
転帰	回復	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

有害事象名（PT）	Ureteral stent insertion（尿管ステント挿入）	Nephrectomy（腎摘除）	Gastric ulcer haemorrhage（出血性胃潰瘍）
発現日	翌* 年 4 月 1 日	翌* 年 4 月 5 日	翌* 年 4 月 19 日
転帰日	翌* 年 4 月 5 日	翌* 年 4 月 5 日	翌* 年 4 月 26 日
転帰	回復	回復	回復
治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし	関連なし／関連なし

被験者は[redacted] 歳の女性（白人、体重：70 kg、身長：146 cm）であった。関連する既往歴は「乳房の良性新生物」（[redacted] 年）及び「腫瘍切除」（[redacted] 年）であった。関連する合併症（合併症に対する併用薬）は「心筋虚血」［一硝酸イソソルビド（60 mg 経口）、Hyzaar（12.5/50 mg 経口）］、「高

＊新薬承認情報提供時に置き換え