血圧」［Hyzaar（12.5/50 mg 経口）］、「糖尿病」［グリクラジド（30 mg 経口）］、「浮動性めまい」［ピラセタム（1200 mg 経口）］、「骨粗鬆症」［アレンドロン酸ナトリウム（70 mg 週 1 回 経口）］、「頭痛」、及び「パーキンソン病」［マドパー（200/50 mg 経口）］であった。その他の併用薬は、脳卒中予防のアセチルサリチル酸（75 mg 経口）及び尿路感染予防の生薬製剤（furoxin）（1260 mg 経口）であった。薬物療法以外の併用療法は「上部消化管内視鏡検査」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 3 月～）であった。

MP では、[redacted]年 7 月 14 日に NT 201 100 U が投与された。EP では、同* 年 10 月 20 日、翌* 年 2 月 23 日、及び翌* 年 6 月 14 日に NT 201 100 U が投与された。

同* 年 12 月（日付不明）（NT 201 の 2 回目投与後）、重篤な有害事象である「尿管拡張術」のため、被験者は入院した。本事象の重症度は軽度で、同* 年 12 月（日付不明）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 1 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 39）、重篤な有害事象である「尿浸潤」が発現し、「尿管ステント挿入」が実施され、被験者は入院した。尿管ステント挿入後、重篤な有害事象である「水腎症」及び「尿道狭窄」が発現した。翌* 年 4 月 5 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 43）、重篤な有害事象である「腎摘除」が実施された。「尿浸潤」、「尿管ステント挿入」、「水腎症」、「尿道狭窄」、及び「腎摘除」の重症度はいずれも中等度と判断され、翌* 年 4 月 5 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、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。

翌* 年 4 月 19 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 57）、重篤な有害事象である「出血性胃潰瘍」が発現し、被験者は同日入院した。本事象の重症度は中等度であり、パントプラゾール（20 mg 経口）、血漿（2 単位 静脈内）、及び赤血球（2 単位 静脈内）が投与された。さらに、上部消化管の内視鏡検査及び出血性胃潰瘍の電気凝固が実施された。翌* 年 4 月 26 日（NT 201 の 3 回目投与 Day 64）に本事象の転帰は回復と判断された。胃潰瘍はアセチルサリチル酸及びアレンドロン酸ナトリウムの副作用として知られており、被験者はこれらの薬剤を[redacted]年から服用していた。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、「尿路感染」及び「先天性足奇形」であった。

#### 2.7.6.3.2　国内 301 試験

##### 2.7.6.3.2.1　死亡

###### 2.7.6.3.2.1.1　グループ A

（1）被験者番号：[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Sudden death（突然死） |
| 発現日 | 翌* 年 8 月 23 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 8 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（体重：55.4 kg）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はなかった。合併症は、「ビタミン B6 欠乏」、「季節性アレルギー」、「筋肉痛」、「血圧変動」、「幻覚」、「カテーテル留置部位潰瘍」、「認知障害」、「頻尿」、「不眠症」、「便秘」、「緑内障」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、レボドパ・カルビドパ水和物（8.2 mL 1 日 1 回 経口、1.8 mL/2.2 mL 必要時 経口、2.7 mL/h 持続 経口、2.7 mL/h 日中持続 経口、1.8 mL/h 夜間持続 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 12 月 2 日、2 回目投与は 翌* 年 3 月 23 日、3 回目投与は 翌* 年 7 月 5 日であった。

翌* 年 8 月 23 日 18 時 56 分頃、自宅で倒れているところを家族が発見し、死亡が確認された。被験者死亡のため治験を中止した。

翌* 年 8 月 24 日、心嚢穿刺や後頭窩穿刺で異常はなく、警察の検視より、死因は「パーキンソン病疑い」とされた。

本事象の重症度は高度で、転帰は死亡であった。

治験責任医師は、治験薬投与後、治験薬と因果関係のある有害事象を認めず 8 ヵ月以上経過していたことから、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は「幻覚」であった。

### 2.7.6.3.2.1.2　グループ B

（1）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Cardiac death（心臓死） |
| 発現日 | 同* 年 11 月 15 日 |
| 転帰日 | 同* 年 11 月 15 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 7[redacted] 歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴はなかった。合併症は、「緊張性膀胱」、「心不全」、「頭痛」、「認知症」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、トレリーフ OD 錠（50 mg 1 日 1 回 経口）、トビエース錠（4 mg 1 日 1 回 経口）、ニュープロパッチ 18 mg（18 mg 1 日 1 回 経皮）、ドパコール配合錠 L100（100 mg 1 日 4 回 経

＊新薬承認情報提供時に置き換え

口）、スタレボ配合錠 L100（100 mg 1 日 4 回 経口）、メネシット配合錠（100 mg 必要時 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 10 月～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 7 月 11 日、2 回目投与は 同* 年 10 月 31 日であった。

同* 年 11 月 13 日（NT 201 の 2 回目投与後 Day 14）、体動困難、食欲不振のため救急外来受診。採血、採尿、腹部レントゲン検査実施するが問題なく、ソルアセト F 輸液、ドパストン静注にて運動症状改善し、押し車歩行可能となったため、同* 年 11 月 15 日に脳神経内科受診予約し帰宅となった。

同* 年 11 月 14 日、NT 201 の 2 回目投与後 2 週間の電話連絡時、食事摂取、内服とも可能であることを妻に確認。

同* 年 11 月 15 日、倒れているのを妻が発見。死因は心臓死と説明されたことを確認。被験者は死亡のため治験を中止した。

本事象の重症度は高度で、転帰は死亡であった。

治験責任医師は、死因は心臓死で、合併症に心不全もあり治療中だったため、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象の発現はなかった。

（2）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Multiple organ dysfunction syndrome（多臓器機能不全症候群） |
| 発現日 | 翌* 年 2 月 12 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 9 月 16 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 7[redacted]歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴は「誤嚥性肺炎」（[redacted]年 12 月 13 日）であった。合併症は、「低ナトリウム血症」、「認知症」、「便秘」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ペルゴリド錠 250 μg（250 μg 1 日 3 回 経口）、ドパコール配合錠 L100（3 錠 1 日 4 回 経口）、ドパコール配合錠 50（50 mg 1 日 3 回 経口）、ニュープロパッチ 9 mg（9 mg/18 mg 1 日 1 回 経皮）、ニュープロパッチ 4.5 mg（4.5 mg 1 日 1 回 経皮）、ドパストン静注 50 mg（50 mg 必要時 注射）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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 12 月 27 日、2 回目投与は 翌* 年 4 月 18 日（減量して投与）、3 回目投与は 翌* 年 8 月 5 日（減量して投与）であった。

翌* 年 2 月 12 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 48）、胃管が詰まり発熱あり、訪問看護サービスの方に相談したところ、当院に連絡するよう言われた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 2 月 14 日、家族より連絡あり。救急車にて来院。$SpO_2$ 68%。酸素 5 L 開始。エルネオパ持続投与開始。血圧 76/46 mmHg。ノルアドレナリン 5A と生理食塩液 45 mL/1h 開始。採血、ECG、X-P、尿培、痰培、血ガスの検査実施。ラクテック 500 mL 開始。入院となった。体温 38.3℃、WBC 20.79（基準値：3.5～8.5）、CRP 13.33（基準値：0～0.4）。タゾピペ配合静注用 4.5 を 1 日 3 回開始。胸部レントゲンにて左肺に無気肺認め気管支鏡実施し、痰の吸引にて無気肺は改善されたと判断。

翌* 年 2 月 15 日、体温 37.3℃、7 時 15 分、酸素投与 1 L 中止。

翌* 年 2 月 16 日、体温 37.6℃、6 時 20 分、酸素療法 1 L 再開。

翌* 年 2 月 21 日、体温 37.1℃、2 時 6 分、$SpO_2$ 100%のため酸素療法中止。4 時 43 分、喀痰吸引後 $SpO_2$ 88%から上昇せず酸素療法 1 L にて再開。

翌* 年 2 月 22 日、抗生剤をセフトリアキソンナトリウム静注用に変更。胸部レントゲンと CT 検査実施。CT の結果、左肺野広範囲に浸潤影やスリガラス影を認め、両側に胸水貯留があった。気管支鏡実施するが明らかな喀痰の塊は吸引されなかった。

翌* 年 2 月 25 日 23 時 42 分、$SpO_2$ 100%のため酸素療法中止。

翌* 年 2 月 28 日、体温 37.7℃、WBC 6.85、CRP 1.67。抗生剤セフトリアキソンナトリウム静注用終了。

翌* 年 3 月 3 日、胸部レントゲン実施。状態の改善はみられなかった。

翌* 年 3 月 4 日、フロセミド細粒 4% 10 mg 開始。

翌* 年 3 月 6 日、体温 37.2℃、22 時 19 分～23 時 24 分、$SpO_2$ 85%～92%と不安定なため酸素 1 L 実施。

翌* 年 3 月 9 日、胸部レントゲン実施。胸水の改善がみられなかった。フロセミド細粒 4% 10 mg からフロセミド注 20 mg に変更。12 時 49 分、アルブミン製剤使用開始。12 時 40 分、$SpO_2$ 低下みられ酸素療法開始。15 時 59 分、体温 39.1℃、WBC 12.06、CRP 1.87。22 時 0 分、アセリオ 1000 mg 開始。23 時 51 分、体温 36.7℃、セフトリアキソンナトリウム静注用開始。

翌* 年 3 月 10 日 8 時 30 分、体温 36.8℃。

翌* 年 3 月 11 日、体温 38.0℃、WBC 11.07、CRP 8.03。アルブミン製剤終了。

翌* 年 3 月 12 日、体温 37.7℃、フロセミド注 20 mg からフロセミド細粒 4% 20 mg に変更。$SpO_2$ 100%のため酸素療法終了。

翌* 年 3 月 15 日、体温 36.6℃、胸部 CT 検査実施。右下葉は軽快。左肺炎は著変なし。

翌* 年 3 月 16 日 17 時 22 分、体温 39.3℃、アセリオ 1000 mg 開始。$SpO_2$ 88%、酸素療法開始。21 時 20 分、体温 36.8℃。

翌* 年 3 月 18 日、体温 37.1℃、$SpO_2$ 100%、酸素療法終了。

翌* 年 3 月 20 日、体温 36.9℃、$SpO_2$ 88%～91%、酸素療法開始。

翌* 年 3 月 22 日、体温 37.0℃、$SpO_2$ 97%、酸素療法終了。

翌* 年 3 月 25 日、体温 37.3℃、$SpO_2$ 75%～80%、酸素療法適時使用。

翌* 年 4 月 4 日、体温 38.4℃、胸部レントゲン実施。わずかに改善みられた。体温 38.3℃、WBC 14.68、CRP 6.65。

翌* 年 4 月 7 日、体温 37.7℃、セフトリアキソンナトリウム静注用終了。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 4 月 11 日、体温 37.3℃、微熱は続いていた。胸部レントゲンは改善傾向。

翌* 年 4 月 12 日、体温 37.9℃、ネブライザー（0.2%ブロムヘキシン塩酸塩吸入液 2.5 mL＋生理食塩液 2.5 mL を 1 日 3 回）開始。

翌* 年 4 月 13 日、体温 37.5℃、ビソルボン注 4 mg 0.2% 2 mL 1 日 2 回開始。

翌* 年 4 月 18 日、体温 37.0℃、NT 201 の 2 回目投与を減量して実施。

翌* 年 4 月 23 日、体温 40.0℃、WBC 14.40、CRP 8.46。胸部レントゲン実施。アセリオ 1000 mg 使用。セフタジジム静注用 1 g 1 日 2 回開始。

翌* 年 4 月 25 日、体温 38.2℃、WBC 11.79、CRP 12.66。胸部レントゲン実施、右肺野に斑状のすりガラス陰影が新規にみられた。

翌* 年 4 月 26 日、セフェピム塩酸塩静注用 2 g 1 日 2 回開始。

翌* 年 4 月 27 日、体温 39.3℃、アセリオ 1000 mg 使用。酸素療法前日より継続中。家族へ説明。肺炎を繰り返していた。使用可能な抗生物質がなくなってきた。意識はしっかりしており「早く帰りたい」と言っていた。

翌* 年 4 月 28 日 4 時 12 分、$SpO_2$ 70%に低下。酸素 5 L リザーバーマスクに変更し $SpO_2$ 94%に上昇。

翌* 年 4 月 29 日、セフェピム塩酸塩静注用 2 g 1 日 2 回終了。

翌* 年 4 月 30 日、セフェピム塩酸塩静注用 1 g 1 日 2 回開始。

翌* 年 5 月 1 日、酸素 2 L まで減量。

翌* 年 5 月 6 日、体温 36.8℃、WBC 20.04、CRP 6.83。酸素療法 2 L 継続中、$SpO_2$ 97%、息苦しさの訴えなし。

翌* 年 5 月 11 日、体温 38.6℃、アセリオ 1000 mg 投与。

翌* 年 5 月 16 日、炎症反応が横ばいのためセフェピム塩酸塩静注用 1 g 1 日 2 回終了。

翌* 年 5 月 20 日、肺の器質化予防のためプレドニゾロン散 1% 30 mg/日開始。

翌* 年 5 月 25 日、胸部 CT 検査実施。左肺野に広範囲に浸潤影やスリガラス影を認めた。前回と著変なし。左胸水は縮小傾向。

翌* 年 5 月 26 日、プレドニゾロン散 1% 25 mg/日に変更。

翌* 年 6 月 2 日、プレドニゾロン散 1% 20 mg/日に変更。酸素療法は $SpO_2$ の結果で調整していた。

翌* 年 6 月 4 日、体温 39.5℃。クーリング開始、アセリオ 1000 mg 投与後解熱した。

翌* 年 6 月 6 日、タゾピペ配合静注用 4.5 を 1 日 4 回開始。

翌* 年 6 月 9 日、プレドニゾロン散 1% 15 mg/日に変更。タゾピペ配合静注用 4.5 を 1 日 4 回から、セフェピム塩酸塩静注用 2 g 1 日 2 回に変更。

翌* 年 6 月 11 日、血圧低下みられ、ノルアドレナリン注とラクテック注使用。

翌* 年 6 月 16 日、プレドニゾロン散 1% 10 mg/日に変更。炎症反応変わらないため、セフェピム塩酸塩静注用 2 g 1 日 2 回終了。

翌* 年 6 月 20 日、発熱のため、セフェピム塩酸塩静注用 2 g 1 日 2 回開始。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 6 月 23 日、痰培養結果にて Psedomonas aeruginosa（3+）。セフェピム塩酸塩静注用 2 g 1 日 2 回からレボフロキサシン点滴静注バッグ 500 mg 1 日 1 回開始。プレドニゾロン散 1% 5 mg/日に変更。

翌* 年 6 月 25 日、レボフロキサシン点滴静注バッグ 500 mg 1 日 1 回からシプロフロキサシン点滴静注液 400 mg 1 日 1 回に変更。

翌* 年 6 月 27 日、ビソルボン注 4 mg 1 日 2 回は画像所見がよくなったため内服へ変更。

翌* 年 6 月 30 日、ムコダイン DS 50% 1 回 1 g 1 日 3 回投与開始。

翌* 年 7 月 4 日、炎症反応高値。

翌* 年 7 月 6 日、胸部 CT 検査実施。左肺がほぼ無気肺になっていた。酸素療法は $SpO_2$ の結果で 0.5～2.0 L の間で調整していた。酸素療法を一時的に終了できる時もあった。

翌* 年 7 月 7 日、気管支鏡実施。左気管支内に膿性の痰貯留あり。吸引し除去。今後は継続的に気管支鏡にて去痰する。シプロフロキサシン点滴静注液 400 mg 1 日 1 回から 1 日 2 回に変更。

翌* 年 7 月 10 日、体温 38.0℃、クーリングにて解熱。

翌* 年 7 月 11 日、心不全。心拍数 180、血圧 50 台、ジゴシン 0.25 mg 点滴後、心拍数 100～90、血圧 90 台に落ち着く。

翌* 年 7 月 25 日、炎症反応改善のためシプロフロキサシン点滴静注終了。WBC 5.77、CRP 3.48。

翌* 年 7 月 28 日、頻脈（心拍数 180～200）。炎症反応のため。セフトリアキソンナトリウム静注用 2 g 1 日 1 回開始。WBC 11.30、CRP 4.96。

翌* 年 7 月 29 日、頻脈改善（心拍数 68）。

翌* 年 8 月 1 日、肝機能低下。γ-GTP 121（基準値：10～47）。

翌* 年 8 月 4 日、PEG チューブ交換。

翌* 年 8 月 5 日、NT 201 の 3 回目投与を減量して実施。

翌* 年 8 月 6 日、体温 38.3℃。胸部レントゲン検査実施。右下肺野に異常陰影あり。バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.75 g 1 日 1 回開始。その後、体温は 36.8℃に低下。

翌* 年 8 月 10 日、CV ポートの漏れあり差し替え実施。浮腫（左上肢と肩）あり。

翌* 年 8 月 15 日、炎症反応の低下あり。セフトリアキソンナトリウム静注用 2 g 1 日 1 回とバンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.75 g 1 日 1 回を終了。

翌* 年 8 月 30 日、浮腫が全身にみられる。

翌* 年 9 月 6 日、発熱なく経過観察中。

翌* 年 9 月 7 日、喀痰吸引し、酸素 3 L で $SpO_2$ 97%。11 時 40 分、$SpO_2$ 100%のため酸素 1 L に変更。12 時 40 分、$SpO_2$ 85%のため酸素 2 L に変更。セフトリアキソンナトリウム静注用 2 g 1 日 1 回、バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 1 g 1 日 1 回開始。腎機能低下。BUN 43.7（基準値：8～22）。

翌* 年 9 月 8 日、バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 1 g 1 日 1 回から 0.5 g 1 日 1 回に変更。心不全。18 時 40 分、痛み刺激に反応するが、四肢の抵抗は少ない。体幹、四肢の浮腫著明。褐色尿 700 mL/18 時間。点滴 1900 mL。ラシックス 20 mg 静注 1 日 1 回開始、点滴 1300 mL に減量。家族へ状態が悪いことを説明。

翌* 年 9 月 9 日、ラシックス 20 mg 静注 1 日 2 回開始。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 9 月 11 日、頻脈。心拍数 159 にてベラパミル 5 mg 投与。その後心拍数 63。

翌* 年 9 月 12 日、事象名を多臓器不全に変更。ネブライザーを実施中に $SpO_2$ 60 台に低下のため、ネブライザー中止。

翌* 年 9 月 13 日、胸部レントゲン検査実施。胸水多量。1 日尿量 200 mL（前日は 900 mL）。

翌* 年 9 月 14 日 7 時 17 分、酸素 3 L 投与中、$SpO_2$ 40%、心拍数 80～90 台から 62 へ低下。下顎呼吸で顔色不良。8 時 34 分、侵襲的なことは実施せず、経過観察の方針。10 時 45 分、酸素 3 L 投与中 $SpO_2$ 98%、マスクが外れると $SpO_2$ 84%へ低下。12 時 30 分、声掛けや吸引時は開眼あり。1 日尿量 100 mL。

翌* 年 9 月 15 日、炎症反応は改善なく、尿量が減少し K 高値。胸部レントゲン検査実施。胸水は改善傾向。

翌*年 9 月 16 日 8 時、$SpO_2$ 45%まで低下。その後も不安定な状態が続く。11 時 37 分、死亡確認。

本事象の重症度は高度で、転帰は死亡であった。被験者死亡のため治験を中止した。

治験責任医師は、「多臓器機能不全症候群」は、原疾患の悪化に伴って発現した誤嚥性肺炎が再発を繰り返し、抗生剤耐性によりコントロール困難となり、全身状態が悪化し発現したことから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「尿路感染」、「低換気」、「褥瘡性潰瘍」、「栄養障害」、「ブドウ球菌感染」、「口渇」、「おむつ皮膚炎」、「血圧低下」、及び「穿刺部位出血」であった。

### 2.7.6.3.2.2　死亡以外の重篤な有害事象

#### 2.7.6.3.2.2.1　グループ A

（1）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Rotator cuff tear arthropathy（肩腱板断裂関節症） |
| 発現日 | 同* 年 1 月 31 日 |
| 転帰日 | 同* 年 12 月 16 日 |
| 転帰 | 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 |

被験者は 5[redacted] 歳の男性（体重：76.3 kg）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はなかった。合併症は「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、レキップ CR 錠（8 mg 1 日 1 回 経口）、コムタン錠（100 mg 1 日 5 回 経口）、メネシット配合錠（100 mg/200 mg/250 mg 1 日 1 回 経口、150 mg 1 日 2 回／1 日 3 回 経口）、トリヘキシフェニジル塩酸塩錠（2 mg 1 日 1 回 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 9 月 5 日～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 1 月 7 日、2 回目投与は 同* 年 4 月 28 日、3 回目投与は 同* 年 8 月 26 日であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 1 月 31 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 25）、右肩の痛みがあり、他院整形外科を受診した。腱板断裂と診断され、手術のため入院予定となった。

同* 年 2 月 14 日に入院、同* 年 2 月 15 日に手術した。

同* 年 2 月 25 日に退院し、通院にて経過観察となった。

本事象の重症度は中等度で、転帰は軽快であった。

治験責任医師は、本事象は偶発的に発症したものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象の発現はなかった。

（2）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | COVID-19（COVID-19） |
| 発現日 | 同* 年 11 月 25 日 |
| 転帰日 | 同* 年 12 月 7 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]歳の女性（体重：44.5 kg）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はなかった。合併症は、「不眠症」、「便秘」、「非定型パーキンソニズム（進行性核上性麻痺）」であった。合併症に対する併用薬は、メネシット配合錠（250 mg 1 日 3 回 経口）、シンメトレル錠（100 mg 1 日 1 回 経口）、ドパストン静注 50 mg（200 mg 1 日 3 回 注射）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年 2 月 1 日であった。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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 6 月 3 日、2 回目投与は同* 年 10 月 7 日、3 回目投与は翌* 年 2 月 3 日であった。

同* 年 11 月 25 日（NT 201 の 2 回目投与後 Day 50）、自宅にて体温 37.9℃の発熱あり、ぐったりしていたため救急搬送された。搬送時、体温 38.0℃、$SpO_2$ 99%（room air：RA）、血圧 144/111、心拍数 96。同* 年 11 月 23 日に介護に来ていた長女が 同* 年 11 月 25 日に COVID-19 陽性であったため、新型コロナ検査を実施したところ被験者の陽性を確認。CT にて COVID-19 肺炎を否定できず加療のため入院となった。ベクルリー点滴静注 100 mg 開始。内服困難な状態であり内服薬は中止となった。

同* 年 11 月 27 日、体温 36.9℃、$SpO_2$ 97%（RA）、血圧 110/76、心拍数 92。解熱傾向。ベクルリー点滴静注 100 mg 終了。

同* 年 11 月 28 日、体温 37.2℃、$SpO_2$ 96%（RA）、血圧44/98、心拍数 87。微熱のみで全身状態安定。

同* 年 12 月 1 日、内服薬再開。

同* 年 12 月 2 日、体温 36.6℃、$SpO_2$ 98%（RA）、血圧 118/72、心拍数 78。発熱なし。CRP 陰性化確認。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年12 月6 日、体温37.0℃、$SpO_2$ 98%（RA）、血圧 138/77、心拍数 72。食事摂取良好。隔離解除となった。

同* 年 12 月 7 日、回復のため退院。

本事象の重症度は中等度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、本事象は家庭内感染による事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「脂漏性皮膚炎」、「高血圧」、「筋痙縮」、及び「頭部損傷」であった。

（3）被験者番号：[redacted]

| 有害事象名（PT） | Dysphagia（嚥下障害） | Enterocolitis（腸炎） |
|---|---|---|
| 発現日 | 同* 年 11 月 22 日 | 同* 年 12 月 31 日 |
| 転帰日 | 翌々* 年 6 月 28 日 | 翌* 年 4 月 8 日 |
| 転帰 | 未回復 | 回復 |
| 治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価 | 関連あり／関連あり | 関連なし／関連なし |

被験者は6[redacted] 歳の男性（体重：50.6 kg）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はなかった。合併症は、「起立性低血圧」、「高血圧」、「心房細動」、「白内障」、「便秘」、「結膜炎」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、マドパー配合錠（1 錠 1 日 3 回 経口）、ドプス OD 錠（100 mg/150 mg/200 mg 1 日 2 回 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 11 月 19 日であった。

同* 年 11 月 22 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 4）、数日は若干唾液量が低下し、効果を感じていたが、食事が飲み込みにくく、のどに詰まる感じが出現した。

同* 年 11 月 23 日、パン摂取に時間がかかった。唾液の粘度が強くなった。白色痰の喀出あった。工夫して何とか食事を摂った。

同* 年 11 月 24 日、食事や内服薬が飲み込みにくくなり、食事も十分出来ないため受診。飲水するも少量で咳嗽した。唾液粘度の増強のためか嚥下能力の低下かはっきりしないため、耳鼻科を受診した。喉頭鏡にて唾液の貯留と誤飲を認めた。痰の自己喀出出来ず、食事摂取量も低下しており、経管栄養等を実施するため、入院となり、経管栄養開始した。

同* 年 11 月 26 日 16 時頃、37.9℃まで発熱、$SpO_2$ 96%、白色粘調痰多量。採血、細菌検査、CX-P 実施し、誤嚥性肺炎を発症しているとして、経管栄養を全て中止、持続点滴（パレプラス）・抗生剤（スルバシリン）開始した。

同* 年 11 月 29 日、CRP 低下し解熱傾向のため、点滴・抗生剤は続行し、経管栄養を再開した。

同* 年 12 月 1 日、抗生剤（スルバシリン）終了。

同* 年 12 月 2 日、持続点滴終了、経管栄養カロリーアップ。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 12 月 5 日、下痢傾向。このため、元々便秘で内服していたパントシンを頓用に変更した。

同* 年 12 月 15 日、発熱なし。白色粘稠痰は持続しているが、その他の感染兆候なし。嚥下反射は徐々に改善がみられた。

同* 年 12 月 17 日、投与後 4 週検査実施。傾眠傾向のため、唾液検査・評価一部欠測。流涎なし。黄色痰持続。Alb 2.9、体重 4 kg／4 週間で減少。低栄養のため経管栄養カロリーアップ。

同* 年 12 月 24 日、透視下嚥下機能検査実施するが、嚥下反射出現までに時間がかかり、食道入口部の開きが不良。嚥下機能回復せず、経管栄養離脱不可。痰持続しているが開口しているためか口腔内乾燥強いため、サリベート開始。

同* 年 12 月 29 日、泥状便量・回数共に増加した状況であり、この日からパントシンを中止した。

同* 年 12 月 30 日、泥状便継続のため、モビコールもこの日から中止した。

同* 年 12 月 31 日、14 時頃体温 38.5℃まで上昇、悪寒あり。下痢悪化。便は泡沫状で酸臭が強く、量が増加。腹痛はなかったが気分不快あり。嘔吐なし、採血・尿・胸部 CT 実施。CT にて沈下性肺炎症状を認めた。CRP の上昇や便性状の悪化から腸炎の可能性もあり、再度経管栄養中止、ビオスリーを開始、持続点滴開始した。

翌* 年 1 月 1 日、37℃台の微熱持続、下痢なし。

翌* 年 1 月 4 日、下痢ほぼ消失したため、経管栄養再開し、補液目的の点滴は終了したが、体温 38℃台に上昇。胸部 CT 上、浸潤影悪化傾向のため、スルバシリン開始した。

翌* 年 1 月 13 日、泥状便は断続的に持続。オリゴインファイバー（整腸作用のあるサプリ）開始。

翌* 年 1 月 14 日、炎症所見改善したためスルバシリン中止。

翌* 年 1 月 27 日、断続的に泥状便出現するも炎症所見悪化なし。

翌* 年 2 月 2 日頃より泥状便なし。

翌* 年 3 月 10 日、投与後 16 週検査を実施した。投与適格外と判断し 2 回目投与は中止と判断した。

翌* 年 3 月 14 日、2 回目透視下嚥下機能検査実施。嚥下反射は出現するが食道入口部が開かず梨状窩に貯留。嚥下機能はやや改善したが NG 抜去までは回復せず。嚥下訓練にバルーン療法が追加された。

翌* 年 5 月 2 日、3 回目透視下嚥下機能検査実施。嚥下反射出現するが食道入口部の開大障害等のため、NG 抜去せず。

翌* 年 7 月 1 日、4 回目透視下嚥下機能検査実施。嚥下反射出現するが食道入口部開大し食物通過あり、NG 抜去しないが、とろみ付お茶を開始。

翌* 年 11 月 4 日、5 回目透視下嚥下機能検査実施。食道入口部開大障害以外の動きは良くなっているが、NG は抜去不可。

翌* 年 12 月 23 日、嚥下内視鏡検査実施。カテーテル挿入はかなりスムーズになるが嚥下障害は持続。NG 抜去には至らず。

翌々* 年 1 月 25 日、耳鼻科受診。嚥下内視鏡：嚥下障害やや改善。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌々* 年 2 月 28 日、耳鼻科受診。嚥下内視鏡：吸気時の声門開大が不良。

翌々* 年 5 月 8 日、耳鼻科受診。咽頭残留ほぼなし。ゼリーは梨状窩に残留したため水分摂取のみ可能になったが NG 抜去には至らず。

「嚥下障害」の重症度は中等度で、転帰は未回復であった。「腸炎」の重症度は中等度、転帰は回復であった。被験者は、「嚥下障害」により治験を中止した。

治験責任医師は、「嚥下障害」について、治験薬投与前は飲み込みに問題がなく、投与から 3 日ほど経過してから本事象の一連の症状が発現したことから、本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。「腸炎」について、発症の原因は不明であるが、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「痂皮」、「下痢」、「口内乾燥」、「低ナトリウム血症」、「不動症候群」、「栄養障害」、及び「発熱」であった。

（4）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Cataract（白内障） |
| 発現日 | 翌* 年 6 月 15 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 6 月 27 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（体重：54.3 kg）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はなかった。合併症は、「緊張性膀胱」、「背部痛」、「良性前立腺肥大症」、「便秘」、「湿性咳嗽」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ドプス OD 錠（200 mg 1 日 3 回 経口）、トレリーフ OD 錠（50 mg 1 日 1 回 経口）、ハルロピテープ（16 mg 1 日 1 回 経皮）、ノウリアスト錠（40 mg 1 日 1 回 経口）、マドパー配合錠（1 錠 1 日 3 回／1 日 5 回 経口）、スタレボ配合錠 L100（1 錠 1 日 3 回 経口）、スタレボ配合錠 L50（1 錠 1 日 2 回／1 日 3 回 経口）、アジレクト錠（1 mg 1 日 1 回 経口）、オンジェンティス錠（25 mg 1 日 1 回 経口）、ソリフェナシンコハク酸塩錠（2.5 mg 1 日 1 回 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 8 月 19 日、2 回目投与は 同* 年 11 月 25 日、3 回目投与は 翌* 年 3 月 17 日であった。

翌* 年 6 月 15 日（NT 201 の 3 回目投与後 Day 91）、眼科を受診し白内障を指摘された。

翌* 年 6 月 20 日、両眼の白内障の手術のため入院。

翌* 年 6 月 21 日、右眼眼内レンズ挿入術実施。

翌* 年 6 月 26 日、左眼眼内レンズ挿入術実施。

翌* 年 6 月 27 日、退院。

本事象の重症度は中等度で、転帰は回復であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は、治験薬の作用機序と関係なく、また、加齢に伴う事象であると考えられるため、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は「上気道の炎症」であった。

（5）被験者番号：[redacted]

| 有害事象名（PT） | Cardiac failure acute（急性心不全） | Atrioventricular block second degree（第二度房室ブロック） |
|---|---|---|
| 発現日 | 翌* 年 1 月 18 日 | 翌* 年 1 月 18 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 6 月 26 日 | 翌* 年 6 月 26 日 |
| 転帰 | 軽快 | 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 |

被験者は 7[redacted] 歳の女性（体重：41.3 kg）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はなかった。合併症は、「緑内障」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ミラペックス LA 錠 1.5 mg（1.5 mg 1 日 1 回 経口）、オンジェンティス錠 25 mg（25 mg 1 日 1 回 経口）、メネシット配合錠 100 mg（100 mg 必要時／1 日 5 回／1 日 6 回 経口）、シンメトレル錠 50 mg（50 mg/75 mg 1 日 1 回 経口）、マドパー配合錠（1 錠 必要時 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パーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 7 月 25 日、2 回目投与は 同* 年 11 月 14 日、3 回目投与は 翌* 年 3 月 6 日であった。

翌* 年 1 月 18 日（NT 201 の 2 回目投与後 Day 66）より動悸と胸部痛認め、翌* 年 1 月 19 日に循環器内科受診。Mobitz II 型房室ブロック、徐脈からの Low output で心不全を発症しており、精査加療のため 翌* 年 1 月 20 日から入院。X 線にて肺陰影認め、心不全の影響によるものと判断された。

翌* 年 1 月 31 日、退院。他院循環器内科にて経過フォロー中。

「急性心不全」及び「第二度房室ブロック」はいずれも、重症度は高度で、転帰は軽快であった。

治験責任医師は、「急性心不全」及び「第二度房室ブロック」は予期せぬ突発的なものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「悪心」及び「白内障」であった。

（6）被験者番号：[redacted]

| 有害事象名（PT） | Inguinal hernia（鼠径ヘルニア） | Inguinal hernia（鼠径ヘルニア） |
|---|---|---|
| 発現日 | 同* 年 12 月 14 日 | 翌* 年 4 月 3 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 4 月 27 日 | 翌* 年 8 月 17 日 |
| 転帰 | 回復 | 回復 |

＊新薬承認情報提供時に置き換え

| | | |
|---|---|---|
| 有害事象名（PT） | Inguinal hernia（鼠径ヘルニア） | Inguinal hernia（鼠径ヘルニア） |
| 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（体重：65.2 kg）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はなかった。合併症は、「高血圧」、「背部痛」、「神経因性膀胱」、「便秘」、「末梢性ニューロパチー」、「脊椎圧迫骨折」、「鼠径ヘルニア」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、アマンタジン塩酸塩錠 50 mg（50 mg 1 日 3 回 経口）、エクフィナ錠 50 mg（50 mg 1 日 1 回 経口）、マドパー配合錠（1 錠 1 日 3 回 経口）、ニュープロパッチ 9 mg（9 mg 1 日 1 回 経皮）、ニュープロパッチ 13.5 mg（13.5 mg 1 日 1 回 経皮）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 6 月～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 10 月 28 日、2 回目投与は翌* 年 2 月 14 日、3 回目投与は翌* 年 6 月 6 日であった。

同* 年 8 月、被験者は左鼠径ヘルニアに気づいた。

同* 年 11 月 22 日、被験者が左鼠径ヘルニアについて担当医に相談。

同* 年 12 月 14 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 48）、外科受診し左鼠径ヘルニアと診断、手術の方針となった。

翌* 年 4 月 2 日、左鼠径ヘルニアの手術のため入院。

翌* 年 4 月 3 日、左腹腔鏡下外鼠径ヘルニア根治手術実施。手術中に右鼠径ヘルニアと診断。

翌* 年 4 月 4 日、退院。

翌* 年 7 月 27 日、右鼠径ヘルニアは経過観察していたが、手術適応と診断され、手術のため入院。

翌* 年 7 月 28 日、右腹腔鏡下外鼠径ヘルニア根治手術実施。

翌* 年 7 月 29 日、退院。

翌* 年 8 月 17 日、外来受診。創部は問題なし、鼠径部に膨隆なし、再発所見なし。

「鼠径ヘルニア」（左鼠径ヘルニア、右鼠径ヘルニア）はいずれも重症度は軽度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、左鼠径ヘルニアは治験薬投与前から発症していることと、加齢に伴う筋膜の脆弱化、慢性の便秘などによる悪化が考えられるため、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。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「高血圧」であった。

（7）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Dysphagia（嚥下障害） |
| 発現日 | 同* 年 11 月 14 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 2 月 28 日 |
| 転帰 | 回復 |

＊新薬承認情報提供時に置き換え

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Dysphagia（嚥下障害） |
| 治験責任医師／治験依頼者による因果関係の評価 | 関連あり／関連あり |

被験者は5[redacted]歳の男性（体重：54 kg）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はなかった。合併症は、「下肢静止不能症候群」、「ビタミン B12 欠乏」、「ビタミン B6 欠乏」、「レム睡眠行動障害」、「胃潰瘍」、「身体症状症」、「不眠症」、「便秘」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、オンジェンティス 25 mg（25 mg 1 日 1 回 経口）、ドパコール配合錠 L50（50 mg 必要時／1 日 3 回 経口）、ドパコール配合錠 L100（100 mg 1 日 1 回／1 日 4 回／1 日 7 回 経口、150 mg 1 日 3 回 経口）、ニュープロパッチ（4.5 mg/9 mg/13.5 mg 1 日 1 回 経皮）、デュオドーパ配合経腸用液 100 mL（3.0～3.3 mL 必要時 経口、5.5 mL 1 日 1 回 経口、2.7～3.1 mL/h 持続 経口）であった。その他の併用薬は、慢性流涎治療のためのトリプタノール錠 10（1 錠 1 日 2 回 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パーキンソン病（[redacted]年～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 11 月 11 日であった。

同* 年 11 月 14 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 4）、嚥下障害発現。

同* 年 11 月 16 日、嚥下障害のため入院となった。

同* 年 11 月 17 日、嚥下訓練開始、経管栄養開始。

翌* 年 1 月 4 日、嚥下障害に対するリハビリ開始（COVID-19 感染対策のため実施できていなかった）。

翌* 年 1 月 11 日、とろみ水摂取開始。

翌* 年 1 月 25 日、ゼリー食開始。

翌* 年 2 月 10 日、被験者保護のため、治験中止と判断した。

翌* 年 2 月 13 日、ソフト食開始。

翌* 年 2 月 27 日、経管栄養終了。経過観察。

翌* 年 2 月 28 日、嚥下障害消失。

本事象の重症度は中等度で、転帰は回復であった。被験者は、本事象により治験を中止した。

治験責任医師は、本事象は治験薬投与後 3 日に発現した事象であることから、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「落ち着きのなさ」であった。

＜治験依頼者の見解＞

被験者は、治験参加前の 同* 年 11 月時点で原疾患であるパーキンソン病の重症度は modified Hoehn & yahr 重症度分類で 2 と判定されており、MDS-UPDRS part 2（日常生活動作）は 52 点満点中 13 点であった。投与前検査時の mROMP swallowing symptom A）、C）はいずれも 1 点であり、治験参加前には嚥下機能の低下を認めなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師又は治験分担医師は、嚥下障害が回復せず 2 回目の投与は難しいことに加え、原疾患のコントロールが難しく、抗パーキンソン病薬の変更も必要になったため、治験中止を判断したことを確認した。

抗パーキンソン病薬の変更が必要となりコントロールが困難となっていることから、原疾患の自然経過による進行が嚥下機能の低下に寄与した可能性があると考える。

（8）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 26 日 | 翌* 年 2 月 7 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 1 月 30 日 | 翌* 年 2 月 8 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（体重：59.6 kg）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はなかった。合併症は、「ビタミン B6 欠乏」、「腰部脊柱管狭窄症」、「鼡径ヘルニア」、「身体症状症」、「神経痛」、「頻尿」、「不眠症」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ゾニサミド（150 mg 1 日 1 回 経口）、ニュープロパッチ（13.5 mg 1 日 1 回 経皮）、オンジェンティス（25 mg 1 日 1 回 経口）、デュオドーパ経腸配合用液（2.0～3.0 mL 必要時 経口）、デュオドーパ配合経腸用液 100 mL（7.5～9.3 mL 1 日 1 回 経口、2.3～3.4 mL/h 持続 経口）、ドパコール L100（1 錠 必要時 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 11 月 18 日であった。

翌* 年 1 月 26 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 70）、パーキンソン病の一時的な悪化により体動困難となった。

翌* 年 1 月 27 日、パーキンソン病の一時的な悪化により入院となった。

翌* 年 1 月 30 日、経過観察のみにてパーキンソン病の症状が安定したため退院となった。

翌* 年 2 月 7 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 82）、治験評価の日帰り入院後、パーキンソン病の一時的な悪化により体動困難となり退院日を翌日に延期した。

翌* 年 2 月 8 日、経過観察のみにてパーキンソン病の症状が安定したため退院となった。

「パーキンソン病」（1 回目及び 2 回目）の重症度は軽度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、治験参加前にもパーキンソン病が一時的に悪化することがあったことから、「パーキンソン病」（1 回目及び 2 回目）と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「カテーテル留置部位感染」であった。

（9）被験者番号：[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Sciatica（坐骨神経痛） |
| 発現日 | 翌* 年 5 月 18 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 10 月 10 日 |
| 転帰 | 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 |

被験者は 6[redacted] 歳の男性（体重 47.1 kg）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はなかった。合併症は、「下肢静止不能症候群」、「狭心症」、「変形性脊椎症」、「骨粗鬆症」、「脂質異常症」、「身体症状症」、「胃炎」、「背部痛」、「不眠症」、「浮動性めまい」、「便秘」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、トレリーフ OD 錠 25 mg（1 錠 1 日 1 回 経口）、エンタカポン錠 100 mg（1 錠 1 日 4 回 経口）、カベルゴリン錠 1.0 mg（1 mg/3 mg 1 日 1 回 経口、1 mg 1 日 2 回 経口）、ドパコール配合錠 L100（1 錠 1 日 3 回 経口、2 錠 1 日 1 回 経口）、ドパコール配合錠 L50（1 錠 1 日 3 回 経口）、エペリゾン塩酸塩（50 mg 1 日 3 回 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 11 月 22 日、2 回目投与は 翌* 年 3 月 16 日（減量して投与）、3 回目投与は 翌* 年 6 月 26 日（減量して投与）であった。

翌* 年 5 月 18 日（NT 201 の 2 回目投与後 Day 64）、診察中に坐骨の急激な痛みの訴えあり。リハビリ入院を早め精査が必要と判断。

翌* 年 5 月 30 日、坐骨不全骨折の疑いのため、精査目的で入院となった。

翌* 年 6 月 13 日、CT 実施し坐骨骨折は否定された。

翌* 年 6 月 27 日、坐骨骨折は確認出来ず、痛みも軽減したため退院となった。今後も整形外科にてフォローすることとなった。

本事象の重症度は中等度であった。症状に波があり、根本的には回復していないことから、本事象の転帰は未回復と判断された。

治験責任医師は、難治性腰痛は治験参加前から合併しており、この坐骨不全骨折の疑いで精査を目的に入院となったが、合理的な関連が認められないため、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「口内乾燥」、「挫傷」、「皮膚擦過傷」、「落ち着きのなさ」、「口内炎」、「感覚鈍麻」、及び「腎機能障害」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（10）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Prostate cancer（前立腺癌） |
| 発現日 | 翌* 年 1 月 27 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 10 月 16 日 |
| 転帰 | 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 |

被験者は7[redacted]歳の男性（体重：63.7 kg）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はなかった。合併症は、「高コレステロール血症」、「脊柱管狭窄症」、「良性前立腺肥大症」、「便秘」、「悪心」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ドパコール配合錠 L100（2 錠 1 日 2 回 経口、1 錠 1 日 1 回 経口）、エンタカポン（100 mg 1 日 3 回 経口）、セレギリン塩酸塩錠（2.5 mg 1 日 2 回／1 日 1 回 経口、5.0 mg 1 日 1 回 経口）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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 12 月 2 日、2 回目投与は 翌* 年 3 月 15 日、3 回目投与は 翌* 年 6 月 26 日であった。

[redacted]年、前立腺肥大認め、定期的に泌尿器科受診開始。

翌* 年 2 月 27 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 88）、前立腺肥大あり、前立腺癌の精査（生検）のため他院入院。生検は 1 ヵ月前に実施が決まっていた。

翌* 年 2 月 28 日、前立腺癌の精査が終了し、他院退院。

翌* 年 3 月 22 日、前立腺癌の精査結果は初期の前立腺癌であった。治療方針は来月以降に説明を受ける予定となった。

翌* 年 10 月 16 日、経過観察となり、治験期間中に治療は行われなかった。

本事象の重症度は軽度で、転帰は未回復であった。

治験責任医師は、前立腺肥大は治験参加前から合併しており、前立腺癌の精査目的に他院入院となったが、合理的な関連が認められないため、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「咳嗽」であった。

### 2.7.6.3.2.2.2　グループ B

（1）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎） |
| 発現日 | 翌* 年 2 月 18 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 2 月 21 日 |
| 転帰 | 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 |

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は 7[redacted] 歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴はなかった。合併症は、「睡眠障害」、「皮膚乾燥」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ニュープロパッチ 18 mg（18 mg/36 mg 1 日 1 回 経皮）、ニュープロパッチ 9 mg（9 mg 1 日 1 回 経皮）、スタレボ配合錠 L100 mg（100 mg/150 mg 1 日 4 回 経口）、エクフィナ錠（50 mg 1 日 1 回 経口）、メネシット配合錠 100 mg（100 mg 1 日 1 回 経口）、ドパストン静注（50 mg 1 日 3 回 注射）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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 7 月 27 日、2 回目投与は 同* 年 11 月 16 日であった。

治験薬投与前後とも誤嚥することはないと回答していた。同* 年末より食思不信、体重減少があり、自宅で転倒（いずれも有害事象に該当せず）することがあった。

翌* 年 2 月 2 日、外来受診。身体の動きも悪いためリハビリ目的で入院予約した。

翌* 年 2 月 14 日、リハビリ入院。

翌* 年 2 月 15 日、リハビリ開始。

翌* 年 2 月 16 日、腰痛あり、レントゲン撮影にて腰椎圧迫骨折と診断された。入院中、誤嚥なく常食をほぼ全量摂取していた。

翌* 年 2 月 18 日（NT 201 の 2 回目投与後 Day 95）、朝食後、内服薬を誤嚥し、気管内挿管、人口呼吸器装着、ICU に転室となった。

翌* 年 2 月 20 日、被験者は「誤嚥性肺炎」により治験を中止した。

本事象の重症度は高度で、転帰は未回復であった。

治験責任医師は、治験薬投与後、入院後も誤嚥することなく経過していたため、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し、合併症のパーキンソン病の悪化によるものと考えた。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「脊椎圧迫骨折」であった。

（2）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 | 同* 年 4 月 26 日 |
| 転帰日 | 同* 年 5 月 26 日 |
| 転帰 | 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 |

被験者は 7[redacted] 歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴はなかった。合併症は、「ドライアイ」、「不眠症」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ドプス OD 錠（100 mg 1 日 1 回 経口）、メネシット配合錠（150 mg 1 日 2 回 経口、100 mg 1 日 1 回 経口）、ドパストン注射液（50 mg 必要時 注射）であった。その他の併用薬は、予防のためのクエチアピン錠（25 mg 1 日 1 回 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]年であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted]年5月～）であった。

NT 201の1回目投与は[redacted]年1月11日であった。

同*年4月26日（NT 201の1回目投与後Day 106）、1回目投与後16週検査実施。夕方にせん妄が発現して抗パーキンソン病薬の拒薬がみられ、パーキンソン病症状の増悪があり、NT 201の2回目投与は実施せず延期した。

同*年5月7日、パーキンソン病、せん妄の薬剤コントロールのため、入院。

同*年5月9日、注射剤（ドパストン）にてパーキンソン病加療継続したが、同*年5月9日から発熱、喀痰の増量あり。採血、胸腹部CTの結果、誤嚥性肺炎と胆嚢炎を認め、抗生剤投与（タゾピペ配合静注）を開始。

同*年5月19日、肺炎、胆嚢炎はいったん軽快したが、再び発熱とCRP上昇を認めた。胸部CTで新規肺炎を確認。抗生剤治療を継続。

同*年5月23日、血小板の著明な減少を確認。

同*年5月25日、更に血小板減少が進行したため、血小板輸血施行。

同*年5月26日、全身状態悪化に伴い、治験継続は困難であると判断し、治験中止とした。

本事象の重症度は軽度で、転帰は未回復であった。

治験責任医師は、本事象は合併症であるパーキンソン病において予測できる範囲内の増悪であり、背景に感染症を契機に悪化したせん妄があったと考え、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「誤嚥性肺炎」、「低カリウム血症」、「胆嚢炎」、及び「血小板減少症」であった。

（3）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎） |
| 発現日 | 同*年5月24日 |
| 転帰日 | 同*年6月29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 | 関連あり／関連あり |

被験者は7[redacted]歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴はなかった。合併症は、「脂質異常症」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、リマプロストアルファデクス（10 μg 1日3回 経口）、イーシー・ドパール配合錠（1錠 1日3回 経口）、リバスチグミン（9 mg 1日1回 経皮）、ドパストン注射液（50 mg 必要時 注射）であった。その他の併用薬は、予防のためのクエチアピン錠（25 mg 必要時 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted]年5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。

NT 201の1回目投与は[redacted]年5月12日であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 5 月 19 日、NT 201 の 1 回目投与後 1 週検査として電話連絡を実施。唾液症状の聞き取りを行った際に、家族よりパーキンソン病の症状が思わしくない気がするとのことで外来受診希望あり。

同* 年 5 月 24 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 13）、外来受診。診察時にはパーキンソニズムの急な悪化はみられなかったものの、念のため採血、レントゲン、CTの検査を実施。検査の結果、CRP の増加に加え、白血球も通常よりも増加傾向であることから、細菌感染を疑い、精査、抗生剤治療のため入院加療を要すると判断し、入院の手続きを進めた。

同* 年 5 月 25 日、被験者は入院となった。

同* 年 5 月 27 日、CT で右肺中葉下葉の気道炎症性変化を認めた。

同* 年 6 月 3 日、炎症反応は軽快したが、嚥下機能の低下もみられ、パーキンソン病に対する加療も必要であることから治験中止とした。

同* 年 6 月 9 日、炎症反応は改善傾向であり CRP が正常範囲内となったことを確認。入院の契機となった炎症反応は改善し、退院見込みとなっているため追跡終了。

本事象の重症度は中等度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、治験薬の薬効から考え、治験薬の投与が嚥下機能低下及び誤嚥性肺炎の原因になっていることを否定できず、本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「嚥下障害」及び「低カリウム血症」であった。

（4）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | COVID-19（COVID-19） |
| 発現日 | 翌* 年 5 月 4 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 5 月 13 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はなかった。合併症は、「圧迫骨折」、「眼脂」、「認知障害発作」、「爪の皮膚糸状菌症」、「糖尿病」、「便秘」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ニュープロパッチ（18 mg 1 日 1 回 経皮）、スタレボ配合錠 L100（1 錠 1 日 3 回 経口）、ドパコール配合錠 L100（0.5 錠／1 錠 1 日 1 回 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted]年 8 月 29 日、2 回目投与は 同* 年 12 月 5 日、3 回目投与は 翌* 年 3 月 20 日であった。

翌* 年 5 月 4 日（NT 201 の 3 回目投与後 Day 46）、倦怠感と発熱のため受診し、COVID-19 抗原検査で陽性を確認。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 5 月 5 日、採血や胸部 X 線では緊急を要する所見は認めないが、重症化リスクが高いことから入院加療が必要であると判断され、緊急入院となった。モルヌピラビルの内服開始。

翌* 年 5 月 7 日、解熱。

翌* 年 5 月 13 日、経過良好のため退院。

本事象の重症度は軽度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、治験薬の作用機序と関連のない流行性の市中感染症であるため、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象の発現はなかった。

（5）被験者番号：[redacted]

| 有害事象名（PT） | Pneumonia（肺炎） | Gastrostomy（胃瘻造設術） |
|---|---|---|
| 発現日 | 同* 年 3 月 29 日 | 同* 年 5 月 12 日 |
| 転帰日 | 同* 年 6 月 23 日 | 同* 年 6 月 23 日 |
| 転帰 | 軽快 | 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はなかった。合併症は、「緊張性膀胱」、「過角化」、「高脂血症」、「良性前立腺肥大症」、「便秘」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、ロピニロール徐放錠（2 mg 1 日 1 回 経口）、レボドパ 100 mg・カルビドパ配合錠（1.5 錠 1 日 3 回 経口）、ドパコール配合錠 L100（200 mg 1 日 3 回 経口）、ドパストン静注 50 mg 0.25% 20 mL（40 mL 1 日 6 回 注射）、ハルロピテープ 8 mg（8 mg 1 日 1 回 経皮）であった。その他の併用薬は、慢性流涎治療のためのトリプタノール錠 10 mg（10 mg 1 日 2 回 経口）、予防のためのファモチジン静注 20 mg（20 mg 1 日 2 回 注射）及びタケキャブ錠 20 mg（20 mg 1 日 1 回 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。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 1 月 12 日であった。

同* 年 3 月 29 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 77）、食欲不振。飲水と服薬はできていた。トイレに行けずおむつを使用。

同* 年 3 月 30 日、震えがみられ、体温 38.7℃あると家族より連絡があった。救急車にて来院、$SpO_2$ 95%。採血、ECG、X-P、血培、尿培、痰培、PCR 検査の実施。ラクテック 500 mL 開始。スルバシリン静注用 1.5 g 1 日 3 回開始。肺炎にて入院となった。

同* 年 4 月 4 日、胸部レントゲン検査実施。右肺に胸水あり、肺炎像は薄くなっていた。体温 36.6℃、WBC 6.75、CRP 12.81。

同* 年 4 月 6 日、検査の結果、嚥下機能低下を認めた。嚥下機能低下に伴い経口摂取不可となった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 4 月 7 日、家族へ、嚥下機能が悪く、胃管から薬を投与しており、今後胃ろう造設の必要性があるかもしれないと説明。

同* 年 4 月 8 日、胃管から栄養剤の投与開始。嚥下機能改善のため、ドパコール配合錠 L100 を 450 mg/日から 600 mg/日に増量。

同* 年 4 月 11 日、体温 36.6℃、WBC 4.96、CRP 1.68。スルバシリン静注用 1.5 g 1 日 3 回終了。咳払いできていた。痰がらみなし。

同* 年 4 月 18 日、発語改善。痰のたまりがあった。

同* 年 4 月 19 日、肺炎は改善傾向。ドパコール配合錠を増量し ADL は改善したが、嚥下機能は改善しなかった。

同* 年 4 月 25 日、胃ろう造設について家族の承諾あり、胃ろう造設後自宅へ帰る方針となった。

同* 年 4 月 27 日、胸部 CT 検査実施にて胸水貯留が認められた。

同* 年 5 月 7 日、胸部レントゲン検査。右胸水増加していた。体温 36.1℃、$SpO_2$ 99%。

同* 年 5 月 12 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 121）、胃ろう造設。セフメタゾール Na 静注用 1 g 1 日 2 回感染予防のため開始、ファモチジン静注 20 mg 1 日 2 回予防投与にて開始。

同* 年 5 月 13 日、創部出血ないため圧迫解除。胃ろうの使用開始となり内服薬注入した。ドパストン静注 50 mg 1 回 2A 1 日 6 回からドパコール配合錠 L100 1 回 2 錠 1 日 3 回へ変更。

同* 年 5 月 14 日、ファモチジン静注 20 mg 1 日 2 回からタケキャブ錠 20 mg 1 日 1 回に変更。

同* 年 5 月 16 日、昼よりラコール NF 配合経腸半固形剤 100 mL 1 日 3 回注入開始。フィジオ 35 500 mL、ビタメジン静注用 1 瓶終了。PEG 周囲に発赤あり（有害事象：創傷感染）。

同* 年 5 月 17 日、NT 201 投与の必要性がない程度に口腔内が乾燥しているため治験中止。中時検査実施。昼よりラコール NF 配合経腸半固形剤 200 mL 1 日 3 回注入開始。

同* 年 5 月 18 日、嚥下機能の再評価。吸引後ゼリー介助摂取。むせこみなし。摂取後少量の残差と多量の唾液が吸引できた。昼よりラコール NF 配合経腸半固形剤 300 mL 1 日 3 回注入開始。ラクテック注 500 mL、フィジオ 35 500 mL 終了。家族の指導開始。

同* 年 5 月 19 日、昼より白湯 200 mL 1 日 3 回注入開始。胃ろう抜糸。PEG 周囲の発赤継続、ゲンタシン軟膏 0.1%処方。

同* 年 5 月 20 日、セフメタゾール Na 静注用 1 g 1 日 2 回終了。

同* 年 5 月 24 日、胸部レントゲン検査。胸水あり。

同* 年 5 月 26 日、腫瘍マーカー検査。CEA、CA19-9 正常値。

同* 年 6 月 3 日、胸部レントゲン検査。胸水減少傾向。炎症随伴性胸水と診断。穿刺せず経過観察。

同* 年 6 月 23 日、退院。

「肺炎」の重症度は中等度で、転帰は軽快であった。「胃瘻造設術」の重症度は中等度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、「肺炎」について、検査の結果 Klebsiella pneumoniae（+）のため感染性の肺炎と判断し、誤嚥性肺炎を否定できるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。「胃瘻造設術」について、肺炎にて 同* 年 3 月 30 日に入院する以前は自立し食事は家族と同様のもの

を摂取、治験薬初回投与後、唾液の量は治験薬投与前に比べ減っていると被験者は感じていたことと、肺炎治療のため一時経口摂取不可としており、再開前の嚥下機能検査にて嚥下機能の低下がわかり胃ろう造設になったことから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「皮膚カンジダ」、「口内乾燥」、及び「創傷感染」であった。

（6）被験者番号：[redacted]

| 有害事象名（PT） | Lacunar infarction（ラクナ梗塞） | Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎） | Duodenal ulcer（十二指腸潰瘍） |
|---|---|---|---|
| 発現日 | 翌* 年 8 月 4 日 | 翌* 年 8 月 10 日 | 翌* 年 8 月 20 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 9 月 6 日 | 翌* 年 9 月 6 日 | 翌* 年 9 月 6 日 |
| 転帰 | 未回復 | 軽快 | 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 8[redacted] 歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴はなかった。合併症は、「高血圧」、「白内障」、「緑内障」、「パーキンソン病」であった。合併症に対する併用薬は、アルドメット錠 250（250 mg 1 日 3 回 経口）、ネオドパストン配合錠 L100（150 mg 1 日 1 回／1 日 3 回 経口、200 mg 1 日 2 回 経口）、レボドパ（100 mg 1 日 3 回 注射）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 7 月 13 日であった。慢性流涎の原因疾患はパーキンソン病（[redacted] 年～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 10 月 21 日、2 回目投与は 翌* 年 2 月 10 日、3 回目投与は 翌* 年 5 月 26 日であった。

翌* 年 8 月 4 日（NT 201 の 3 回目投与後 Day 71）、右不全麻痺・意識障害あり、A 病院へ救急搬送されるもパーキンソン病の増悪と診断され帰宅。

翌* 年 8 月 7 日、症状持続するため B 病院に救急搬送され、左ラクナ梗塞と診断されたため同日入院。JCS：1、明らかな高次機能障害なし、構音障害（+）、右不全麻痺 4/5、頭部 CT、MRI にて左放線冠梗塞を認めた。

翌* 年 8 月 10 日、「誤嚥性肺炎」に対してスルバシリン投与開始。

翌* 年 8 月 15 日、スルバシリン投与終了。「ラクナ梗塞」に対してシロスタゾール 100 mg 2×、ファモチジン 10 mg 1×開始。

翌* 年 8 月 20 日、下血。

翌* 年 8 月 21 日、内視鏡にて十二指腸潰瘍からの出血と診断。止血処置し、トロンビン 1 万単位散布。濃厚赤血球 4 単位輸血投与。絶食とオメプラゾール（40 mg/日）静脈投与、アルロイド G 内服開始。シロスタゾール 100 mg 2×、ファモチジン 10 mg 1×中止。

翌* 年 8 月 22 日、濃厚赤血球 2 単位輸血投与。

翌* 年 8 月 23 日、「誤嚥性肺炎」に対してセフトリアキソン投与開始。

翌* 年 8 月 26 日、オメプラゾール投与終了。

翌* 年 8 月 27 日、タケキャブ錠（10 mg/日）内服開始、以後出血なし。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 8 月 28 日、セフトリアキソン投与終了。食事再開。

「ラクナ梗塞」の重症度は高度で、転帰は未回復、「誤嚥性肺炎」の重症度は高度で、転帰は軽快、「十二指腸潰瘍」の重症度は高度で、転帰は軽快であった。

治験責任医師は、「ラクナ梗塞」については、元々高血圧の既往があり、高齢でもあるので脳梗塞のリスクはあったと判断し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。「誤嚥性肺炎」については、脳梗塞に伴って起きていると考えられるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。「十二指腸潰瘍」については、脳梗塞に伴う Cushing 潰瘍の可能性や抗血小板薬投与によるものの可能性があるが原因は明らかではない。「十二指腸潰瘍」と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「不眠症」及び「低血圧」であった。

（7）被験者番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 有害事象名（PT） | Pneumonia（肺炎） |
| 発現日 | 同* 年 12 月 26 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 1 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／関連なし |

被験者は 6[redacted] 歳の男性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴は「誤嚥性肺炎」([redacted] 年 4 月 18 日）であった。合併症は、「肝機能異常」、「胃食道逆流性疾患」、「痔核」、「低尿酸血症」、「汎血球減少症」、「便秘」、「慢性気管支炎」、「筋萎縮性側索硬化症」であった。合併症に対する併用薬はなかった。

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筋萎縮性側索硬化症（[redacted] 年 10 月～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 7 月 6 日であった。

同* 年 12 月 26 日（NT 201 の 1 回目投与後 Day 174）、被験者の入院先にて気管支肺炎のため点滴加療を実施。ペントシリン 1 g/生食 100 mL 投与にて発赤が発現し、セフタジジム 1 g/生食 100 mL へ変更も再度発赤発現。

同* 年 12 月 27 日、ロセフィン 1 g/生食 100 mL（1 回/日）開始。発赤は消退。

翌* 年 1 月 3 日、気管支肺炎の症状は改善し、治癒と判断。ロセフィンによる加療は終了。

翌* 年 1 月 16 日、医師判断により治験中止となった。

本事象の重症度は高度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、被験者は合併症として慢性気管支炎を有しており、原疾患の経過から肺炎を起こしやすい状況にあったとし、治験薬投与と症状発現の時間的経過より、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

重篤な有害事象以外の有害事象は、「眼瞼下垂」、「両眼球運動障害」、「全身性浮腫」、及び「過敏症」であった。

（8）被験者番号：[redacted]

| 有害事象名（PT） | Bacteraemia（菌血症） | Pneumothorax（気胸） |
|---|---|---|
| 発現日 | 翌* 年 3 月 13 日 | 翌* 年 7 月 4 日 |
| 転帰日 | 翌* 年 3 月 25 日 | 翌* 年 8 月 2 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] 歳の女性であった。選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴はなかった。合併症は、「アレルギー性結膜炎」、「下痢」、「間質性肺疾患」、「眼精疲労」、「口内炎」、「脂質異常症」、「歯肉炎」、「湿疹」、「接触皮膚炎」、「中耳炎」、「白癬感染」、「皮膚感染」、「不眠症」、「変形性関節症」、「便秘」、「蜂巣炎」、「末梢性ニューロパチー」、「慢性気管支炎」、「眼瞼皮膚弛緩症」、「筋萎縮性側索硬化症」であった。合併症に対する併用薬は、レキップ（0.5 mg 1 日 3 回 経口）であった。

慢性流涎の初回診断は[redacted] 年 5 月 14 日であった。慢性流涎の原因疾患は筋萎縮性側索硬化症（[redacted] 年 10 月～）であった。

NT 201 の 1 回目投与は[redacted] 年 9 月 7 日、2 回目投与は 同* 年 12 月 14 日、3 回目投与は 翌* 年 4 月 5 日であった。

翌* 年 3 月 13 日（NT 201 の 2 回目投与後 Day 90）、体温 38.1℃、カロナール（200）2 錠使用し経過をみていたが、被験者本人より「胸が苦しい」と訴えがあり、かかりつけ医へ相談し他院を救急受診した。心電図検査にて不整脈はなし。採血・採尿・レントゲン検査を実施後帰宅。家族は蜂窩織炎を疑い、手持ちのバナンを投与した。

翌* 年 3 月 14 日、前日の血液検査から溶連菌が検出された。24 時間持続点滴開始。ゾシン配合点滴静注用 4.5 g を 1 回点滴開始。翌* 年 3 月 15 日からゾシン配合点滴静注用 4.5 g を 2 回/日点滴予定。入院をすすめられたが、家族が在宅治療を選択した。

翌* 年 3 月 17 日、皮疹が発現。ゾシン配合点滴静注用 4.5 g の使用による薬疹が疑われ、同日夕方よりロセフィン 1 g を生食 100 mL に溶解し開始。皮疹に対してオイラックス H クリーム塗布。

翌* 年 3 月 24 日の朝でロセフィン 1 g の点滴は終了。夕よりケフラール（250）3 錠分 3 を開始した。

翌* 年 3 月 25 日、持続点滴終了。朝、昼ケフラールを使用。下痢、腹痛出現しロペミン 1 カプセル、カロナール（200）2 錠使用。ケフラールは中止。血圧 199/116 mmHg へ上昇しペルジピン錠（10）使用。

翌* 年 3 月 27 日、下痢、腹痛はなし。発熱は 翌* 年 3 月 15 日よりみられず。抗生剤の内服は再開せず経過。血圧 110～120/60～80 mmHg で安定。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌* 年 6 月 20 日、在宅用人工呼吸器の機種変更。

翌* 年 7 月 4 日（NT 201 の 3 回目投与後 Day 91）の正午頃、呼吸器のアラームが鳴り、かかりつけ医の指示のもと、訪問看護師が排痰ケア、人工呼吸器回路交換、アラーム設定の変更を行った。18 時 30 分、腹部膨満、冷汗があり摘便、胃ろうからの排液を実施。21 時、かかりつけ医往診。フィジオ 35（500 mL）とジノプロスト 1000 μg を点滴。

翌* 年 7 月 5 日朝 5 時、家族がかかりつけ医に相談し、救急車にて A 病院へ搬送。気胸と診断され、加療のため入院となった。入院中の治療として、左胸腔ドレナージと腹部脱気を行い改善。ツロブテロールテープ 2 mg 1 日／回開始。

翌* 年 7 月 12 日、気胸への治療が終了し、自宅での療養が可能となったため、退院。

翌* 年 8 月 2 日、気胸は消失していることを確認。

「菌血症」及び「気胸」はいずれも、重症度は高度で、転帰は回復であった。

治験責任医師は、いずれの事象についても、治験薬投与と症状発現の時間的経過より、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

重篤な有害事象以外の有害事象は、「骨折」、「口渇」、「発熱」、「痰貯留」、「高血圧」、「尿閉」、「過敏症」、「下痢」、「陰部そう痒症」、「皮膚剥脱」、「気腹」、「肺気腫」、「低カリウム血症」、「心房細動」、及び「貧血」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え