

審議結果報告書

令和7年6月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ゼオマイン筋注用50単位、同筋注用100単位、同筋注用200単位
[一般名] インコボツリヌストキシンA
[申請者名] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和6年7月11日

[審議結果]

令和7年6月4日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は6年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

審査報告書

令和7年5月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
[一般名] インコボツリヌストキシン A
[申請者] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和6年7月11日
[剤形・含量] 1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 50、100 又は 200 単位含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性流涎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 上肢痙縮
2. 下肢痙縮
3. 慢性流涎

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 上肢痙縮

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

2. 下肢痙縮

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

3. 慢性流涎

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

審査報告(1)

令和7年4月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位

[一般名] インコボツリヌストキシン A

[申請者] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和6年7月11日

[剤形・含量] 1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 50、100 又は 200 単位含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

1. 上肢痙縮
2. 下肢痙縮
3. 慢性流涎症（唾液過多）

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

1. 上肢痙縮

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

2. 下肢痙縮

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

3. 慢性流涎症（唾液過多）

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射する。症状に応じて適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 14 週まで短縮できる。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	40
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

流涎は、神経系疾患、自律神経障害、解剖学的機能不全（不正咬合等）、薬剤等の様々な原因による、唾液分泌量の亢進又は唾液の嚥下障害によって生じる（日本唾液腺学会編 唾液・唾液腺 2016）。慢性的な流涎は特に神経疾患により生じることが多く、原因となる神経疾患としては、パーキンソン病、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー等が知られている（*Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1-21、*Front Neurol* 2020; 11: 513 等）。唾液分泌過多や流涎は、患者の衛生面や日常生活、社会生活を阻害し、また重症のパーキンソン病や ALS 等では嚥下性肺炎等を引き起こし生命予後に影響を与えることもある（日本神経治療学会 標準的神経治療ボツリヌス治療 神経治療 2013; 30:473-94）。

国内外において、慢性流涎に対する治療選択肢としては外科的治療、運動療法（口腔運動療法、口腔顔面協調訓練療法等）、放射線療法及び薬物療法が用いられ、そのうち薬物療法としては、ボツリヌス毒素製剤や抗コリン薬等が用いられている（*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 48-57、*Frontiers in Parkinson Disease* 2016; 9: 88-91 等）。ドイツの流涎に関するガイドライン（*J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126: 853-62）では、ボツリヌス毒素の大唾液腺（耳下腺及び顎下腺）への投与について、唾液量を減少させるための治療選択肢として記載されており、特にパーキンソン病等の神経系疾患患者に対して推奨治療とされている。本邦において慢性流涎に対して承認されている医薬品はないが、日本神経治療学会作成の治療指針（日本神経治療学会 標準的神経治療ボツリヌス治療 神経治療 2013; 30:473-94）では、流涎に対するボツリヌス毒素製剤の使用が推奨されている。

ボツリヌス毒素は、末梢のコリン作動性神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害し、唾液腺での水及び電解質の分泌を抑制することで、慢性流涎患者に対して唾液分泌の抑制効果を示すと考えられている（*Int J Oral Sci* 2013; 5: 217-23、*Neurol Ther* 2019; 8: 273-88）。

本剤は、ドイツの Merz 社により開発された、A 型ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生される毒素から菌由来の複合タンパク質を取り除いたものを有効成分とする注射剤であり、本邦では 2020 年 6 月に上肢痙縮、2021 年に下肢痙縮を効能・効果として承認されている。海外では 2024 年 12 月現在、上肢痙縮や痙性斜頸等に係る効能・効果で欧州及び米国を含む 81 の国又は地域で承認され、慢性流涎に係る効能・効果については、欧州及び米国を含む 46 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者により、2021 年 11 月から成人の慢性流涎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施され、本剤の慢性流涎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、本剤は既に筋肉内投与する注射剤として必要な品質管理が規定されていることを踏まえると、これまでと同様の品質管理を行うことで、唾液腺内投与する注射剤としての製剤の品質についても適切に担保可能であると判断できることから、原薬及び製剤の品質は初回承認時に評価済みとされ、新添加剤に関する資料を除き、新たな試験成績は提出されていない。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、申請用法における使用前例量を超える新添加剤である精製白糖及び人血清アルブミンが含有されている。

機構は、製剤に含まれる精製白糖は日局適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はなく、提出された資料に基づき、製剤に含まれる精製白糖の本申請における使用量での安全性上の問題は無いと判断した。

また、製剤に含まれる人血清アルブミンの規格及び試験方法並びに安定性は、初回承認時に評価済みであり、提出された資料に基づき、製剤に含まれる人血清アルブミンの本申請における使用量での安全性上の問題は無いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、A型ボツリヌス毒素はコリン作動性神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害することにより唾液腺からの唾液分泌を抑制すると考えられており（J Neurol Sci 2005; 235: 1-9）、本薬も同様の機序により唾液分泌を抑制することが期待されることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、唾液腺内投与が可能な本薬の用量はごく微量であり、生体試料中の本薬濃度を測定することは困難であることから、本薬の非臨床薬物動態試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、「毒性に関する資料」は本薬の既承認効能・効果に対する承認時に既に評価済みであるが、唾液腺内投与時の本薬の安全性評価を実施することを目的として、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。提出された2試験において本剤投与時の主な所見に差異は認められなかったため、反復投与毒性試験成績のみ記載した。

5.1 反復投与毒性試験

本薬を唾液腺内投与したときの安全性を評価するため、ラットを用いた26週間反復唾液腺内投与毒性試験が実施された。

表1 反復唾液腺内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (U/kg)	主な所見	無毒性量 (U/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	左顎下腺内	26週 (1回/8週) + 回復8週	0 ^{a)} 、2、10、40 ^{b)}	顎下腺内投与群： 死亡 ^{c)} ：40 (雌 5/25 例、雄 10/25 例) 喘鳴、努力性呼吸、鎮静、活動性低下、立毛、流涎過多、急性気管支炎・肺炎、肺出血、肺胞内異物・異物性肉芽腫 ≥2：左顎下腺重量低値 40：喘鳴、被毛の汚れ、摂餌量減少、体重増加量の低値、アミラーゼ低値、左顎下腺・左舌下腺の腺房萎縮 回復性：あり	10	4.2.3.2-1

a) 1 mg/mL ヒト血清アルブミン含有 0.9%塩化ナトリウム溶液

b) 40 U/kg 群では、顎下腺内投与群に加え、筋肉内投与群も設定され、特段の懸念は認められなかった。

c) 本薬の薬理作用に起因した咽頭及び喉頭周囲の筋肉の麻痺により誤嚥性気管支炎又は肺炎を発症したことが原因と考えられた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬を唾液腺内に投与した際に、毒性学的観点から特段の懸念は認められていないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績に関する評価資料は提出されていない。ヒト血清中の抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体は、それぞれ時間分解蛍光免疫測定法及びマウス片側横隔膜分析法により測定された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表2に示す臨床試験の成績が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NT 201S-301 試験 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2	Ⅲ	成人の慢性流涎患者	【グループ A】 58 【グループ B】 34	本剤 100 U を耳下腺及び顎下腺に 16 ± 2 週間の投与間隔で 3 回腺内投与	有効性 安全性
	海外	MRZ60201_3090_1 試験 5.3.5.1-1	Ⅲ	成人の慢性流涎患者	【二重盲検期】 184 【継続投与期】 ^{a)} 173	【二重盲検期】 プラセボ、本剤 75 U 又は本剤 100 U を耳下腺及び顎下腺に単回腺内投与 【継続投与期】 本剤 75 U 又は本剤 100 U を耳下腺及び顎下腺に 16 ± 2 週間の投与間隔で 3 回腺内投与	有効性 安全性

a) 二重盲検期を完了し、適格性基準を満たす患者は継続投与期に移行。

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: NT 201S-301 試験<2021年11月4日~2023年12月21日>)

神経・筋疾患に関連する慢性流涎が認められる 20~80 歳の患者 (目標被験者数: 80 例以上 (グループ A: 50 例)¹⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

¹⁾ 主要評価項目である投与 4 週間における uSFR のベースラインからの変化量の期待値を -0.13 g/min、閾値を -0.04 g/min、標準偏差を 0.21 と仮定し、片側有意水準 2.5%、検出力を 80% とすると、1 標本 t 検定に基づく必要被験者数は 45 例となる。脱落を考慮し、グループ A の目標被験者数として 50 例と設定した。また、全体の目標被験者数 (グループ A 及びグループ B の合計) は、1 年間の長期安全性を評価するための実施可能性を考慮した上で、可能な限り多くの被験者で評価するため、目標被験者数として 80 例以上と設定した。

主な選択基準は、スクリーニング時の12週以上前から、DSFS²⁾の合計スコアが6以上、DSFSの重症度及び頻度のスコアが各2以上、及びmROMP³⁾ drooling A)のスコアが3以上を満たす患者であり、スクリーニング時に嚥下機能が一定以下の患者⁴⁾、全身性の神経筋接合部の疾患(gMG、ランバート・イートン筋無力症候群等)を合併する患者及び誤嚥性肺炎のリスクが高い患者⁵⁾は除外することとされた。本試験は流涎の原因と推定される疾患により、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、外傷性脳損傷を有する患者を対象とするグループA⁶⁾と、それ以外の疾患を有する患者も参加可能なグループBに分けられた。

用法・用量は、本剤100Uを耳下腺及び顎下腺(耳下腺:左右各30U、顎下腺:左右各20U)に16±2週間間隔で3回腺内投与することとされた。治験薬投与後に中等度以上の口内乾燥が発現し、かつ投与量の減量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、本剤75U(耳下腺:左右各22.5U、顎下腺:左右各15U)への減量が可能とされ、2回目投与時に減量した場合、3回目投与時には治験責任医師又は治験分担医師の判断により本剤100U投与に戻すことも可能とされた。

治験薬を投与した92例(グループA:58例、グループB:34例、以下同順)全例が安全性解析対象集団、治験薬投与後のuSFRのデータが存在しない1例(グループA)を除いた91例(57例、34例)がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は27例(12例、15例)であり、主な中止理由は、被験者希望9例(6例、3例)、有害事象9例(2例、7例)等であった。このうち、適格性基準⁷⁾を満たさず2回目の投与に移行できなかった被験者は6例(4例、2例)であり、当該被験者を除き適格性基準を満たさず3回目の投与に移行できなかった被験者はいなかった。

有効性について、主要評価項目とされたグループAにおけるベースラインから投与4週後のuSFR⁸⁾の変化量は表3のとおりであり、事前に設定した有効性評価基準(投与4週後のuSFR変化量の95%信頼区間上限が閾値である-0.04g/minを下回る)を満たしたことから、本剤の有効性が検証された。また、投与16週間までの各評価時点のuSFRの変化量は表3のとおりであり、本剤1回目投与後のuSFRの減少は投与16週間まで持続した。

²⁾ 流涎の重症度に関する5段階のリッカート尺度(1:乾燥(流涎なし)、2:軽度(口唇のみ)、3:中等度(口唇及び顎)、4:重度(服が濡れるほどの流涎)、5:大量(手、トレイ及び物が濡れる))、及び頻度に関する4段階のリッカート尺度(1:全くなし、2:時々(毎日ではない)、3:頻回(毎日)、4:常時)で構成されるスコアであり、治験責任医師又は治験分担医師が過去1週間を対象に評価し、合計スコアは最大9である。

³⁾ 発話症状、嚥下症状、流涎症状を各5段階のリッカート尺度(1:通常の状態、から5:最悪の状態)で評価する、合計24項目の質問票。

⁴⁾ mROMPの嚥下症状(swallowing symptom)について、A)のスコアが3以上又はC)のスコアが4以上(栄養補助目的で経管栄養を行っている場合はC)のスコア5「栄養チューブを使用しなければならなかった」には該当しない)。

⁵⁾ 2回以上の誤嚥性肺炎既往歴を有する患者、1回の誤嚥性肺炎既往があり再発リスクが高いと治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者、又はTPPV導入済みで胃ろうを造設していない患者。

⁶⁾ 以下のいずれかの疾患と診断され、スクリーニング時まで発症から24週間以上経過している患者;

①孤発型パーキンソン病又は遺伝性パーキンソン病、②非定型パーキンソニズム(多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症)、③脳卒中、④外傷性脳損傷

⁷⁾ 治験責任医師又は治験分担医師が、以下のすべての基準を満たす場合に継続投与適格と判断した。

- 被験者が流涎に対する治療継続を必要としていることについて治験責任医師又は治験分担医師が確認している
- 投与開始16週時の嚥下機能が、mROMP Swallowing symptoms A)のスコア2以下、かつC)のスコア3以下(栄養補助目的で経管栄養を行っている場合はC)のスコア5「栄養チューブを使用しなければならなかった」には該当しない)。
- (ALS患者のみ)投与開始16週時の%FVCが60%以上で、胃ろう、NPPV又はTPPVを4カ月以内に導入する可能性が低いと治験責任医師又は治験分担医師が判断している(既にTPPV導入済みの患者は除く)。
- 注射部位又はその周囲に感染又は炎症を有していない。

⁸⁾ 1分あたりの唾液分泌量(g)であり、唾液採取用スワブ4本を口腔内に5分間留置し、留置前後のスワブの重量差から唾液分泌量が測定された。

表3 1回目投与下（投与16週後まで）の各評価時点のuSFRの変化量（301試験、FAS）

	評価例数	uSFR	uSFRのベースラインからの変化量 [95%CI] a), b)
ベースライン時	57	0.21 ± 0.19	
投与4週後	56	0.14 ± 0.15	-0.08 ± 0.01 [-0.10, -0.06]
投与8週後	55	0.15 ± 0.15	-0.07 ± 0.01 [-0.09, -0.05]
投与12週後	55	0.16 ± 0.18	-0.06 ± 0.01 [-0.08, -0.03]
投与16週後	54	0.15 ± 0.14	-0.07 ± 0.01 [-0.09, -0.04]

単位：g/min、平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 評価時点を固定効果、ベースライン時のuSFRを共変量とし、被験者内の分散共分散構造をUnstructuredと仮定し自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRMに基づく。

安全性について、単回投与時（1回目投与後から16±2週まで）の有害事象の発現状況は表4のとおりであった。

表4 単回投与時の主な有害事象の発現状況（301試験、安全性解析対象集団）

	グループA	グループB
評価例数	58	34
すべての有害事象	25 (43.1)	18 (52.9)
死亡に至った有害事象	0	1 (2.9)
重篤な有害事象	6 (10.3)	5 (14.7)
治験中止に至った有害事象	2 (3.4)	5 (14.7)
主な有害事象（いずれかのグループで3%以上に認められた有害事象）		
口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)
嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)
発熱	3 (5.2)	2 (5.9)
挫傷	3 (5.2)	1 (2.9)
COVID-19	3 (5.2)	1 (2.9)
パーキンソン病	2 (3.4)	1 (2.9)
末梢性浮腫	2 (3.4)	0
皮膚擦過傷	2 (3.4)	0
誤嚥性肺炎	0	3 (8.8)
尿路感染	0	2 (5.9)
低カリウム血症	0	2 (5.9)
口渇	0	2 (5.9)
肺炎	0	2 (5.9)

発現例数 (%)

死亡はグループBで1例（多臓器不全症候群）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、グループAで10.3%（6/58例：嚥下障害・腸炎、嚥下障害、前立腺癌、パーキンソン病、単径ヘルニア、肩腱板断裂関節症各1例）、グループBで14.7%（5/34例：誤嚥性肺炎、肺炎・胃瘻造設術、肺炎、パーキンソン病、多臓器不全症候群各1例）に認められ、嚥下障害（グループA：2例）及び誤嚥性肺炎（グループB：1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

全投与期における有害事象の発現状況は表5のとおりであった。

表5 全投与期における有害事象の発現状況 (301 試験、安全性解析対象集団)

	全体		2回目		3回目	
	グループ A	グループ B	グループ A	グループ B	グループ A	グループ B
評価例数	58	34	48	25	48	21
すべての有害事象	46 (79.3)	30 (88.2)	22 (45.8)	12 (48.0)	28 (58.3)	11 (52.4)
死亡に至った有害事象	1 (1.7)	2 (5.9)	0	1 (4.0)	1 (2.1)	0
重篤な有害事象	11 (19.0)	10 (29.4)	4 (8.3)	3 (12.0)	2 (4.2)	3 (14.3)
治験中止に至った有害事象	2 (3.4)	7 (20.6)	0	2 (8.0)	0	0
主な有害事象 (いずれかのグループで3%以上に認められた有害事象)						
挫傷	8 (13.8)	4 (11.8)	3 (6.3)	2 (8.0)	3 (6.3)	1 (4.8)
COVID-19	7 (12.1)	6 (17.6)	1 (2.1)	1 (4.0)	3 (6.3)	4 (19.0)
発熱	6 (10.3)	3 (8.8)	2 (4.2)	0	1 (2.1)	1 (4.8)
口内乾燥	4 (6.9)	4 (11.8)	0	2 (8.0)	0	0
嚥下障害	4 (6.9)	4 (11.8)	0	1 (4.0)	0	0
転倒	4 (6.9)	1 (2.9)	1 (2.1)	0	3 (6.3)	1 (4.8)
皮膚擦過傷	4 (6.9)	0	2 (4.2)	0	1 (2.1)	0
パーキンソン病	3 (5.2)	2 (5.9)	0	1 (4.0)	1 (2.1)	0
口渇	3 (5.2)	2 (5.9)	1 (2.1)	0	2 (4.2)	0
足部白癬	3 (5.2)	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0
高血圧	2 (3.4)	2 (5.9)	1 (2.1)	1 (4.0)	1 (2.1)	2 (9.5)
体重減少	2 (3.4)	1 (2.9)	0	0	2 (4.2)	1 (4.8)
顔面骨骨折	2 (3.4)	1 (2.9)	0	0	2 (4.2)	0
上咽頭炎	2 (3.4)	1 (2.9)	0	0	2 (4.2)	0
末梢性浮腫	2 (3.4)	1 (2.9)	0	0	0	1 (4.8)
眼挫傷	2 (3.4)	0	2 (4.2)	0	0	0
上気道の炎症	2 (3.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0
熱中症	2 (3.4)	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)	0
落ち着きのなさ	2 (3.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
悪心	2 (3.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
肋骨骨折	2 (3.4)	0	1 (2.1)	0	0	0
白内障	2 (3.4)	0	0	0	2 (4.2)	0
肝機能異常	2 (3.4)	0	0	0	1 (2.1)	0
肺炎	1 (1.7)	2 (5.9)	0	0	1 (2.1)	0
口内炎	1 (1.7)	2 (5.9)	0	1 (4.0)	1 (2.1)	2 (9.5)
創傷	1 (1.7)	2 (5.9)	0	1 (4.0)	1 (2.1)	0
筋痙攣	1 (1.7)	1 (2.9)	1 (2.1)	1 (4.0)	0	0
咳嗽	1 (1.7)	1 (2.9)	0	1 (4.0)	1 (2.1)	0
湿疹	1 (1.7)	1 (2.9)	0	1 (4.0)	1 (2.1)	0
下痢	1 (1.7)	1 (2.9)	0	1 (4.0)	0	0
貧血	1 (1.7)	1 (2.9)	0	0	0	1 (4.8)
誤嚥性肺炎	0	5 (14.7)	0	1 (4.0)	0	1 (4.8)
低カリウム血症	0	3 (8.8)	0	0	0	1 (4.8)
過敏症	0	2 (5.9)	0	1 (4.0)	0	0
背部痛	0	2 (5.9)	0	1 (4.0)	0	0
尿路感染	0	2 (5.9)	0	0	0	0

発現例数 (%)

死亡はグループ A で1例 (突然死)、グループ B で2例 (心臓死、多臓器不全症候群) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はグループ A で19.0% (11/58例: 嚥下障害・腸炎、急性心不全・第二度房室ブロック、白内障、坐骨神経痛、嚥下障害、突然死、前立腺癌、パーキンソン病、単径ヘルニア、肩腱板断裂関節症、COVID-19各1例)、グループ B で29.4% (10/34例: 誤嚥性肺炎2例、ラクナ梗塞・十二指腸潰瘍・誤嚥性肺炎、肺炎・胃瘻造設術、肺炎、菌血症・気胸、心臓死、パーキンソン病、多臓器不全症候群、COVID-19各1例) に認められ、嚥下障害 (グループ A : 2例) 及び誤嚥性肺炎 (グループ B : 1例) を除き、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: MRZ60201_3090_1 試験<2014年4月11日~2016年11月9日>)

神経・筋疾患に関連する慢性流涎が認められる 20~80 歳の患者（目標被験者数 180 例、本剤 75 U 群：72 例、本剤 100 U 群：72 例、プラセボ群：36 例⁹⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、第Ⅲ相試験がドイツ及びポーランドで実施された。本試験は二重盲検期及び継続投与期から構成され、二重盲検期はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして、継続投与期は非盲検非対照デザインとしてそれぞれ実施された。二重盲検期を完了し、適格性基準¹⁰⁾を満たす患者は継続投与期に移行可能とされた。

主な選択基準は、スクリーニング 6 カ月以上前に発症したパーキンソン病又は非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）、脳卒中、若しくは外傷性脳損傷がスクリーニング時点で診断されていることに加えて、スクリーニング 3 カ月以上前から、DSFS の合計スコアが 6 以上、DSFS の重症度及び頻度のスコアが各 2 以上、及び mROMP drooling A) のスコアが 3 以上を満たす、パーキンソニズム、脳卒中又は外傷性脳損傷に関連する慢性流涎が認められる患者であり、スクリーニング時及びベースライン時に嚥下機能が一定以下の患者¹¹⁾、並びに複数回の誤嚥性肺炎の既往歴のある患者は除外することとされた。

用法・用量は、二重盲検期では本剤 75 U 群、本剤 100 U 群又はプラセボを耳下腺（本剤 75 U 群：左右各 22.5 U、本剤 100 U 群：左右各 30 U）及び顎下腺（本剤 75 U 群：左右各 15 U、本剤 100 U 群：左右各 20 U）に 1 回腺内投与することとされた。継続投与期では、二重盲検期で本剤群に割り付けられた被験者の用量は変更しないこととされ、プラセボ群に割り付けられた被験者は本剤 75 U 群又は本剤 100 U 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けすることとされ、本剤を耳下腺及び顎下腺に 14~18 週間の投与間隔で 3 回腺内投与することとされた。また、継続投与期の 2 回目及び 3 回目投与時には、前回投与により有害事象が発現した場合は投与量を 25%減量することが 1 回に限り可能とされた。

無作為化された 184 例（プラセボ群 36 例、本剤 75 U 群 74 例、本剤 100 U 群 74 例、以下同順）に治療薬が投与され、184 例全例が二重盲検期の安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 11 例（4 例、5 例、2 例）であり、主な中止理由は、被験者希望 8 例（3 例、4 例、1 例）、有害事象 3 例（1 例、1 例、1 例）等であった。また、継続投与期への移行例は 173 例（本剤 75 U 群 84 例、本剤 100 U 群 89 例、以下同順）であり、173 例全例が継続投与期の安全性解析対象集団とされた。継続投与期での中止例は 22 例（8 例、14 例）であり、主な中止理由は被験者希望 12 例（4 例、8 例）、有害事象 12 例（4 例、8 例）等であった。

⁹⁾ 本試験の目標症例数は、次の点及び長期安全性の評価の観点から考慮した結果、本剤 75 U 群及び本剤 100 U 群で各 72 例、プラセボ群で 36 例と設定された。

- 主要評価項目であるベースラインから投与 4 週後までの uSFR の変化量(平均値±標準偏差)について、本剤 100 U 群 -0.362 ± 0.341 、プラセボ群 -0.049 ± 0.322 、脱落率を 5%と仮定し、各群（本剤 75 U 群：本剤 100 U 群：プラセボ群）の割付け比を 2 : 2 : 1 とした場合、両側有意水準 5%で 95%の検出力を確保するためには、本剤投与群の被験者数は 46 例、プラセボ群は 23 例必要と推定され、合計被験者数は 115 例必要とされた。
- 主要評価項目である投与 4 週後の GICS スコア（平均値±標準偏差について、本剤群 2.100±1.103、プラセボ群 1.195±1.344、脱落率を 5%と仮定し、各群（本剤 75 U 群：本剤 100 U 群：プラセボ群）の割付け比を 2 : 2 : 1 とした場合、両側有意水準 5%で 95%の検出力を確保するためには、本剤投与群の被験者数は 20 例、プラセボ群は 10 例必要と推定され、合計被験者数は 50 例必要とされた。

¹⁰⁾ 主な適格性基準は以下のとおりである。

- 治療継続の必要性について、被験者と治験責任医師又は治験分担医師が合意している
- mROMP swallowing symptoms A) のスコアが 2 以下、かつ C) のスコアが 3 以下に該当する嚥下障害がない
- 治療薬との因果関係が「関連あり」と判断された中等度又は高度の注目すべき有害事象がない

¹¹⁾ mROMP の嚥下症状 (swallowing symptom) について、A) のスコアが 3 以上又は C) のスコアが 4 以上。

有効性について、主要評価項目は投与4週後のuSFRのベースラインからの変化量及び投与4週後の被験者の評価（被験者が回答できない場合は介護者、以下同様）によるGICS¹²⁾スコアのco-primary endpointsとされ、ある用量において2つの主要評価項目がいずれも検証された場合に当該用量の有効性は検証されたと解釈することとされていた。また検定の多重性を考慮するために、本剤100U群がプラセボ群に対して2つの主要評価項目で共に統計的に有意な差を示した場合に、本剤75U群とプラセボ群を検証することとされた。

投与4週後のuSFRのベースラインからの変化量及び投与4週後の被験者の評価によるGICSスコアはそれぞれ表6及び表7のとおりであり、いずれの指標においても本剤100U群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められ、本剤100U群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また本剤75U群ではいずれの指標においてもプラセボ群と比較して改善する傾向はみられたものの、本剤75U群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

表6 投与4週後のuSFRのベースラインからの変化量（3090試験、FAS）

投与群	uSFR		uSFR の変化量 ^{a),b)}	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)}	p値 ^{c)}
	ベースライン	投与4週後			
プラセボ群	0.38 ± 0.23 (36)	0.36 ± 0.19 (36)	-0.04 ± 0.03		
本剤100U群	0.40 ± 0.27 (74)	0.27 ± 0.18 (73)	-0.13 ± 0.02	-0.09 [-0.15, -0.03]	0.004
本剤75U群	0.42 ± 0.28 (74)	0.36 ± 0.25 (73)	-0.06 ± 0.02	-0.02 [-0.08, 0.04]	0.542

単位：g/min、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与群、慢性流涎の原因疾患、超音波検査の使用、国、性別、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、uSFRのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造をUnstructuredと仮定し自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRMに基づく。

b) 最小二乗平均値±標準誤差、c) 有意水準両側0.05

表7 投与4週後の被験者の評価によるGICSスコア（3090試験、FAS）

投与群	投与4週後のGICSスコア		プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)}	p値 ^{b)}
	平均値±標準偏差 (評価例数)	最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)}		
プラセボ群	0.47 ± 0.84 (36)	0.67 ± 0.19		
本剤100U群	1.04 ± 1.03 (73)	1.25 ± 0.14	0.58 [0.22, 0.94]	0.002
本剤75U群	0.84 ± 0.78 (73)	1.02 ± 0.15	0.35 [-0.01, 0.71]	0.055

a) 最小二乗平均値。投与群、慢性流涎の原因疾患、超音波検査の使用、国、性別、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、DSFSのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造をUnstructuredと仮定し自由度をKenward-Rogerの方法で調整したMMRMに基づく。

b) 有意水準両側0.05

安全性について、二重盲検期（単回投与時、1回目投与から16±2週後まで）における有害事象の発現状況は表8のとおりであった。

¹²⁾ 本剤投与後の状態の変化（唾液過多による皮膚のただれの範囲の変化、唾液を拭き取る頻度の変化、食べ物の食べにくさ/飲み物の飲みにくさ/話しにくさの変化、服、本、電子機器などに唾液が付着する量や頻度の変化、他の人との付き合い方の変化など）に対する全般的な印象について、被験者本人又は介護者が7段階のリッカート尺度[-3（すごく大幅に悪くなった）、-2（大幅に悪くなった）、-1（少し悪くなった）、0（変わらなかった）、+1（少し良くなった）、+2（大幅に良くなった）、+3（すごく大幅に良くなった）]を用いて評価するとされた。

表 8 二重盲検期における有害事象の発現状況 (3090 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群		プラセボ群
	100 U 群	75 U 群	
評価例数	74	74	36
すべての有害事象	35 (47.3)	32 (43.2)	16 (44.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	9 (12.2)	7 (9.5)	3 (8.3)
治験中止に至った有害事象	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (2.8)
主な有害事象 (いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象)			
抜歯	4 (5.4)	0	0
口内乾燥	3 (4.1)	4 (5.4)	0
高血圧	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (2.8)
下痢	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (2.8)
転倒	2 (2.7)	6 (8.1)	1 (2.8)
挫傷	0	4 (5.4)	0
尿路感染	0	3 (4.1)	0
嚥下障害	0	3 (4.1)	0

発現例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 9 二重盲検期における重篤な有害事象の発現状況 (3090 試験、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
本剤 100 U 群	12.2% (9/74 例)	すくみ現象、胃腸管閉塞、皮膚潰瘍・下痢、腰椎骨折・リハビリテーション療法、胸痛、医療機器バッテリー交換、転倒発作、パーキンソン病、医療機器変更各 1 例
本剤 75 U 群	9.5% (7/74 例)	認知症、肺炎、転倒・全身健康状態悪化・幻覚、大腿骨骨折、血管造影・ステント留置、肺塞栓症・下気道の炎症・喘息・心房細動・薬物性肝障害、びらん性胃炎・亜イレウス・パーキンソン病各 1 例
プラセボ群	8.3% (3/36 例)	医療機器閉塞・水腎症・膿尿、回転性めまい・起立性低血圧、心不全各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数／評価例数）、内訳：発現例数

全投与期における本剤投与時の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。

表 10 全投与期における有害事象の発現状況 (3090 試験、安全性解析対象集団)

	全体		1 回目		2 回目		3 回目		4 回目	
	100 U 群	75 U 群								
評価例数	91	89	91	89	88	84	83	79	63	63
すべての有害事象	60 (65.9)	56 (62.9)	42 (46.2)	35 (39.3)	33 (37.5)	33 (39.3)	32 (38.6)	25 (31.6)	23 (36.5)	27 (42.9)
死亡に至った有害事象	2 (2.2)	3 (3.4)	0	0	0	0	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.6)	1 (1.6)
重篤な有害事象	19 (20.9)	21 (23.6)	10 (11.0)	8 (9.0)	5 (5.7)	9 (10.7)	8 (9.6)	7 (8.9)	4 (6.3)	3 (4.8)
治験中止に至った有害事象	9 (9.9)	6 (6.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (4.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.6)	1 (1.6)
主な有害事象 (いずれかの群で3%以上に認められた有害事象)										
口内乾燥	12 (13.2)	6 (6.7)	3 (3.3)	4 (4.5)	5 (5.7)	2 (2.4)	4 (4.8)	0	2 (3.2)	2 (3.2)
上咽頭炎	8 (8.8)	3 (3.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	4 (4.8)	0	1 (1.6)	0
抜歯	6 (6.6)	3 (3.4)	4 (4.4)	0	2 (2.3)	2 (2.4)	0	0	3 (4.8)	1 (1.6)
転倒	5 (5.5)	9 (10.1)	2 (2.2)	6 (6.7)	2 (2.3)	4 (4.8)	3 (3.6)	1 (1.3)	0	2 (3.2)
高血圧	5 (5.5)	6 (6.7)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (1.6)
気管支炎	5 (5.5)	4 (4.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)
パーキンソン病	4 (4.4)	8 (9.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	5 (6.0)	2 (2.4)	3 (3.8)	0	1 (1.6)
嚥下障害	4 (4.4)	7 (7.9)	0	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	1 (1.6)
末梢性浮腫	4 (4.4)	0	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0	0	0	0	0
下痢	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.3)	0	0
体重減少	3 (3.3)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	2 (2.3)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
アミラーゼ増加	3 (3.3)	2 (2.2)	0	0	0	1 (1.2)	3 (3.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
背部痛	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.6)
全身健康状態悪化	3 (3.3)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	2 (2.4)	0	1 (1.6)	0
血中ブドウ糖増加	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	2 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.3)	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0
アフタ性潰瘍	3 (3.3)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.6)	0
運動障害	3 (3.3)	0	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0
幻覚	2 (2.2)	5 (5.6)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
うつ病	2 (2.2)	4 (4.5)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (2.5)	0	1 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)
上腹部痛	2 (2.2)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (3.2)	0
尿路感染	1 (1.1)	8 (9.0)	0	3 (3.4)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.8)	0	1 (1.6)
挫傷	1 (1.1)	6 (6.7)	0	4 (4.5)	0	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	0
血中尿素増加	1 (1.1)	4 (4.5)	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	2 (2.5)	0	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	4 (4.5)	0	0	1 (1.1)	0	0	2 (2.5)	0	2 (3.2)
認知症	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	1 (1.6)
ビタミン D 欠乏	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	3 (3.6)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.1)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.2)
上気道感染	0	7 (7.9)	0	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	2 (2.5)	0	1 (1.6)
会話障害	0	4 (4.5)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)
変形性関節症	0	3 (3.4)	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	3 (3.4)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	0

発現例数 (%)

1 回目にプラセボが投与された被験者 (二重盲検期でプラセボ群) は、その被験者における最初の本剤投与を、反復投与 1 回目と定義した。

死亡は本剤 75 U 群で 3 例 (尿路感染、凝血異常・腸の軸捻転、心肺停止)、本剤 100 U 群で 2 例 (意識変容状態・精神運動亢進・妄想・ドーパミン調節障害症候群、肺塞栓症) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、会話障害 (本剤 75 U 群 1 例) 及び嚥下障害 (本剤 100 U 群 1 例) を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 11 全投与期における本剤投与時の重篤な有害事象の発現状況 (3090 試験、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
本剤 100 U 群	20.9% (19/91 例)	パーキンソン病・徐脈・心臓ペースメーカー挿入・胃食道逆流性疾患・誤嚥性肺炎、無動・医療機器バッテリー交換・転倒・尿道狭窄、すくみ現象、胃腸管閉塞、医療機器バッテリー交換・運動障害、腎結石除去、精神運動亢進・妄想・ドーパミン調節障害症候群・妄想・意識変容状態、肺塞栓症、皮膚裂傷・胸部損傷・頭蓋脳損傷、転倒発作・疼痛・頭部損傷・肋骨骨折・皮膚擦過傷、パーキンソン病、うつ病・自殺念慮、回転性めまい、皮膚潰瘍・下痢、パーキンソン病・嚥下障害、医療機器変更・蜂巣炎・末梢動脈閉塞性疾患・皮膚潰瘍・血管形成、腰椎骨折・リハビリテーション療法、尿管拡張術・尿浸潤・水腎症・尿道狭窄・尿管ステント挿入・腎摘除・出血性胃潰瘍、胸痛各 1 例
本剤 75 U 群	23.6% (21/89 例)	パーキンソン病 2 例、びらん性胃炎・亜イレウス・パーキンソン病・大動脈弁狭窄・失寸前の状態・回転性めまい・高血圧クリーゼ・悪心、肺炎、股関節部骨折・クロストリジウム・デオフィシル感染、心不全、認知症、転倒・全身健康状態悪化・幻覚、大腿骨骨折、誤嚥性肺炎・食道食物嵌入・パーキンソン病、尿路感染、肋骨骨折・パーキンソン病、脳血管発作・会話障害、凝血異常・腸の軸捻転・吐糞症・開腹、パーキンソン病・全身性強直性間代性発作、起立不耐性・脊柱損傷、心肺停止、尿路感染・発熱・急性副鼻腔炎、巨大結腸・腸の軸捻転・虫垂切除・開腹・腸痙攣増設・背部痛・巨細胞歯肉腫、血管造影・ステント留置、喘息・肺塞栓症・下気道の炎症・心房細動・薬物性肝障害各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数／評価例数）、内訳：発現例数

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性の評価方針について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験の試験計画について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（301 試験）を非盲検非対照試験として実施したことの妥当性について、以下のように説明した。

欧州において実施された、神経・筋疾患に関連する慢性流涎患者を対象としてプラセボに対する本剤 100 U の有効性が検証された 3090 試験成績に基づき、米国では 2018 年に、欧州では 2019 年に、慢性流涎に対する本剤の唾液腺内投与が承認されている。また、神経・筋疾患による流涎に対するボツリヌス毒素製剤の使用は、米国神経学会及び National Institute for Health and Care Excellence ガイドラインでの推奨に加えて（Neurology 2008; 70: 1707-14、<https://www.nice.org.uk/guidance/ta605>（最終確認日：2025 年 4 月 2 日））、有効性に関する複数の報告がある（Neurol Sci 2015; 36: 275-9、Front Neurol 2020; 11: 513）。本邦においても、日本神経治療学会作成のボツリヌス毒素製剤に関する利用指針において、パーキンソン病、脳性麻痺、ALS 等による流涎に対して、ボツリヌス毒素製剤の唾液腺内投与が推奨されている（神経治療 2013; 30: 473-94）。

このように国内外において神経・筋疾患に伴う慢性の流涎に対してボツリヌス毒素製剤の臨床使用が推奨されていることに加えて、本試験の選択基準を満たす、一定以上の重症度の流涎を有する患者は本邦で約 3 万人未満と推定されること、慢性流涎患者では日常生活動作が保たれていないことが多いため、uSFR の測定が可能な患者はより限られると想定されること等を踏まえると、301 試験の実施にあたって、プラセボを含めた適切な対照群を設定した二重盲検試験を国内で実施して本剤の有効性を検証することは実施可能性の観点から困難と考えた。

本剤による唾液分泌抑制の作用機序や、既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮患者を対象として実施済みの臨床試験において本剤の有効性及び安全性に民族差は認められていないこと等を踏まえると、慢性流涎患者に対する本剤の投与においても、内因性民族的要因による影響は受けにくいと想定された。また、国又は地域により慢性流涎に対して承認されている医薬品は一部異なるものの、神経・筋疾患による慢性流涎に対する治療体系に国内外で大きな違いはない（神経治療 2013; 30: 473-94、Neurology 2008; 70: 1707-14 等）。

以上を踏まえ、301 試験は非盲検非対照試験として計画し、事前に規定した有効性に関する閾値に基づく検討や、プラセボ対照試験である 3090 試験成績等を踏まえて、日本人慢性流涎患者に対する本剤の

有効性及び安全性を評価することとした。

また申請者は、301 試験における有効性評価の計画について、以下のように説明した。

301 試験では、3090 試験の結果と比較するため、3090 試験と同じくパーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象とし、主要評価項目として、本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量を設定したグループ A と、実臨床で本剤の使用が想定される神経・筋疾患を有する流涎患者（脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー等）も参加可能なグループ B を設定することとした。グループ B の患者では uSFR の測定及び頻回の検査が困難であるため、安全性評価を主目的とし、有効性については、GICS 及び DSFS を用いて副次的に評価することとした。

有効性評価の閾値について、3090 試験の二重盲検期における、プラセボ群の uSFR のベースラインから投与 4 週間までの変化量の最小二乗平均値が -0.04 g/min であったことから、301 試験のグループ A では、有効性評価の閾値を -0.04 g/min と設定し、本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の 95%CI の上限が、閾値である -0.04 g/min を下回ったときに有効と判定することとした。

機構は、301 試験の主要評価項目である、本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の閾値を、3090 試験のプラセボ群における uSFR 変化量の 95%CI の下限である -0.08 g/min と設定せず、変化量の最小二乗平均値である -0.04 g/min と設定したことの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦において、3090 試験と同様の組入れ基準を満たす慢性流涎患者数は限られることに加えて、主要評価項目である uSFR は日常診療では測定されていないことから、本邦で治験実施可能な医療機関が限られる。

3090 試験の成績から、301 試験のグループ A における本剤投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の期待値（平均値±標準偏差）を $-0.13 \pm 0.21 \text{ g/min}$ と仮定し、閾値を -0.08 g/min 、有意水準を片側 2.5%、検出力を 80%とした場合、算出された目標被験者数は 141 例であり、本邦での臨床試験の実施可能性を調査した結果、実施は困難と判断した。

なお、3090 試験の二重盲検期における、投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量が -0.04 g/min を下回った（閾値よりも減少した）患者（プラセボ群：16 例、本剤 100 U 群：46 例）において、GICS スコア（平均値±標準偏差）は本剤 100U 群で 1.13 ± 1.07 、プラセボ群で 0.44 ± 0.89 、群間差の点推定値 [95%CI] は $0.69 [0.10, 1.29]$ であり、95%CI の下限値は 0 を上回ったこと、GICS スコアが 1 以上改善した割合は、プラセボ群と比較して本剤 100 U 群で高かったこと [プラセボ群：50.0% (8/16 例)、本剤 100 U 群：73.9% (34/46 例)]、DSFS 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 100 U 群で -1.80 ± 1.64 、プラセボ群で -0.56 ± 0.89 、群間差の点推定値 [95%CI] は $-1.24 [-2.11, -0.38]$ であり、95%CI の上限値が 0 を下回ったことを踏まえると、uSFR の 0.04 g/min の減少には臨床的意義があると考えられた。

機構は、以下のように考える。

日本人慢性流涎患者に対する本剤唾液腺内投与時の有効性及び安全性を検討するにあたり、本来であれば 301 試験はプラセボ対照試験として計画・実施することが望ましかったが、本邦における患者数が限られていることや、既に国内外において本剤の唾液腺内投与が推奨されている等による実施可能性の

観点に関する申請者の説明等を踏まえると、301 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得なかったと考える。したがって、301 試験成績に加えて 3090 試験成績も踏まえ、日本人の慢性流涎患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する方針としたことは理解可能である。

また、301 試験グループ A について、3090 試験と同じくパーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中又は外傷性脳損傷が原因と推定される慢性流涎患者を対象とし、主要評価項目をベースラインから本剤単回投与 4 週間までの uSFR 変化量と設定したこと、301 試験グループ B について、他の神経・筋疾患による慢性流涎患者も組み入れた上で本剤投与時の安全性及び有効性を評価する計画としたこと、グループ B では uSFR 測定が困難であることから有効性評価項目として GICS 及び DSFS を設定したことは妥当であったと判断する。

301 試験における uSFR のベースラインからの変化量に係る有効性評価の閾値について、申請者は試験の実施可能性の観点から、3090 試験のプラセボ群の uSFR のベースラインからの変化量の点推定値に基づき -0.04 g/min と設定した旨を説明している。機構は、uSFR のベースラインからの変化量に関する閾値設定について、本来であれば 3090 試験のプラセボ群における uSFR のベースラインからの変化量の 95%CI の下限である -0.08 g/min と設定することが望ましかったと考える。しかしながら、3090 試験で uSFR のベースラインからの変化量として 0.04 g/min 以上の減少が認められた集団において、GICS 及び DSFS はプラセボ群と比べて本剤 100 U 群で改善傾向にあり、uSFR のベースラインからの変化量として 0.04 g/min 以上の減少に臨床的意義があるとの説明について一定の理解は可能である。したがって、301 試験グループ A における有効性の評価基準として、実施可能性も考慮した上で、uSFR のベースラインからの変化量の閾値を -0.04 g/min と設定したことは許容可能である。ただし、uSFR に関するプラセボ反応性は uSFR のベースライン値の影響を受ける可能性があること（JAMA Neurol. 2020; 77:461-9、Mov Disord 2012; 27: 219-26）も踏まえると、301 試験のグループ A における有効性の評価については、当該閾値に基づく評価だけではなく、副次評価項目の結果等も併せて本剤の有効性を総合的に検討する必要があると考えるため、本剤の有効性については 7.R.2 で引き続き議論する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 慢性流涎に対する本剤の有効性について

申請者は、慢性流涎に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。

3090 試験の co-primary endpoint として、1 分間あたりの唾液分泌量 (g) であり、唾液分泌量の変化を客観的かつ定量的に評価可能な uSFR、及び被験者又は介護者の全般的な印象を評価可能な GICS を評価し、301 試験グループ A の主要評価項目として uSFR を評価した。

その結果、3090 試験において、co-primary endpoint である投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び投与 4 週後の被験者の評価による GICS スコアについて、本剤 100 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 6 及び表 7）。また、301 試験グループ A において、主要評価項目である本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の 95%CI の上限は事前に設定された閾値（ -0.04 g/min）を下回り、本剤の有効性が検証された（表 3）。

uSFR 及び GICS に加え、流涎の重症度及び頻度の指標である DSFS の 3090 試験及び 301 試験における各結果は、以下の①～③のとおりであった。

① uSFR について

3090 試験及び 301 試験グループ A における、本剤単回投与後 16 週までの uSFR のベースラインからの変化量の経時的推移は表 12 及び表 13 のとおりであり、いずれの試験においても本剤投与時の uSFR の減少は投与 16 週後まで持続した。また、3090 試験における本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量について、本剤 75 U 群とプラセボ群の間には統計学的な有意差は認められなかったものの (7.2 参照)、本剤 75 U 群及び 100 U 群はいずれの時点においてもプラセボを上回る改善傾向が示され、その効果は投与 16 週後まで持続した。

表 12 uSFR の各評価時点における値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量 (単回投与) (MMRM) (3090 試験、FAS)

	3090 試験					
	プラセボ群		本剤 100 U 群		本剤 75 U 群	
	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}
ベースライン	0.38 ± 0.23 (36) 0.36 (0.06, 1.12)	—	0.40 ± 0.27 (74) 0.32 (0.06, 1.50)	—	0.42 ± 0.28 (74) 0.37 (0.05, 1.64)	—
投与 4 週後	0.36 ± 0.19 (36) 0.36 (0.02, 0.79)	-0.04 ± 0.03 (36) [-0.08, 0.01]	0.27 ± 0.18 (73) 0.26 (0.01, 0.76)	-0.13 ± 0.02 (73) [-0.16, -0.09]	0.36 ± 0.25 (73) 0.27 (0.06, 1.04)	-0.06 ± 0.02 (73) [-0.09, -0.02]
投与 8 週後	0.39 ± 0.21 (35) 0.36 (0.05, 0.97)	-0.01 ± 0.02 (35) [-0.06, 0.04]	0.27 ± 0.20 (72) 0.23 (0.02, 0.93)	-0.13 ± 0.02 (72) [-0.17, -0.10]	0.33 ± 0.24 (72) 0.28 (0.03, 1.23)	-0.08 ± 0.02 (72) [-0.12, -0.05]
投与 12 週後	0.37 ± 0.20 (35) 0.35 (0.02, 0.75)	-0.02 ± 0.03 (35) [-0.07, 0.03]	0.29 ± 0.19 (72) 0.23(0.05, 0.99)	-0.12 ± 0.02 (72) [-0.15, -0.08]	0.32 ± 0.23 (70) 0.27 (0.07, 1.23)	-0.10 ± 0.02 (70) [-0.13, -0.07]
投与 16 週後	0.39 ± 0.22 (34) 0.36 (0.02, 1.08)	-0.01 ± 0.03 (34) [-0.06, 0.05]	0.29 ± 0.18 (72) 0.25 (0.07, 0.87)	-0.11 ± 0.02 (72) [-0.15, -0.08]	0.37 ± 0.25 (68) 0.31 (0.07, 1.19)	-0.06 ± 0.02 (68) [-0.09, -0.02]

単位: g/min

a) 上段: 平均値±標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値、最大値)

b) ベースラインからの変化量、上段: 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、下段: 95%CI

投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、uSFR のベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

表 13 uSFR の各評価時点における値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量 (単回投与) (MMRM) (301 試験グループ A、FAS)

	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}
ベースライン	0.21 ± 0.19 (57) 0.15 (0.03, 0.98)	—
投与 4 週後	0.14 ± 0.15 (56) 0.10 (0.01, 0.84)	-0.08 ± 0.01 (56) [-0.10, -0.06]
投与 8 週後	0.15 ± 0.15 (55) 0.08 (0.01, 0.77)	-0.07 ± 0.01 (55) [-0.09, -0.05]
投与 12 週後	0.16 ± 0.18 (55) 0.12 (0.01, 1.00)	-0.06 ± 0.01 (55) [-0.08, -0.03]
投与 16 週後	0.15 ± 0.14 (54) 0.12 (0.01, 0.65)	-0.07 ± 0.01 (54) [-0.09, -0.04]

単位: g/min

a) 上段: 平均値±標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値、最大値)

b) ベースラインからの変化量、上段: 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、下段: 95%CI
評価時点を固定効果、uSFR のベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

3090 試験及び 301 試験グループ A における、本剤反復投与後の uSFR のベースラインからの変化量は表 14 及び表 15 のとおりであった。3090 試験における本剤 75 U 群と本剤 100 U 群の変化量に明らかな差は認められなかった。また、301 試験及び 3090 試験において、本剤の反復投与時に明らかな効果の減弱傾向は認められず、いずれの用量においても本剤反復投与時の効果の持続傾向が認められた。

表 14 uSFR の各評価時点の値及び各評価時点までの変化量の推移（反復投与）（OC）（3090 試験、301 試験、FAS）

評価時点	2 回目投与		3 回目投与		4 回目投与	
	各評価時点における値	ベースラインからの変化量	各評価時点における値	ベースラインからの変化量	各評価時点における値	ベースラインからの変化量
3090 試験 本剤 100 U 群						
ベースライン ^{a)}	0.38 ± 0.25 (89)	—	0.38 ± 0.25 (89)	—	0.38 ± 0.25 (89)	—
投与 4 週後	0.24 ± 0.20 (88)	-0.14 ± 0.27 (88)	0.22 ± 0.16 (84)	-0.17 ± 0.25 (84)	0.18 ± 0.11 (77)	-0.20 ± 0.22 (77)
投与 16 週後	0.24 ± 0.17 (85)	-0.14 ± 0.24 (85)	0.23 ± 0.16 (81)	-0.17 ± 0.23 (81)	0.22 ± 0.17 (74)	-0.16 ± 0.22 (74)
3090 試験 本剤 75 U 群						
ベースライン ^{a)}	0.43 ± 0.28 (84)	—	0.43 ± 0.28 (84)	—	0.43 ± 0.28 (84)	—
投与 4 週後	0.28 ± 0.21 (83)	-0.16 ± 0.19 (83)	0.24 ± 0.17 (78)	-0.19 ± 0.22 (78)	0.23 ± 0.20 (78)	-0.21 ± 0.20 (78)
投与 16 週後	0.31 ± 0.22 (79)	-0.13 ± 0.22 (79)	0.28 ± 0.24 (79)	-0.16 ± 0.20 (79)	0.25 ± 0.23 (76)	-0.18 ± 0.23 (76)
301 試験 グループ A						
ベースライン ^{a)}	0.21 ± 0.19 (57)	—	0.21 ± 0.19 (57)	—		
投与 4 週後	0.12 ± 0.13 (48)	-0.10 ± 0.13 (48)	0.10 ± 0.10 (48)	-0.12 ± 0.14 (48)		
投与 16 週後	0.12 ± 0.14 (48)	-0.09 ± 0.15 (48)	0.12 ± 0.16 (46)	-0.10 ± 0.13 (46)		

単位：g/min、平均値±標準偏差（評価例数）

3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（二重盲検期でプラセボ群）も含まれる。

a) 初回投与開始時の値

表 15 uSFR の各評価時点の値及び各評価時点までの変化量の推移（反復投与）（OC）（3090 試験、301 試験、FAS）

評価時点	各投与開始時（2～4 回目投与时）からの変化量 ^{a)}		
	2 回目投与	3 回目投与	4 回目投与
3090 試験 本剤 100 U 群 ^{b)}			
ベースライン	0.30 ± 0.18 (89)	0.24 ± 0.17 (85)	0.23 ± 0.16 (81)
投与 4 週後	-0.06 ± 0.19 (88)	-0.03 ± 0.13 (84)	-0.05 ± 0.12 (77)
投与 16 週後	-0.06 ± 0.14 (85)	-0.02 ± 0.14 (81)	-0.01 ± 0.13 (74)
3090 試験 本剤 75 U 群 ^{b)}			
ベースライン	0.38 ± 0.25 (83)	0.31 ± 0.22 (79)	0.28 ± 0.24 (79)
投与 4 週後	-0.10 ± 0.16 (83)	-0.06 ± 0.18 (77)	-0.06 ± 0.14 (78)
投与 16 週後	-0.08 ± 0.19 (79)	-0.03 ± 0.18 (78)	-0.03 ± 0.13 (76)
301 試験 グループ A			
ベースライン	0.15 ± 0.14 (54)	0.12 ± 0.14 (48)	
投与 4 週後	-0.03 ± 0.07 (48)	-0.02 ± 0.09 (48)	
投与 16 週後	-0.03 ± 0.08 (48)	-0.01 ± 0.13 (46)	

単位：g/min、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 直近の投与の 16 週検査時をベースラインとしたときの変化量

b) 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（二重盲検期でプラセボ群）も含まれる。

② GICS について

3090 試験及び 301 試験における、本剤単回投与後の被験者評価による GICS スコアの結果は表 16 のとおりであった。3090 試験において、本剤 75 U 群とプラセボ群との間には統計学的な有意差は認められなかったものの（7.2 参照）、本剤 75 U 群及び 100 U 群は投与 16 週後までいずれの評価時点においてもプラセボを上回る改善傾向が示された。301 試験における被験者評価による GICS スコアは、グループ A 及びグループ B で明らかな違いは認められず、投与 16 週後まで改善傾向が維持された。

3090 試験及び 301 試験における、本剤単回投与後の被験者評価による GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合は表 17 のとおりであった。3090 試験の本剤 100 U 群、並びに 301 試験のグループ A 及びグループ B において、GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合に明らかな違いは認められず、その効果は概ね投与 16 週後まで維持される傾向が認められた。3090 試験の本剤 75 U では本剤 100 U と比較して GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合は低い傾向であったものの、いずれの用量においても投与 16 週後まで全ての評価時点でプラセボ群を上回る傾向は認められ、主観評価による改善について本剤 75 U 群においても一定の有効性が示された。

表 16 被験者の評価による GICS スコアの各評価時点における値 (単回投与) (MMRM) (3090 試験、301 試験、FAS)

	3090 試験 ^{a)}			301 試験 ^{b)}	
	プラセボ群	本剤 100 U 群	本剤 75 U 群	グループ A	グループ B
投与 4 週後	0.48 ± 0.150 (36) [0.19, 0.78]	1.04 ± 0.105 (73) [0.83, 1.24]	0.83 ± 0.105 (73) [0.62, 1.04]	0.52 ± 0.160 (56) [0.20, 0.84]	0.82 ± 0.145 (32) [0.53, 1.12]
投与 8 週後	0.28 ± 0.156 (35) [-0.03, 0.58]	1.09 ± 0.109 (72) [0.88, 1.31]	0.88 ± 0.109 (72) [0.67, 1.10]	0.31 ± 0.163 (55) [-0.02, 0.63]	0.75 ± 0.185 (33) [0.38, 1.13]
投与 12 週後	0.37 ± 0.165 (36) [0.04, 0.69]	1.00 ± 0.116 (72) [0.77, 1.22]	0.79 ± 0.118 (70) [0.56, 1.02]	0.60 ± 0.131 (55) [0.34, 0.86]	0.46 ± 0.199 (33) [0.05, 0.86]
投与 16 週後	0.22 ± 0.167 (35) [-0.11, 0.55]	0.72 ± 0.117 (72) [0.49, 0.95]	0.34 ± 0.120 (68) [0.11, 0.58]	0.54 ± 0.142 (54) [0.25, 0.82]	0.66 ± 0.191 (30) [0.26, 1.05]

上段：最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、下段：95%CI

- a) 投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。
 b) 評価時点を固定効果、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

表 17 被験者の評価による GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合 (単回投与) (OC) (3090 試験、301 試験、FAS)

	3090 試験			301 試験	
	プラセボ群	本剤 100 U 群	本剤 75 U 群	グループ A	グループ B
投与 4 週後	16/36 (44.4)	53/73 (72.6)	47/73 (64.4)	31/56 (55.4)	24/32 (75.0)
投与 8 週後	10/35 (28.6)	55/72 (76.4)	49/72 (68.1)	28/55 (50.9)	23/33 (69.7)
投与 12 週後	14/36 (38.9)	51/72 (70.8)	41/70 (58.6)	35/55 (63.6)	17/33 (51.5)
投与 16 週後	14/35 (40.0)	43/72 (59.7)	28/68 (41.2)	31/54 (57.4)	17/30 (56.7)

GICS スコアが 1 以上改善した被験者数/評価例数 (%)

3090 試験及び 301 試験における、本剤反復投与後の GICS スコアの推移は表 18 のとおりであった。3090 試験においては、本剤 75 U と本剤 100 U で明らかな違いは認められず、GICS スコアの改善は投与 16 週後まで維持される傾向が認められた。301 試験における GICS スコアの改善について、グループ A 及びグループ B で明らかな違いは認められず、投与 16 週後まで改善傾向が維持された。

また、3090 試験及び 301 試験における、本剤反復投与後の GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合は表 19 のとおりであった。3090 試験の本剤 75 U 群及び 100 U 群、並びに 301 試験グループ A 及びグループ B において、GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合に明らかな差は認められず、いずれの用量においても本剤反復投与時の効果の持続傾向が認められた。

表 18 被験者の評価による GICS スコアの各評価時点の値の推移 (反復投与) (OC) (3090 試験及び 301 試験、FAS)

評価時点	2 回目投与	3 回目投与	4 回目投与
3090 試験 本剤 100 U 群			
投与 4 週後	1.18 ± 1.16 (88)	1.13 ± 1.34 (84)	1.40 ± 1.14 (77)
投与 16 週後	0.62 ± 1.41 (85)	0.86 ± 1.36 (81)	1.36 ± 1.14 (74)
3090 試験 本剤 75 U 群			
投与 4 週後	1.36 ± 0.98 (83)	1.45 ± 1.24 (78)	1.35 ± 1.18 (78)
投与 16 週後	0.85 ± 1.20 (79)	1.05 ± 1.13 (79)	1.32 ± 1.15 (76)
301 試験 グループ A			
投与 4 週後	0.60 ± 0.96 (48)	0.44 ± 1.07 (48)	
投与 16 週後	0.52 ± 0.99 (48)	0.50 ± 1.03 (46)	
301 試験 グループ B			
投与 4 週後	0.71 ± 1.00 (24)	0.76 ± 1.04 (21)	
投与 16 週後	0.73 ± 0.88 (22)	0.63 ± 1.07 (19)	

平均値±標準偏差 (評価例数)

3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者 (二重盲検期でプラセボ群) も含まれる。

表 19 被験者の評価による GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合（反復投与）（OC）（3090 試験及び 301 試験、FAS）

試験	治療群	評価時点	2 回目投与	3 回目投与	4 回目投与
3090 試験	本剤 100 U 群	投与 4 週後	72/88 (81.8)	61/84 (72.6)	60/77 (77.9)
		投与 16 週後	52/85 (61.2)	51/81 (63.0)	55/74 (74.3)
	本剤 75 U 群	投与 4 週後	69/83 (83.1)	65/78 (83.3)	63/78 (80.8)
		投与 16 週後	52/79 (65.8)	58/79 (73.4)	60/76 (78.9)
301 試験	グループ A	投与 4 週後	30/48 (62.5)	25/48 (52.1)	
		投与 16 週後	26/48 (54.2)	23/46 (50.0)	
	グループ B	投与 4 週後	13/24 (54.2)	12/21 (57.1)	
		投与 16 週後	15/22 (68.2)	10/19 (52.6)	

GICS スコアが 1 以上改善した被験者数/評価例数 (%)

a) 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（二重盲検期でプラセボ群）も含まれる。

③ DSFS 合計スコアについて

3090 試験、並びに 301 試験のグループ A 及びグループ B における、本剤単回投与後の DSFS 合計スコア（重症度尺度と頻度尺度の合計スコア）の推移は表 20 及び表 21 のとおりであった。DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量は、3090 試験の本剤 100 U 群及び 75 U 群ではいずれの評価時点でもプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。301 試験のグループ A 及びグループ B の変化量は大きな違いは認められず、3090 試験の本剤 100 U 群及び 75U 群と同程度であった。

表 20 DSFS の合計スコアの各評価時点における値及びベースラインから各評価時点までの変化量（単回投与）（MMRM）（3090 試験、FAS）

評価時点	3090 試験					
	プラセボ群		本剤 100 U 群		本剤 75 U 群	
	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}
ベースライン	6.97 ± 1.06 (36) 7 (6, 9)	—	6.78 ± 0.90 (74) 7 (5, 9)	—	6.88 ± 0.91 (74) 7 (6, 9)	—
投与 4 週後	6.44 ± 1.40 (36) 6 (4, 9)	-0.49 ± 0.22 (36) [-0.93, -0.05]	5.21 ± 1.50 (73) 5 (2, 8)	-1.59 ± 0.16 (73) [-1.90, 1.28]	5.49 ± 1.43 (73) 5 (2, 8)	-1.36 ± 0.16 (73) [-1.67, -1.05]
投与 8 週後	6.29 ± 1.67 (35) 6 (3, 9)	-0.67 ± 0.24 (35) [-1.13, -0.21]	4.86 ± 1.52 (72) 5 (2, 9)	-1.90 ± 0.16 (72) [-2.22, -1.57]	5.25 ± 1.56 (72) 5 (2, 9)	-1.59 ± 0.16 (72) [-1.91, -1.27]
投与 12 週後	5.94 ± 1.49 (36) 6 (4, 9)	-0.99 ± 0.24 (36) [-1.46, -0.52]	5.22 ± 1.56 (72) 5 (2, 9)	-1.55 ± 0.17 (72) [-1.88, -1.22]	5.07 ± 1.48 (70) 5 (2, 8)	-1.75 ± 0.17 (70) [-2.08, -1.42]
投与 16 週後	6.23 ± 1.35 (35) 6 (4, 9)	-0.74 ± 0.22 (35) [-1.18, -0.30]	5.67 ± 1.56 (72) 6 (2, 9)	-1.11 ± 0.16 (72) [-1.42, -0.81]	5.78 ± 1.46 (68) 6 (2, 9)	-1.07 ± 0.16 (68) [-1.38, -0.75]

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値、最大値）

b) ベースラインからの変化量、上段：最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）、下段：95%CI

投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用を固定効果、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

表 21 DSFS の合計スコアの各評価時点における値及びベースラインから各評価時点までの変化量（単回投与）（MMRM）（301 試験、FAS）

評価時点	301 試験			
	グループ A		グループ B	
	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	各評価時点における値 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}
ベースライン	7.51 ± 0.89 (57) 7 (6, 9)	—	7.62 ± 1.02 (34) 8 (6, 9)	—
投与 4 週後	6.41 ± 1.86 (56) 7 (2, 9)	-1.10 ± 0.22 (56) [-1.54, -0.67]	5.82 ± 1.91 (33) 6 (2, 9)	-1.75 ± 0.34 (33) [-2.44, -1.07]
投与 8 週後	6.07 ± 1.97 (55) 6 (2, 9)	-1.40 ± 0.22 (55) [-1.83, -0.97]		
投与 12 週後	6.05 ± 1.83 (55) 6 (2, 9)	-1.42 ± 0.21 (55) [-1.84, -1.01]		
投与 16 週後	6.17 ± 1.80 (54) 6 (2, 9)	-1.32 ± 0.21 (54) [-1.75, -0.89]	6.03 ± 2.16 (30) 6 (2, 9)	-1.56 ± 0.39 (30) [-2.35, -0.77]

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値、最大値）

b) ベースラインからの変化量、上段：最小二乗平均値±標準偏差（評価例数）、下段：95%CI
評価時点を固定効果、DSFS 合計スコアのベースライン値を共変量とし、被験者内の分散共分散構造を Unstructured と仮定し自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM に基づく。

本剤反復投与後の DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 22 のとおりであり、3090 試験のいずれの用量及び 301 試験のいずれのグループにおいても、反復投与時にも効果が認められた。

表 22 DSFS の合計スコアの各評価時点の値及び各評価時点までの変化量の推移（反復投与）（OC）（3090 試験、301 試験、FAS）

評価時点	2 回目投与		3 回目投与		4 回目投与	
	各評価時点における値	ベースラインからの変化量	各評価時点における値	ベースラインからの変化量	各評価時点における値	ベースラインからの変化量
3090 試験 本剤 100 U 群						
ベースライン ^{a)}	6.79 ± 0.91 (89)	—	6.79 ± 0.91 (89)	—	6.79 ± 0.91 (89)	—
投与 4 週後	4.42 ± 1.51 (88)	-2.34 ± 1.55 (88)	4.14 ± 1.55 (84)	-2.64 ± 1.56 (84)	3.77 ± 1.75 (77)	-3.04 ± 1.71 (77)
3090 試験 本剤 75 U 群						
ベースライン ^{a)}	6.90 ± 0.95 (84)	—	6.90 ± 0.95 (84)	—	6.90 ± 0.95 (84)	—
投与 4 週後	4.37 ± 1.53 (83)	-2.54 ± 1.59 (83)	3.88 ± 1.53 (78)	-3.00 ± 1.48 (78)	3.78 ± 1.58 (78)	-3.09 ± 1.48 (78)
301 試験 グループ A						
ベースライン ^{a)}	7.51 ± 0.89 (57)	—	7.51 ± 0.89 (57)	—		
投与 4 週後	5.79 ± 1.90 (48)	-1.77 ± 1.51 (48)	5.65 ± 1.88 (48)	-1.92 ± 1.69 (48)		
投与 16 週後	5.96 ± 1.96 (48)	-1.60 ± 1.62 (48)	5.63 ± 1.97 (46)	-1.96 ± 1.74 (46)		
301 試験 グループ B						
ベースライン ^{a)}	7.62 ± 1.02 (34)	—	7.62 ± 1.02 (34)	—		
投与 16 週後	5.77 ± 1.85 (22)	-1.59 ± 1.92 (22)	5.74 ± 1.82 (19)	-1.74 ± 1.56 (19)		

平均値±標準偏差（評価例数）。

3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（二重盲検期でプラセボ群）も含まれる。

a) 初回投与開始時の値

以上、3090 試験の co-primary endpoint 及び 301 試験のグループ A の主要評価項目の結果に加え、上記①～③の結果から、慢性流涎に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、3090 試験と 301 試験でベースラインの uSFR の値に差が認められた理由について説明した上で、301 試験において得られた本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の結果に関する臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

uSFR のベースライン値（平均値±標準偏差）は、3090 試験で 0.40 ± 0.26 g/min、301 試験グループ A で 0.21 ± 0.19 g/min であり、301 試験で低い傾向が認められた。この要因として、両試験の主たる原疾患

であるパーキンソン病の被験者の uSFR のベースライン値が影響したと考えられた。パーキンソン病の被験者における uSFR のベースライン値 (平均値±標準偏差) (パーキンソン病患者数/全体症例数) は、3090 試験で 0.37 ± 0.24 g/min (130/184 例)、301 試験グループ A で 0.21 ± 0.19 g/min (50/57 例) であったが、3090 試験及び 301 試験のパーキンソン病患者における uSFR のベースライン値は、パーキンソン病患者での唾液分泌量に関する報告 (Gerodontology 2023; 40: 26-38) の範囲内であった。

また、301 試験のグループ A において、uSFR のベースラインから本剤単回投与 4 週間後までの変化量が、閾値である -0.04 g/min を下回った (閾値より減少した) 患者は 57.1% (32/56 例) であった。閾値を達成した集団と閾値未達成のそれぞれの集団において、GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合は、閾値達成の集団で 53.1% (17/32 例)、閾値未達成の集団で 58.3% (14/24 例) であり、いずれの集団においても半数以上の被験者で GICS スコアにて 1 以上の改善が認められた。また、DSFS 合計スコアの変化量の最小二乗平均値 [95% CI] は、閾値達成の集団で -0.84 [$-1.44, -0.25$]、閾値未達成の集団で -1.46 [$-2.06, -0.86$] であり、いずれの集団においても 95%CI の上限は 0 を下回っており、DSFS 合計スコアの改善が認められた。

uSFR のベースラインからの変化量の閾値として設定した -0.04 g/min は、3090 試験の uSFR のベースライン値から約 10%の減少、301 試験の uSFR のベースライン値から約 20%の減少に相当する。閾値を達成した集団において他の有効性評価項目である GICS 及び DSFS の改善が認められていること等を踏まえると、301 試験において uSFR のベースラインからの変化量が -0.04 g/min を下回ったことには、一定の臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

3090 試験において、co-primary endpoint である投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び投与 4 週後の被験者評価による GICS スコアについて、プラセボ群に対する本剤 100 U 群の優越性が検証された (表 6 及び表 7)。また 301 試験グループ A において、主要評価項目である本剤単回投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の 95%CI の上限は、事前に設定された閾値 (-0.04 g/min) を下回り、本剤の有効性は検証された (表 3)。

3090 試験及び 301 試験グループ A における本剤単回投与後の uSFR のベースラインからの変化量は、いずれの試験においても本剤投与 16 週間まで uSFR の減少が持続する傾向が認められ、反復投与時の uSFR のベースラインからの変化量の推移についても、301 試験グループ A 及び 3090 試験ではいずれも投与期間を通してベースラインと比較した改善傾向が認められた。

301 試験における本剤単回投与後の GICS スコアについては、グループ A 及び B で明らかな違いは認められず、投与 16 週間まで改善傾向が持続した。また、本剤単回及び反復投与時の GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合については、301 試験グループ A、グループ B 及び 3090 試験本剤 100 U 群の結果に明らかな違いは認められなかった。

DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量について、3090 試験では本剤 100 U 及び 75U 単回投与時にプラセボを上回る有効性が認められた。301 試験ではグループ A 及びグループ B で大きな有効性の違いは認められず、3090 試験の本剤 100 U 群及び 75U 群と同程度の有効性であり、また反復投与時にもベースラインと比較した改善傾向は維持された。

3090 試験における本剤 75 U 群について、co-primary endpoint である投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量 (g/min) 及び投与 4 週後の被験者の評価による GICS スコアにおいて、プラセボ群に対

する統計学的に有意な差は認められなかったものの、いずれの評価項目においても、点推定値において投与 16 週後までいずれの評価時点もプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、3090 試験における DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量において、本剤 75 U 群は本剤 100 U 群の成績と明らかな違いは認められず、点推定値においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。本剤投与後の uSFR のベースラインからの変化量の推移や、GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合についても、本剤 75 U 群において本剤 100 U 群と明らかに異なる有効性の傾向は示されていない。

なお、3090 試験と 301 試験でベースラインの uSFR の値が異なることも踏まえた、301 試験の有効性の閾値を uSFR のベースラインからの変化量として -0.04 g/min と設定して本剤の有効性を評価したことの妥当性について、301 試験成績から説明することに限界はある。しかしながら、申請者の説明に加えて、3090 試験と比較して 301 試験のベースラインの uSFR の値が低いこと、uSFR の変化量に関するプラセボ反応性はベースラインの uSFR の値が低い場合に低下するとの報告があること (JAMA Neurol. 2020; 77:461-9、Mov Disord 2012; 27: 219-26)、さらに、301 試験における副次評価項目等の結果において本剤の有効性を否定する結果が得られていないことも踏まえると、許容可能と判断する。

以上より、3090 試験及び 301 試験成績から、日本人慢性流涎患者に対する本剤 100 U の有効性は示されたと判断でき、本剤 75 U の有効性についても期待できると判断する。また、301 試験グループ B における、GICS スコア及び DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量、並びに GICS スコアが 1 以上改善した被験者の割合について、グループ A における結果と概ね同様であったことから、グループ A で対象とした原疾患（パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、外傷性脳損傷）以外の神経・筋疾患を有する慢性流涎患者に対しても、本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.2.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、患者背景により本剤の有効性に差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3090 試験二重盲検期における、本剤 100 U 群の uSFR のベースラインから投与 4 週後までの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表 23 のとおりであった。一部の部分集団は被験者数が非常に限られ評価に限界はあるものの、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

表 23 背景因子別の uSFR のベースラインから投与 4 週後までの変化量 (OC)
(3090 試験：二重盲検期、301 試験：単回投与、FAS)

背景因子		3090 試験		301 試験
		プラセボ群	本剤 100 U 群	グループ A
年齢	18～50 歳	0.00 ± 0.02 (2)	-0.13 ± 0.14 (6)	-0.08 ± 0.08 (4)
	51～65 歳	-0.07 ± 0.24 (18)	-0.11 ± 0.25 (22)	-0.10 ± 0.10 (16)
	66 歳以上	0.02 ± 0.20 (16)	-0.13 ± 0.19 (45)	-0.07 ± 0.08 (36)
性別	男性	-0.04 ± 0.23 (28)	-0.14 ± 0.21 (52)	-0.08 ± 0.09 (43)
	女性	0.04 ± 0.12 (8)	-0.07 ± 0.20 (21)	-0.06 ± 0.08 (13)
体重 ^{a)}	中央値未満	0.02 ± 0.23 (14)	-0.10 ± 0.18 (36)	-0.06 ± 0.08 (26)
	中央値以上	-0.05 ± 0.21 (22)	-0.15 ± 0.23 (37)	-0.09 ± 0.10 (30)
慢性流涎の原因疾患	パーキンソン病	-0.04 ± 0.24 (26)	-0.11 ± 0.20 (53)	-0.08 ± 0.09 (49)
	非定型パーキンソニズム	-0.03 ± 0.23 (3)	-0.07 ± 0.04 (5)	-0.11 ± 0.06 (4)
	脳卒中	0.03 ± 0.11 (7)	-0.20 ± 0.28 (13)	-0.08 ± 0.06 (3)
	外傷性脳損傷	-0.02 (1)	-0.12 ± 0.10 (2)	
	その他			-0.01 (1)
慢性流涎の罹病期間 ^{b)}	中央値未満	0.01 ± 0.15 (9)	-0.10 ± 0.19 (25)	-0.10 ± 0.12 (13)
	中央値以上	-0.05 ± 0.18 (12)	-0.13 ± 0.24 (23)	-0.04 ± 0.06 (15)
ベースライン時の流涎の重症度 (DSFS 合計スコア)	5～6 点 (moderate)	-0.02 ± 0.09 (16)	-0.09 ± 0.21 (34)	-0.16 ± 0.13 (7)
	7～9 点 (severe)	-0.03 ± 0.28 (20)	-0.16 ± 0.21 (39)	-0.07 ± 0.08 (49)
投与部位 (唾液腺) の特定方法	超音波検査	-0.05 ± 0.23 (18)	-0.15 ± 0.22 (41)	-0.08 ± 0.09 (53)
	解剖学的ランドマーク ^{c)}	0.00 ± 0.20 (18)	-0.09 ± 0.19 (32)	-0.08 ± 0.08 (3)
無歯顎の有無	あり	0.02 ± 0.16 (10)	-0.08 ± 0.25 (18)	-0.07 ± 0.10 (16)
	なし	-0.04 ± 0.23 (26)	-0.14 ± 0.19 (55)	-0.08 ± 0.09 (40)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 体重の中央値により層別 (3090 試験：79.0 kg、301 試験グループ A：58.3 kg)

b) 罹病期間の中央値により層別 (3090 試験：17.4 カ月、301 試験グループ A：21.1 カ月)

c) 耳下腺は耳珠と下顎角を結ぶ線の midpoint から 1 指分前方に位置すると定義し、顎下腺は下顎角と顎の先端の midpoint から下顎角下面の 1 指分内側に位置すると定義した。

機構は、一部の部分集団では患者数が限られているため厳密な評価は困難であるものの、特定の背景因子を有する患者集団で、本剤の有効性を否定する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、慢性流涎に対する本剤投与時の安全性について、既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮患者に対する本剤使用時の安全性プロファイルとの異同も含め、臨床試験成績を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤単回投与時の安全性について、3090 試験の二重盲検期及び 301 試験の本剤単回投与時における有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。

3090 試験の二重盲検期におけるすべての有害事象の発現割合、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合について、プラセボ群と本剤 75 U 群、本剤 100 U 群で明らかな差は認められず、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。二重盲検期に発現したすべての有害事象について、事象別では、プラセボ群と比較して本剤群で特に転倒及び口内乾燥の発現割合が高く、口内乾燥に関しては本剤 75 U 群の 4 例、本剤 100 U 群の 2 例で治験薬との因果関係は否定されなかった。

301 試験グループ A における有害事象の発現状況は、3090 試験の本剤 100 U 群、75 U 群における有害事象の発現状況と明らかな違いは認められなかった。301 試験単回投与時におけるすべての有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合は、グループ A と比較してグループ B で高い傾向が認められた。治験中止に至った有害事象は、グループ A：嚥下障害 (2 例)、グループ B：嚥下障害 (3 例)、口

内乾燥、誤嚥性肺炎、血小板減少症、パーキンソン病（各 1 例）であり、このうち嚥下障害（5 例）、口内乾燥及び誤嚥性肺炎（各 1 例）は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡はグループ B の 1 例（多臓器機能不全症候群）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、グループ A と B で明らかな差は認められなかった。301 試験グループ A で単回投与時に発現したすべての有害事象について、事象別では、嚥下障害及び口内乾燥の発現割合が高く、認められた嚥下障害及び口内乾燥はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。また、グループ A と比較して、グループ B では誤嚥性肺炎の発現割合が高い傾向が認められた。

表 24 本剤単回投与時の有害事象の発現状況（3090 試験、301 試験、安全性解析対象集団）

	3090 試験			301 試験	
	本剤群		プラセボ群	グループ A	グループ B
	100 U 群	75 U 群			
評価例数	74	74	36	58	34
すべての有害事象	35 (47.3)	32 (43.2)	16 (44.4)	25 (43.1)	18 (52.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1 (2.9)
重篤な有害事象	9 (12.2)	7 (9.5)	3 (8.3)	6 (10.3)	5 (14.7)
治験中止に至った有害事象	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (2.8)	2 (3.4)	5 (14.7)
主な有害事象（いずれかの群又はグループで3%以上に認められた有害事象）					
抜歯	4 (5.4)	0	0	0	0
口内乾燥	3 (4.1)	4 (5.4)	0	4 (6.9)	2 (5.9)
高血圧	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (2.8)	0	0
下痢	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (2.8)	1 (1.7)	0
転倒	2 (2.7)	6 (8.1)	1 (2.8)	1 (1.7)	0
パーキンソン病	1 (1.4)	2 (2.7)	0	2 (3.4)	1 (2.9)
肺炎	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (2.8)	0	2 (5.9)
発熱	1 (1.4)	0	0	3 (5.2)	2 (5.9)
末梢性浮腫	1 (1.4)	0	0	2 (3.4)	0
挫傷	0	4 (5.4)	0	3 (5.2)	1 (2.9)
嚥下障害	0	3 (4.1)	0	4 (6.9)	3 (8.8)
尿路感染	0	3 (4.1)	0	0	2 (5.9)
COVID-19	0	0	0	3 (5.2)	1 (2.9)
皮膚擦過傷	0	0	0	2 (3.4)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	3 (8.8)
口渇	0	0	0	0	2 (5.9)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (5.9)

発現例数 (%)

3090 試験の全投与期における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。投与回数が増加しても特定の有害事象の発現割合や、すべての有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、また 75 U 群及び 100 U 群の有害事象の発現状況にも明らかな違いは認められなかった。3 回目及び 4 回目投与後に死亡が 5 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち、本剤 75 U 群の会話障害 1 例及び本剤 100 U 群の嚥下障害 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

3090 試験における投与間隔別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、反復投与時に投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満となった被験者において、投与回数の増加にしたがって有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、臨床上問題となる明らかな安全性の懸念は認められなかった。

表 25 全投与期における投与間隔別の有害事象の発現状況 (3090 試験、安全性解析対象集団)

投与 間隔	本剤 100 U 群		本剤 75 U 群		全体	
	14 週以上 16 週未満	16 週以上	14 週以上 16 週未満	16 週以上	14 週以上 16 週未満	16 週以上
2 回目	7/23 (30.4)	26/65 (40.0)	10/21 (47.6)	23/62 (37.1)	17/44 (38.6)	49/127 (38.6)
3 回目	11/24 (45.8)	21/59 (35.6)	11/32 (34.4)	14/47 (29.8)	22/56 (39.3)	35/106 (33.0)
4 回目	10/23 (43.5)	13/40 (32.5)	10/19 (52.6)	17/44 (38.6)	20/42 (47.6)	30/84 (35.7)

発現例数/評価例数 (%)

1 回目にプラセボが投与された被験者 (二重盲検期でプラセボ群) は、その被験者における最初の本剤投与を、反復投与 1 回目と定義した。

301 試験の全投与期における有害事象の発現状況は表 5 のとおりであり、投与回数が増加しても特定の有害事象の発現割合が増加する傾向や、すべての有害事象の発現状況が増加する傾向は認められなかった。また、グループ A における有害事象の発現状況は、3090 試験の本剤 75 U 群及び 100 U 群における有害事象の発現状況と明らかな違いは認められなかった。全投与期における重篤な有害事象の発現割合は、グループ A と比較してグループ B で高い傾向が認められ、重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されない事象は、嚥下障害 2 例 (グループ A : 2 例) 及び誤嚥性肺炎 1 例 (グループ B) であった。死亡は、グループ A で 1 例 (突然死)、グループ B で 2 例 (心臓死、多臓器機能不全症候群) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

301 試験における投与間隔別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、投与間隔が 16 週間以上の場合と比較して、14 週間以上 16 週間未満の被験者で有害事象の発現割合が増加する傾向や、特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 26 全投与期における投与間隔別の有害事象の発現状況 (301 試験、安全性解析対象集団)

投与 間隔	グループ A		グループ B	
	14 週以上 16 週未満	16 週以上	14 週以上 16 週未満	16 週以上
2 回目	5/14 (35.7)	17/34 (50.0)	3/10 (30.0)	9/15 (60.0)
3 回目	11/21 (52.4)	17/27 (63.0)	4/10 (40.0)	7/11 (63.6)

発現例数/評価例数 (%)

慢性流涎と既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮では、投与経路、投与部位及び投与量等に違いがあるため比較に限界はあるが、慢性流涎に対する本剤投与時と、上肢痙縮及び下肢痙縮患者に対する本剤投与時の有害事象の発現状況を、海外試験と国内試験に分けた上で比較した。本剤単回投与時の有害事象の発現状況は表 27、本剤の全投与期における有害事象の発現状況は表 28 のとおりであった。上肢痙縮及び下肢痙縮患者と慢性流涎患者の比較において、単回投与時のすべての有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかったが、全投与期におけるすべての有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った事象の発現割合は、上肢痙縮及び下肢痙縮患者よりも慢性流涎で高い傾向が認められた。

本剤全投与期において、上肢痙縮及び下肢痙縮患者と比較して慢性流涎患者で発現割合が高かった有害事象は、海外試験では口内乾燥、嚥下障害及びパーキンソン病、国内試験では口内乾燥、嚥下障害、発熱、COVID-19、誤嚥性肺炎、パーキンソン病及び口渇であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎であった。

表 27 本剤の単回投与時の有害事象の発現状況 (3090 試験、301 試験、安全性解析対象集団)

	海外試験			国内試験		
	慢性流涎 (3090 試験)	上肢痙縮 ^{a)}	下肢痙縮 ^{b)}	慢性流涎 (301 試験)	上肢痙縮 ^{c)}	下肢痙縮 ^{d)}
評価例数	148	475	144	92	67	104
すべての有害事象	67 (45.3)	145 (30.5)	42 (29.2)	43 (46.7)	32 (47.8)	50 (48.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	16 (10.8)	24 (5.1)	6 (4.2)	11 (12.0)	2 (3.0)	4 (3.8)
治験中止に至った有害事象	2 (1.4)	1 (0.2)	7 (4.9)	7 (7.6)	1 (1.5)	1 (1.0)
主な有害事象 (いずれかの試験又は併合解析結果で 3%以上に認められた有害事象)						
転倒	8 (5.4)	5 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.1)	2 (3.0)	7 (6.7)
口内乾燥	7 (4.7)	4 (0.8)	1 (0.7)	6 (6.5)	0	0
高血圧	5 (3.4)	3 (0.6)	2 (1.4)	0	0	0
上咽頭炎	4 (2.7)	6 (1.3)	3 (2.1)	1 (1.1)	12 (17.9)	13 (12.5)
挫傷	4 (2.7)	3 (0.6)	0	4 (4.3)	3 (4.5)	3 (2.9)
嚥下障害	3 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.7)	7 (7.6)	1 (1.5)	0
パーキンソン病	3 (2.0)	0	0	3 (3.3)	0	0
上気道感染	2 (1.4)	4 (0.8)	1 (0.7)	0	2 (3.0)	0
背部痛	2 (1.4)	3 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	2 (3.0)	1 (1.0)
四肢痛	1 (0.7)	8 (1.7)	7 (4.9)	0	0	0
構語障害	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.7)	1 (1.1)	2 (3.0)	0
発熱	1 (0.7)	0	0	5 (5.4)	1 (1.5)	1 (1.0)
嘔吐	1 (0.7)	0	0	0	2 (3.0)	0
筋力低下	0	4 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (1.5)	4 (3.8)
関節痛	0	3 (0.6)	1 (0.7)	0	5 (7.5)	2 (1.9)
そう痒症	0	2 (0.4)	0	0	2 (3.0)	0
咽頭炎	0	1 (0.2)	2 (1.4)	0	2 (3.0)	1 (1.0)
湿疹	0	0	1 (0.7)	0	0	5 (4.8)
COVID-19	0	0	0	4 (4.3)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	3 (3.3)	0	0

発現例 (%)

- a) SP3001 試験、0410 試験、0607 試験及び 3053 試験における本剤群の併合解析結果
- b) SP3002 試験及び 3053 試験における本剤群の併合解析結果
- c) 3099 試験における本剤群の併合解析結果
- d) 3098 試験における本剤群の併合解析結果

表 28 本剤の全投与期における有害事象の発現状況（301 試験、3090 試験、安全性解析対象集団）

	海外試験			国内試験		
	慢性流涎 (3090 試験)	上肢痙縮 ^{a)}	下肢痙縮 ^{b)}	慢性流涎 (301 試験)	上肢痙縮 ^{c)}	下肢痙縮 ^{d)}
評価例数	180	283	144	92	108	212
すべての有害事象	116 (64.4)	128 (45.2)	79 (54.9)	76 (82.6)	76 (70.4)	149 (70.3)
死亡に至った有害事象	5 (2.8)	5 (1.8)	1 (0.7)	3 (3.3)	0	0
重篤な有害事象	40 (22.2)	33 (11.7)	17 (11.8)	21 (22.8)	6 (5.6)	15 (7.1)
治験中止に至った有害事象	15 (8.3)	14 (4.9)	15 (10.4)	9 (9.8)	3 (2.8)	5 (2.4)
主な有害事象（いずれかの試験又は併合解析結果で3%以上に認められた有害事象）						
口内乾燥	18 (10.0)	4 (1.4)	2 (1.4)	8 (8.7)	0	0
転倒	14 (7.8)	3 (1.1)	4 (2.8)	5 (5.4)	8 (7.4)	24 (11.3)
パーキンソン病	12 (6.7)	1 (0.4)	0	5 (5.4)	0	0
高血圧	11 (6.1)	7 (2.5)	5 (3.5)	4 (4.3)	0	3 (1.4)
上咽頭炎	11 (6.1)	6 (2.1)	4 (2.8)	3 (3.3)	24 (22.2)	49 (23.1)
嚥下障害	11 (6.1)	1 (0.4)	1 (0.7)	8 (8.7)	1 (0.9)	1 (0.5)
尿路感染	9 (5.0)	5 (1.8)	2 (1.4)	2 (2.2)	0	1 (0.5)
気管支炎	9 (5.0)	0	2 (1.4)	1 (1.1)	2 (1.9)	0
上気道感染	7 (3.9)	11 (3.9)	4 (2.8)	0	2 (1.9)	1 (0.5)
挫傷	7 (3.9)	5 (1.8)	1 (0.7)	12 (13.0)	9 (8.3)	13 (6.1)
幻覚	7 (3.9)	0	0	2 (2.2)	0	0
うつ病	6 (3.3)	5 (1.8)	2 (1.4)	0	0	1 (0.5)
体重減少	5 (2.8)	2 (0.7)	0	3 (3.3)	0	1 (0.5)
背部痛	4 (2.2)	3 (1.1)	4 (2.8)	2 (2.2)	5 (4.6)	4 (1.9)
末梢性浮腫	4 (2.2)	3 (1.1)	2 (1.4)	3 (3.3)	2 (1.9)	2 (0.9)
γ-グルタミル トランスフェラ ーゼ増加	3 (1.7)	9 (3.2)	3 (2.1)	0	2 (1.9)	0
発熱	3 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.7)	9 (9.8)	2 (1.9)	1 (0.5)
肺炎	2 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.7)	3 (3.3)	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	2 (1.1)	0	0	5 (5.4)	0	0
低カリウム血症	2 (1.1)	0	0	3 (3.3)	0	2 (0.9)
齲歯	2 (1.1)	0	0	2 (2.2)	2 (1.9)	7 (3.3)
四肢痛	1 (0.6)	8 (2.8)	8 (5.6)	1 (1.1)	2 (1.9)	5 (2.4)
関節痛	1 (0.6)	3 (1.1)	2 (1.4)	1 (1.1)	7 (6.5)	9 (4.2)
口内炎	1 (0.6)	1 (0.4)	0	3 (3.3)	2 (1.9)	4 (1.9)
皮膚擦過傷	1 (0.6)	0	2 (1.4)	4 (4.3)	1 (0.9)	6 (2.8)
創傷	1 (0.6)	0	1 (0.7)	3 (3.3)	3 (2.8)	3 (1.4)
顔面骨骨折	1 (0.6)	0	0	3 (3.3)	0	0
てんかん	0	12 (4.2)	3 (2.1)	0	1 (0.9)	3 (1.4)
筋力低下	0	6 (2.1)	2 (1.4)	0	4 (3.7)	9 (4.2)
湿疹	0	0	1 (0.7)	2 (2.2)	4 (3.7)	7 (3.3)
COVID-19	0	0	0	13 (14.1)	0	0
口渇	0	0	0	5 (5.4)	0	0
足部白癬	0	0	0	3 (3.3)	1 (0.9)	7 (3.3)

発現例数 (%)

投与回数は最大 3 回（0410 試験のみ最大 5 回）まで投与可能とされた。

a) SP3001 試験、0410 試験、及び 3053 試験における本剤群の併合解析結果

b) SP3002 試験、及び 3053 試験における本剤群の併合解析結果

c) 3099 試験における本剤群の併合解析結果

d) 3098 試験における本剤群の併合解析結果

また、本剤投与時の安全性プロファイルに影響しうる内因性の要因として、性別、年齢、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無、ベースライン時の流涎の重症度、慢性流涎の原因疾患、ベースライン時の uSFR、ベースライン時の体重及び登録前検査時点でのパーキンソン病治療薬の用量、並びに外因性の要因として投与部位の特定方法（超音波検査、解剖学的ランドマーク）について検討したが、有害事象の発現状況に影響を与える背景因子は特段認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における有害事象の発現状況について、301 試験と 3090 試験において明らかに異なる傾向は認められていないことから、301 試験及び 3090 試験の成績に基づき、日本人慢性流涎患者における本剤の安全性を評価することは可能と判断する。

提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤投与時には因果関係の否定できない口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎が認められ、重篤な事象や投与中止に至った事象も認められている。既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮の患者と比較して、慢性流涎患者で発現割合が高く、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎であったことに加えて、本剤の薬理作用や投与経路も踏まえ、口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎、口腔内環境への影響、過敏症反応、並びに注射部位反応について、7.R.3.2～7.R.3.5 項で詳細に検討する。

上記の事象を除く本剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、既承認の効能・効果での使用時と比較して、本剤の慢性流涎患者に対する臨床使用において新たな懸念は示されていないと判断する。後述する各事象に関する適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば、日本人慢性流涎患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.3.2 口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎について

申請者は、本剤による口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現状況について、以下のように説明した。

3090 試験及び 301 試験の全投与期における口内乾燥¹³⁾、嚥下障害¹⁴⁾及び誤嚥性肺炎¹⁵⁾に関連する有害事象の発現割合は表 29 のとおりであった。

口内乾燥に関連する有害事象について、3090 試験の全投与期では、本剤 75 U 群で口内乾燥が 6.7% (6/89 例)、本剤 100 U 群で口内乾燥が 13.2% (12/91 例) に認められ、いずれも非重篤の事象であり、本剤 100 U 群の口内乾燥 2 例を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。301 試験の全投与期では、グループ A で口渇が 5.2% (3/58 例)、口内乾燥が 6.9% (4/58 例) に認められ、グループ B で口渇が 5.9% (2/34 例)、口内乾燥が 11.8% (4/34 例) に認められた。いずれも非重篤の事象であり、グループ A の口渇 2 例を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

嚥下障害に関連する有害事象について、3090 試験の全投与期では、本剤 75 U 群で嚥下障害が 7.9% (7/89 例)、食道食物嵌入が 1.1% (1/89 例)、本剤 100 U 群で嚥下障害が 4.4% (4/91 例) に認められ、本剤 75 U 群の嚥下障害 4 例及び食道食物嵌入 1 例、本剤 100 U 群の嚥下障害 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は本剤 75 U 群の食道食物嵌入 1 例、本剤 100 U 群の嚥下障害 1 例であり、そのうち、治験薬との因果関係が否定されない事象は本剤 100 U 群の嚥下障害 (1 例) であったが、治験継続は可能であり、転帰は回復であった。301 試験の全投与期では、グループ A で嚥下障害が 6.9% (4/58 例)、誤嚥が 1.7% (1/58 例)、グループ B で嚥下障害が 11.8% (4/34 例) に認められ、グループ A の誤嚥 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象はグループ A で嚥下障害が 2 例に認められ、当該事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されず、治験中止に至り、転帰は回復 1 例及び未回復 1 例であった。

誤嚥性肺炎に関連する有害事象について、3090 試験の全投与期では、本剤 75 U 群で誤嚥性肺炎が 1.1%

¹³⁾ MedDRA PT 「口内乾燥」、「口渇」、「唾液欠乏」

¹⁴⁾ MedDRA PT 「嚥下障害」、「嚥下検査異常」、「内視鏡的嚥下評価異常」、「誤嚥」、「食道食物嵌入」

¹⁵⁾ MedDRA PT 「誤嚥性肺炎」

(1/89 例)、本剤 100 U 群で誤嚥性肺炎が 1.1% (1/91 例) に認められ、いずれも重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。301 試験の全投与期では、グループ B で誤嚥性肺炎が 14.7% (5/34 例) に認められた。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されない事象は誤嚥性肺炎 (1 例) であり、治験中止に至ったが、転帰は回復であった。

本剤の初回投与及び直近の投与から口内乾燥、嚥下障害、誤嚥性肺炎の発現までの日数については、被験者ごとのばらつきが大きく、一貫した傾向は認められず、3090 試験 75 U 及び 100 U、301 試験グループ A 及び B において明らかな違いは認められなかった。

以上のとおり、本剤投与時には嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現が認められ、因果関係が否定されない事象も認められていること、並びに本剤の投与対象となる慢性流涎患者は原疾患により嚥下機能が低下していると想定されることを踏まえ、添付文書等において、本剤投与中は嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に注意するよう注意喚起する予定である。

表 29 3090 試験及び 301 試験の全投与期における口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現状況 (3090 試験、301 試験、安全性解析対象集団)

	3090 試験		301 試験	
	本剤 100 U 群	本剤 75 U 群	グループ A	グループ B
評価例数	91	89	58	34
口内乾燥関連事象	12 (13.2)	6 (6.7)	7 (12.1)	6 (17.6)
重篤な事象	0	0	0	0
治験中止に至った事象	4 (4.4)	0	0	1 (2.9)
治験薬との因果関係が否定されない事象	10 (11.0)	6 (6.7)	5 (8.6)	6 (17.6)
嚥下障害関連事象	4 (4.4)	7 (7.9)	5 (8.6)	4 (11.8)
重篤な事象	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (3.4)	0
治験中止に至った事象	1 (1.1)	0	2 (3.4)	4 (11.8)
治験薬との因果関係が否定されない事象	3 (3.3)	3 (3.4)	4 (6.9)	4 (11.8)
誤嚥性肺炎関連事象	1 (1.1)	1 (1.1)	0	5 (14.7)
重篤な事象	1 (1.1)	1 (1.1)	0	3 (8.8)
治験中止に至った事象	0	0	0	2 (5.9)
治験薬との因果関係が否定されない事象	0	0	0	1 (2.9)

発現例数 (%)

申請者は、本剤による口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現機序について、以下のように説明した。

慢性流涎患者に対する本剤の投与経路は唾液腺内投与であり、唾液腺内への本剤投与時にボツリヌス毒素が細胞外間隙や血流等を介して投与部位以外に拡散するリスク、及び唾液腺内に投与した薬液が唾液腺近傍の組織に漏れ出るリスクは小さい。したがって、既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮の患者に本剤を筋肉内投与する場合と異なり、遠隔筋への影響 (ボツリヌス毒素の拡散) により、口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎が発現した可能性は低いと考える。

口内乾燥に関連する有害事象は、主に本薬の薬理作用による唾液分泌量の減少により発現したと考えられる。また、嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象は、唾液分泌量は嚥下に重要な役割を果たし、唾液分泌が著しく減少すると健康な高齢者であっても嚥下時に大きな負担を感じるとの報告 (Am J Speech Lang Pathol 2020; 29: 1307-19)、及び慢性流涎の代表的な原疾患であるパーキンソン病では流涎症状と嚥下障害の程度が相関するとの報告 (Parkinsonism Relat Disord 2008; 14:243-5) を踏まえると、本薬の薬理作用である唾液分泌量の減少若しくは原疾患の進行又は変動が、単一又は複合的に関与していると考えられる。

次に申請者は、口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象が発現した場合の本剤の継続投与について、以下のように説明した。

口内乾燥に関連する有害事象について、3090 試験及び 301 試験で発現した事象の重症度は概ね軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。3090 試験及び 301 試験では、口内乾燥等の有害事象の発現により減量可能と規定されており、3090 試験では 5 例の被験者で有害事象の発現（口内乾燥 3 例、咳嗽 1 例、耳下腺腫大 1 例）により減量が行われ、301 試験では 4 例の被験者で口内乾燥の発現により 75 U 投与への減量が行われた。3090 試験では減量投与後に口内乾燥の再度の発現が 1 例に認められたものの、発現した事象は非重篤であり、転帰は回復であった。以上より、口内乾燥が発現した場合でも、患者の状態に応じて適宜減量することで本剤を継続投与することは可能であり、安全性上の問題は低いと考える。

嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象は、上述のとおり本薬の薬理作用である唾液分泌量減少を起点として発現する可能性がある。3090 試験及び 301 試験において認められた嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象のうち、14 例が治験薬との因果関係は否定されていない。14 例中 13 例の転帰は回復又は軽快であり、転帰が未回復であった嚥下障害 1 例（301 試験グループ A）においても、治験終了時には水分摂取が可能となっており、嚥下障害は軽快しつつあったと考えられる。

3090 試験及び 301 試験において嚥下障害及び誤嚥性肺炎が発現した時期は幅広く、本剤の薬効が持続していると考えられる期間は、これらの事象の発現に留意することが適切である。嚥下障害及び誤嚥性肺炎が発現した場合、患者の状態に応じて適宜減量等の措置を検討し、個々の患者の状態を踏まえて医師によりベネフィットがリスクを上回ると判断された場合には本剤を継続投与することは可能と考える。

さらに申請者は、301 試験において、グループ A と比較してグループ B で嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた原因について、以下のように説明した。

嚥下障害に関連する有害事象の内訳は、グループ A で 8.6%（嚥下障害 4 例及び誤嚥 1 例）、グループ B で 11.8%（嚥下障害 4 例）であった。すべての嚥下障害は本剤との因果関係は否定されなかったが、これらの事象は、本剤による唾液分泌量減少だけでなく、慢性流涎の原因と推定される疾患との複合要因により発現した可能性があると考えられる。また、嚥下障害に関連する有害事象を発現した被験者の原疾患は、グループ A では 5 例全例がパーキンソン病であった。一方、グループ B ではパーキンソン病 1 例、筋ジストロフィー 2 例、先天性ミオパチー 1 例であり、4 例中 3 例が筋疾患（筋ジストロフィー、先天性ミオパチー）を有する被験者であった。筋疾患を有する患者は一般に全身の筋力低下を伴うことが多いと想定されるため、原疾患による嚥下機能の低下が、グループ B における嚥下障害の発現割合の増加に影響した可能性がある。

誤嚥性肺炎は 3090 試験でも認められているものの、301 試験全投与期においてはグループ A では認められず、グループ B のみで認められた。誤嚥性肺炎を発現した被験者の原疾患はパーキンソン病 4 例、筋ジストロフィー 1 例であった。このうちパーキンソン病の被験者に 1 回目投与下で発現した誤嚥性肺炎 1 例のみが、本剤との因果関係が否定されなかった。誤嚥性肺炎が認められた 5 例中 4 例は 75 歳以上であり、高齢であることが誤嚥性肺炎の発現につながった可能性があると考えられる。

機構は、既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の筋肉内投与時には、本剤が筋弛緩作用を有するために病態を悪化させる可能性から、ALS 及び全身性の神経筋接合部の障害（gMG 及

びランバート・イトン筋無力症候群等)の患者への投与は禁忌とされ、全身性の神経筋接合部疾患以外の神経筋障害を有する患者に対する投与は注意するよう注意喚起されていることを踏まえ、ALS、並びに筋ジストロフィー及び先天性ミオパチー等の神経筋障害を有する慢性流涎患者へ本剤を使用するにあたり、安全性上の問題が生じるおそれがないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

上肢痙縮及び下肢痙縮患者に本剤を筋肉内投与する場合と異なり、慢性流涎に対する本剤の投与は唾液腺内投与であり投与局所で効果を発現することから、本剤の慢性流涎に対する使用において、ALS患者及び神経筋障害を有する患者の全身状態を悪化させるような筋弛緩作用を示す可能性は低いと考えられる。

301 試験グループ B では 2 例の ALS 患者が組み入れられたが、治験中止に至った有害事象は認められず、ALS の進行により 1 例が治験を中止したが、残りの 1 例は治験を完遂している。また、本剤を両側耳下腺及び両側顎下腺に計 150 U 投与した ALS 患者 15 例、並びに本剤を耳下腺に 14.25 ± 4.3 U 及び顎下腺に 13.3 ± 4.1 U を投与した 10 例での報告 (J Neural Transm (Vienna) 2019; 126: 1341-5、J Alzheimers Dis Parkinsonism 2017; 7: 356) や、A 型ボツリヌス毒素製剤を両側耳下腺に 25~40 U 及び両側顎下腺に 15~30 U 投与した ALS 患者 12 例、並びに両側耳下腺及び顎下腺に計 20~30 U 投与した ALS 患者 9 例の報告 (Acta Odontol Scand 2011; 69: 151-7、Front Neurol 2020; 11: 513) においても、ALS 患者に対する本剤又はボツリヌス毒素製剤投与時に特筆すべき安全性の懸念は報告されていない。欧米においても ALS 患者への本剤投与は禁忌とはされておらず、現時点までに得られている海外市販後安全性情報においても、ALS 患者の慢性流涎に対する本剤の投与を禁忌とするべき安全性情報は得られていない。ALS 患者の約半数では流涎が生じているとされ (筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診療ガイドライン 2023. 南江堂; 2023)、本剤の投与は一定数の ALS 患者においても医療上の必要性が期待されていると考えられる。以上より、得られた臨床試験成績等を踏まえると、ALS 患者の慢性流涎に対しても本剤の投与は可能であり、一律に禁忌に設定する必要はないと考える。

301 試験グループ B では、筋ジストロフィー 3 例、先天性ミオパチー 1 例が組み入れられたが、筋ジストロフィー 2 例及び先天性ミオパチー 1 例は嚥下障害の発現により、残りの筋ジストロフィー 1 例では被験者希望により、いずれも治験が中止された。臨床試験で検討された例数は非常に限られ、嚥下障害と本剤投与との関連性や、原疾患の進行との関連性を十分に評価可能な安全性情報は得られていないが、他の原疾患の患者と比較して、筋ジストロフィー又は先天性ミオパチー患者に対する本剤投与時に嚥下障害の発現割合が高い傾向が認められたことを踏まえ、筋ジストロフィー及び先天性ミオパチーを含む神経筋障害を有する慢性流涎患者への本剤投与時には注意するよう、添付文書等で注意喚起する予定である。

なお、既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の使用においては、gMG 及びランバート・イトン筋無力症候群等の全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者は禁忌と設定されている。3090 試験及び 301 試験では全身性の神経筋接合部の障害 (gMG、ランバート・イトン筋無力症候群等) を合併する患者は除外され、これらの患者の慢性流涎に対する本剤使用時の安全性及び有効性に関する情報は得られていない。したがって、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤使用時と同様に、慢性流涎に対する本剤の使用においても、全身性の神経筋接合部の障害を合併する患者は引き続き禁忌とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

口内乾燥、嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現機序に関する申請者の説明は理解可能であるが、これらの事象は慢性流涎の原疾患の進行及び変動によっても発現しうることから、本剤の副作用と明確に判別することには限界があり、3090 試験及び 301 試験において発現した嚥下障害及び誤嚥性肺炎に関連する有害事象の原因として、本剤の薬理作用の結果として生じる口内乾燥に起因した嚥下障害と、慢性流涎の原因疾患の進行及び変動とを明確に判別することは困難である。

ただし、3090 試験及び 301 試験で認められた嚥下障害及び誤嚥性肺炎について、因果関係が否定されない事象や重篤な事象としての発現が認められていることを踏まえると、本剤投与時には嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に注意が必要であり、添付文書等において、本剤投与中は嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現に注意するよう注意喚起することは妥当である。

申請者は、嚥下障害及び誤嚥性肺炎が発現した場合においても、減量等によって本剤の投与継続は可能と考えられる旨を説明しているが、慢性流涎は、原疾患による嚥下障害によって唾液の嚥下が困難な状況下で認められる病態であり、慢性流涎患者はすべからず嚥下障害を有していること、並びに嚥下障害及び誤嚥性肺炎は生命予後に影響を及ぼす可能性のある重大な事象であることから、これらの事象が発現した場合には、本剤の効果が消失すると想定される期間は再投与を控え、個々の患者の状態を踏まえて再投与の可否を慎重に検討することが重要である。

301 試験グループ B の結果等を踏まえると、慢性流涎の適応においては、ALS 患者への本剤投与を一律に禁忌と設定する必要はないとする申請者の説明は許容可能であり、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー等の神経筋障害を有する患者に対する本剤の投与についても許容可能と考える。しかしながら、臨床試験での ALS 及び神経筋障害患者への検討例数は非常に限られていること、臨床試験では神経筋障害患者において嚥下障害を理由とした中止例が多く認められていること等を踏まえると、ALS 及び神経筋障害患者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用し、投与の際には医師の管理下で投与し、投与後には患者の状態を十分観察する等により慎重に投与するよう注意喚起することが適切と判断する。また、臨床試験において、全身性の神経筋接合部の障害を合併する慢性流涎患者に対する安全性及び有効性に関する情報は得られていないことから、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤使用時と同様に、慢性流涎に対する本剤の使用においても、全身性の神経筋接合部の障害を合併する患者への投与は引き続き禁忌とする申請者の考えは適切と判断する。

なお、本剤の投与対象及び効能・効果については 7.R.5 項で、口内乾燥等の有害事象発現時における本剤の減量の要否については 7.R.7 項で引き続き検討する。

7.R.3.3 口腔内環境に関連する有害事象について

申請者は、口腔内環境への影響について、以下のように説明した。

3090 試験の全投与期における口腔内環境に関連する有害事象¹⁶⁾として、本剤 75 U 群 7 例（抜歯 3/89 例（3.4%）、齲歯、巨細胞歯肉腫、歯肉痛、歯状態不良、及び根尖肉芽腫各 1/89 例（1.1%））、本剤 100 U 群 11 例（抜歯 6/91 例（6.6%）、齲歯、歯肉炎、歯周病、歯の脱落、歯内療法、歯科インプラント埋込み、非感染性歯肉炎、及び歯の修復各 1/91 例（1.1%））に認められた。このうち、重篤な事象は 3090 試

¹⁶⁾ MedDRA SMQ 「歯肉障害」に含まれる事象、HLT 「歯牙および歯周の感染および炎症」、「歯牙表面障害」、「歯肉感染」、「歯牙障害 NEC」、「歯の欠損」、「歯痛および歯の感覚障害」、「歯髄障害」、「歯肉出血」、「歯肉障害」、「徴候および症状 NEC」、及び「歯牙および歯肉治療手技」に該当する事象、並びに PT 「口腔膿瘍」、「口腔感染」、「口腔膿疱」、「歯科 X 線異常」、「歯科検査異常」、「歯肉ポリープ」、「歯瘻」及び「歯内・歯周病」に該当する事象

験の 75 U 群 1 例（巨細胞歯肉腫）のみであり、本剤との因果関係は否定された。301 試験では、グループ A で 1 例（齲歯 1/58 例（1.7%））、グループ B で 2 例（齲歯、歯肉炎各 1/34 例（2.9%））に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、重篤な事象は認められなかった。

3090 試験及び 301 試験の口腔内環境に関連する各事象の発現割合を、上肢痙縮及び下肢痙縮の臨床試験成績と比較した。その結果、3090 試験においては、上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした臨床試験と比較して抜歯（PT）が多く認められたが（3090 試験 100 U 群：6/91 例、75 U 群：3/89 例、上肢痙縮及び下肢痙縮の臨床試験：0 例）、認められた事象はいずれも因果関係は否定されている。301 試験における口腔内環境に関連する有害事象の発現状況は、上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした臨床試験成績と大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤との因果関係は否定されているものの慢性流涎に対する本剤投与時に齲歯、抜歯等の口腔内環境に関連する有害事象が認められていること、及び本剤の薬理作用により生じる口内乾燥は、齲歯や歯周病等の口腔内環境悪化のリスク因子と考えられることから（RACGP 2016;45(7):488-492.）、本剤投与時には口腔内の清潔を保つよう、添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

3090 試験及び 301 試験では、本剤投与時に口腔衛生に安全性上の問題が生じるリスクを考慮し、口腔衛生状態が極端に不良な患者は除外されていた。3090 試験及び 301 試験において認められた口腔内環境に関連する事象のほとんどが本剤との因果関係は否定されているものの、臨床試験において本剤投与時には齲歯、抜歯等の事象が認められていること、本剤の薬理作用により生じる口内乾燥は齲歯や歯周病等の口腔内環境悪化のリスク因子であること、成人の肺炎予防に対して口腔ケアが推奨されていること（成人肺炎診療ガイドライン 2024.）等を踏まえると、本剤投与時には、口腔内環境に注意が必要であり、本剤投与時には口腔内の清潔を保つよう、添付文書等で注意喚起することは適切と判断する。

7.R.3.4 過敏症反応の発現リスクについて

申請者は、本剤の過敏症反応の発現リスクについて、以下のように説明した。

3090 試験の全投与期における過敏症に関連する有害事象¹⁷⁾は、本剤 75 U 群 3 例（循環虚脱 2/89 例（2.2%）、アトピー性皮膚炎 1/89 例（1.1%））、本剤 100 U 群 1 例（循環虚脱 1/91 例（1.1%））に認められた。発現した事象はいずれも非重篤で、治験薬との因果関係は否定された。301 試験では、グループ A で 3 例（接触皮膚炎 1/58 例（1.7%）、湿疹 1/58 例（1.7%）、アレルギー性鼻炎 1/58 例（1.7%））、グループ B で 3 例（過敏症 2/34 例（5.9%）、湿疹 1/34 例（2.9%））に認められた。発現した事象はいずれも非重篤で、治験薬との因果関係は否定された。

上肢痙縮及び下肢痙縮の国内外臨床試験成績と比較して、3090 試験及び 301 試験で発現割合が高い傾向にあった有害事象は認められず、本剤の過敏症反応に係る安全性プロファイルは既承認時と大きく異ならないと考えた。

機構は、過敏症反応の発現リスクについて、慢性流涎患者に対する本剤の投与において、新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断した。

¹⁷⁾ MedDRA SMQ 「過敏症」に含まれる事象

7.R.3.5 注射部位反応に関連する有害事象の発現リスクについて

申請者は、本剤の注射部位反応に関連する有害事象の発現リスクについて、以下のように説明した。

3090 試験の治験期間全体における注射部位反応に関連する有害事象¹⁸⁾は、本剤 75 U 群 1 例（注射部位内出血 1.1% (1/89 例)）、本剤 100 U 群 1 例（注射部位疼痛 1.1% (1/91 例)）に認められた。いずれも非重篤の事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

301 試験では、グループ A の 1 例に適用部位紅斑（1.7% (1/58 例)）が認められ、グループ B の 1 例に穿刺部位出血（2.9% (1/34 例)）が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

上肢痙縮及び下肢痙縮の国内外臨床試験成績と比較して、3090 試験及び 301 試験で発現割合が高い傾向にあった有害事象は認められず、本剤の注射部位反応に係る安全性プロファイルは既承認時と大きく異ならないと考えた。

機構は、注射部位反応に関連する有害事象の発現リスクについて、慢性流涎患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断した。

7.R.4 抗体産生による有効性及び安全性の影響について

機構は、他の A 型ボツリヌス毒素製剤では、中和抗体の産生により効果が減弱することが報告されていることから、本薬に対する抗体産生による慢性流涎の有効性及び安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3090 試験ではベースライン検査時、二重盲検期終了時、継続投与期終了時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検査が実施され、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性であった場合に、中和抗体の検査が実施された。ベースライン時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者は認められなかった。抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者は、二重盲検期終了時に本剤 75 U 群の 3 例に認められ、継続投与期終了時に本剤 75 U 群の 2 例で認められた。このうち、二重盲検期終了時に中和抗体が陽性であった被験者は 1 例であり、当該被験者は継続投与期終了時においても中和抗体が陽性であった。

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査が陽性であったいずれの被験者でも、過敏症を含めた抗 A 型ボツリヌス毒素抗体に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。また、中和抗体検査が陽性であった被験者における uSFR のベースラインからの変化量は、1 回目投与 4 週後で -0.333 g/min、2 回目投与 4 週後で -0.342 g/min、3 回目投与 4 週後で -0.244 g/min、4 回目投与 4 週後で -0.219 g/min であった。また、DSFS 合計スコアのベースラインからの変化量は、1 回目投与 4 週後で -2 、2 回目投与 4 週後で -2 、3 回目投与 4 週後で -3 、4 回目投与 4 週後で -4 であり、当該被験者において本剤の有効性が低下する傾向は認められなかった。

301 試験ではベースライン検査時、1 回目投与後 16 週検査時、3 回目投与後 16 週検査時に抗 A ボツリヌス毒素抗体検査が実施されたが、抗体検査が陽性の被験者は認められなかった。

以上より、本剤投与後の中和抗体陽性例は限られているため、有効性及び安全性への影響を明確に判断することは困難であるが、中和抗体による明らかな効果の減弱傾向は認められず、臨床的に問題となるような安全性上の懸念も認められていないこと、本薬は中和抗体産生による効果の減弱が報告されて

¹⁸⁾ MedDRA HLT 「適用および滴下投与部位反応」、「注射部位反応」、「投与部位反応 NEC」、「注入部位反応」に含まれる事象

いる他の A 型ボツリヌス毒素製剤とは異なり、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素を有効成分としていることを踏まえると、本薬の唾液腺内投与時における中和抗体の産生が、本剤の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は中和抗体の産生に関与するとされる複合タンパク質を含まないものの、提出された臨床試験において本剤唾液腺内投与後に新たに中和抗体の発現が認められている。したがって、本薬に対する中和抗体産生の可能性は否定できないものの、得られた臨床試験成績等を踏まえると、本薬に対する中和抗体の産生が有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いとする申請者の説明に大きな問題はないと判断した。

7.R.5 投与対象及び効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

3090 試験及び 301 試験では投与 12 週以上前から流涎を呈する患者を対象としていたこと等を踏まえると、本剤の投与対象は慢性の流涎を呈する患者であると想定されることから、申請時効能・効果は「慢性流涎症（唾液過多）」と設定することとした。しかしながら、想定される本剤の投与対象患者は、嚥下する唾液量に比して分泌される唾液量が過多の状態である患者である一方で、「唾液過多」は唾液分泌が通常より亢進している状態のみを示すと考えられたことから、審査の過程において効能・効果は、「慢性流涎症」に変更することとした。

なお効能・効果において慢性流涎の重症度及び流涎の原因となる疾患を限定しないことについては、以下のように考える。

<慢性流涎の重症度について>

3090 試験及び 301 試験では、本剤の有効性評価の観点から、慢性流涎に対する B 型ボツリヌス毒素製剤の有効性及び安全性を評価した臨床試験（Mov Disord 2012; 27: 219-26）を参考に、一定の重症度を有する慢性流涎患者を対象としたが、国内外の慢性流涎に関する診断及び治療に関する治療指針等においては、流涎症状の重症度による患者選択の基準及び推奨は示されておらず（神経治療 2013; 30: 473-94、J Neural Transm (Vienna) 2019; 126: 853-62 等）、流涎症状に対する患者の主観的評価や流涎症状が患者の QOL に与える影響に基づき治療方針が決定されている（Clin Park Relat Disord 2023; 9: 100223、Front Neurol 2023; 14: 1275807）。一般社団法人日本神経治療学会作成のボツリヌス毒素に関する治療指針（日本神経治療学会 標準的神経治療ボツリヌス治療 神経治療 2013; 30:473-94.）においては、嚥下障害等のリスクを有する場合や症状により社会的・日常的な制限があり、患者又は介護者が希望する場合に、流涎に対するボツリヌス毒素製剤の唾液腺内投与が推奨されている（グレード B）。

3090 試験及び 301 試験では、ベースライン時の DSFS 合計スコアで moderate（中等度：5～6 点）及び severe（重度：7～9 点）の患者が組み入れられた。本剤の有効性は、流涎の重症度によらず認められた（表 23）。流涎の重症度別での本剤単回投与時の有害事象の発現割合は、3090 試験で moderate：本剤 100 U 群 35.3%（12/34 例）、75 U 群 32.3%（10/31 例）及びプラセボ群 68.8%（11/16 例）（以下同順）、severe：57.5%（23/40 例）、51.2%（22/43 例）及び 25.0%（5/20 例）、301 試験グループ A で moderate：57.1%（4/7 例）、severe：41.2%（21/51 例）、301 試験グループ B で moderate：33.3%（2/6 例）、severe：57.1%（16/28 例）であり、安全性について流涎の重症度により明らかに異なる傾向は認められなかった。

DSFS 合計スコアが 5 点未満の軽度の被験者は臨床試験に組み入れられていないものの、神経終末からのアセチルコリン放出を抑制することで唾液の分泌を抑制するという本剤の作用機序を踏まえると、重症度が軽度の患者であっても一定の有効性は期待できると考えられる。また、パーキンソン病における流涎症状と嚥下障害の程度は相関するとの報告を踏まえると（Clin Neurol Neurosurg 2009; 111: 430-2）、流涎症状が軽度の患者における誤嚥性肺炎を含む有害事象の発現リスクは、流涎症状が中等度又は重度の患者でのリスクを大きく上回る懸念は低いと考えられることから、安全性は許容可能と考える。

<慢性流涎の原因疾患について>

慢性流涎は、一部の悪性腫瘍や薬剤の副作用によっても生じる可能性がある。パーキンソン病、非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）、脳卒中、又は外傷性脳損傷を有する慢性流涎患者を対象とした 3090 試験及び 301 試験グループ A、並びに 3090 試験と同一の患者集団に加えて、本邦で本剤の投与対象となり得ると想定される原疾患を有する流涎患者（脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー等による流涎患者）も対象とした 301 試験グループ B において、本剤投与時の有効性が認められ（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

3090 試験及び 301 試験には、神経・筋疾患に伴う慢性流涎の患者が組み入れられているが、薬剤性の慢性流涎患者及び悪性腫瘍の増大に起因する嚥下機能低下から慢性流涎に至った患者に対して A 型ボツリヌス毒素製剤を投与したとき、流涎症状の改善が認められ、安全性に問題がなかったとの報告がある（Psychopharmacology (Berl) 2010; 207: 593-7、Anticancer Res 2014; 34: 6627-32）。これらの報告に加えて本剤の薬理作用を考慮すると、神経・筋疾患以外の要因による慢性流涎患者に対しても本剤の有効性は期待できると考えることから、流涎症状の原因となる疾患・要因の診断及び治療を併せて行った上で、流涎の原因に関わらず、流涎症状が生活の質に与える影響の程度によって本剤の投与可否を判断することが望ましいと考える。

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 項における検討を踏まえ、以下のように考える。

3090 試験及び 301 試験では神経・筋疾患に伴う慢性の流涎をきたす患者が臨床試験に組み入れられ、本剤の有効性及び安全性が検討された。加えて、流涎の原因となる疾患の進行及び変動も嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現リスクになると考えられること（7.R.3.2 参照）、薬剤性及び悪性腫瘍に伴う慢性流涎を呈する患者は臨床試験に組み入れられておらず、当該患者における本剤投与時の安全性プロファイルは臨床試験において確認されていないこと等を踏まえると、本剤の投与対象としては、神経・筋疾患に伴う慢性的な流涎を呈する患者とすることが適切と判断する。

3090 試験及び 301 試験で組み入れられた神経・筋疾患に伴う慢性流涎を呈する患者の原疾患のうち、一部の神経・筋疾患における検討例数は限られ、また重症度が軽度の流涎患者は組み入れられていない。しかしながら、海外においては投与対象の神経・筋疾患の種類や重症度を限定せずに使用され、安全性及び有効性に特段の問題は報告されていないこと、本剤の薬理作用を考慮すると様々な神経・筋疾患による流涎の患者や軽度の流涎患者においても一定の有効性は期待できると想定されること等を考慮すると、投与対象となる神経・筋疾患の種類や重症度を効能・効果等で制限する必要はないと判断した。3090 試験及び 301 試験では誤嚥性肺炎のリスクが高いと考えられる患者（誤嚥性肺炎既往歴が複数ある患者、既往があり再発リスクが高いと医師により判断された患者等）は除外されていたこと、本剤投与時には原疾患や流涎の重症度に関わらず、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等の重大な転帰に至る有害事象が発現する

リスクがあること（7.R.3.1 参照）を踏まえると、本剤の投与にあたっては、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本剤の投与対象としての適否を判断することが重要である。したがって、臨床試験の対象患者及び臨床試験成績について添付文書等で情報提供した上で、臨床試験の対象患者を含めた臨床試験成績を熟知し、本剤投与時の安全性及び有効性を理解した上で本剤の適応患者を適切に選択するよう、添付文書等で注意喚起することが適切と判断する。加えて、本剤の投与は対症療法であるため、流涎の原因となる疾患に対する治療を併せて行うよう、添付文書等で注意喚起することが適切と判断する。

7.R.6 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性流涎の治療選択肢としては外科的治療、運動療法、放射線療法、薬物療法等があり、このうち薬物療法としては、ボツリヌス毒素製剤及び抗コリン薬等が用いられているが（Fronti Parkinson Dis 2016; 9; 88-91）、本邦では慢性流涎に対して承認されている医薬品はない。ボツリヌス毒素製剤による唾液分泌抑制作用は、抗コリン薬等の他の薬物治療と比べて最も効果的であると報告されており（Parkinsonism Relat Disord 2014; 20: 1109-18 等）、日本神経治療学会作成の治療指針には、唾液分泌過多に対するボツリヌス毒素製剤の推奨度はグレード B と示されている（神経治療 2013; 30: 473-94）。また、欧州及び米国においても慢性流涎に対して本剤の唾液腺内投与が承認され、使用されている。

3090 試験及び 301 試験の結果から、本剤の慢性流涎患者に対する有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）ことを踏まえると、本剤は、慢性流涎に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1～7.R.5 項における検討及び慢性流涎に対する治療体系を踏まえると、本剤は、神経・筋疾患による慢性流涎に対する、新たな治療選択肢の一つになり得る。また、本剤の慢性流涎患者への投与にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の背景等も含めた臨床試験成績を医師が理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本剤投与の適否を判断することが重要と考える。

7.R.7 用法・用量について

機構は、3090 試験及び 301 試験成績を踏まえ、本剤の慢性流涎に対する申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、用量の設定根拠について、以下のように説明した。

慢性流涎に対する本剤投与は内因性及び外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えたことから（7.R.1 参照）、3090 試験においてプラセボに対する優越性が検証された用量であり、欧州及び米国での臨床推奨用量である、本剤合計 100 U を 16±2 週間間隔で唾液腺内投与することと設定して 301 試験を実施した。その結果、3090 試験及び 301 試験の結果から、本剤 100 U においてプラセボに対する優越性が検証されるとともに、本剤 75 U についても有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性はいずれの投与量も許容可能であった（7.R.3 参照）。

3090 試験では 5 例の被験者で有害事象の発現（口内乾燥 3 例、咳嗽 1 例、耳下腺腫大 1 例）により減量が必要と判断され、4 例で 100 U から 75 U に、1 例で 75 U から 56.25 U に減量され、75 U に減量された 4 例中 2 例で 100 U に再増量された。減量経験のある被験者では、4 回目投与 16 週間時点において 4/5 例でベースライン時と比較して uSFR の減少が認められ、5 例全例で治験期間を通じて DSFS 合計スコアは概ね維持される傾向が認められた。減量後に発現した有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されない事象は 56.25 U へ減量した被験で発現した口内乾燥のみであり、減量後再増量した被験者では、減量の原因となった口内乾燥の再発は認められず、口内乾燥を再発した被験者を含め、いずれの被験者も治験中止には至らず治験を完遂した。301 試験では、口内乾燥の発現により 4 例で 100 U から 75 U へ減量された（グループ A 及び B：各 2 例）。減量した症例はいずれも治験期間を通じて DSFS 合計スコアは概ね維持される傾向が認められ、減量後には減量の原因となった口内乾燥の発現は認められず、治験中に多臓器機能不全症候群により死亡した 1 例（治験薬との因果関係は否定された）を除き、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、1 回あたりの通常投与量は合計 100 U と設定し、口内乾燥等の有害事象や流涎症状の程度に応じて、適宜減量して投与することが適切と考える。

また、脳卒中や脳性麻痺等の患者では痙縮及び慢性流涎を併発することがあり、本剤を同時に投与する場合が想定される。国内外の臨床試験において、上肢痙縮及び下肢痙縮並びに慢性流涎に対して本剤を同時投与した経験はなく、海外市販後情報及び公表文献においても、成人患者で痙縮及び流涎に対して本剤を同時に投与した報告は確認できていない。しかしながら、本剤は投与部位で局所的に効果を発揮すると想定されることから、慢性流涎に対する唾液腺内への投与と、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する筋肉内への投与を同時に実施した場合でも相互に作用を増強する可能性は低いと考えられることから、上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤 800 U を超える用量を反復投与したとき、安全性に明らかな問題は認められなかったとの報告を踏まえ（Toxins (Basel) 2018; 10: 140、J Neural Transm (Vienna) 2015; 122: 327-33）、本剤を痙縮及び流涎に同時投与する場合には、合計 800 U を上限とする旨を添付文書等において注意喚起することとした。

次に申請者は、投与方法及び投与間隔の設定根拠について、以下のように説明した。

3090 試験及び 301 試験のいずれにおいても、超音波検査又は解剖学的ランドマークに基づき、本剤 100 U 投与時には両側耳下腺に片側につき 30 U、両側顎下腺に片側につき 20 U として分割投与すること、本剤 75 U 投与時には両側耳下腺に片側につき 22.5 U、両側顎下腺に片側につき 15 U として分割投与することとされ、当該投与方法において本剤の有効性及び安全性が確認されている（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。3090 試験及び 301 試験はいずれも、本剤反復投与時の投与間隔は 16±2 週間と規定され、その平均投与間隔は約 16 週間であった（表 30）。

表 30 本剤反復投与時の前回投与からの投与間隔（3090 試験、301 試験、安全性解析対象集団）

	3090 試験		301 試験	
	本剤 100 U 群	本剤 75 U 群	グループ A	グループ B
2 回目投与 ^{a)}	16.13 ± 1.73 (89)	16.18 ± 1.95 (83)	16.02 ± 0.95 (48)	15.55 ± 1.04 (25)
3 回目投与 ^{a)}	16.21 ± 1.29 (84)	16.22 ± 1.23 (79)	15.47 ± 0.90 (48)	15.52 ± 0.86 (21)
4 回目投与 ^{a)}	16.46 ± 1.92 (79)	15.77 ± 1.99 (78)		

単位：週

a) 平均値±標準偏差（評価例数）

3090 試験及び 301 試験のいずれにおいても、本剤投与による流涎症状の改善は投与 16 週間まで持続

する傾向が認められたこと（7.R.2 参照）、また、投与間隔が 16 週間以上の被験者と比較して、14 週間以上 16 週間未満の被験者で臨床上問題となる明らかな安全性の懸念は認められなかったことから（7.R.3 参照）、投与間隔は通常 16 週間以上とした上で、患者状態に応じて投与間隔は 14 週間まで短縮可能と設定することとした。

投与部位の特定方法について、臨床試験では解剖学的ランドマーク又は超音波検査のいずれかの方法により投与部位を特定する手順を定めた上で、トレーニング済みの治験責任医師又は治験分担医師のみ投与可能と規定した。その結果、本剤単回投与時には 3090 試験で 104/184 例（56.5%）、301 試験でほとんどの被験者（87/92 例（94.6%））で超音波検査に基づく本剤投与が行われ、各試験の反復投与時の超音波検査に基づく本剤投与の頻度についても、各試験の単回投与時と同程度であった。3090 試験では投与部位の特定方法によって有害事象の発現状況及び有効性に明らかな違いは認められなかったこと、301 試験での解剖学的ランドマークによる投与経験は限られるものの、解剖学的ランドマークに基づき投与された症例において有効性及び安全性に特筆すべき傾向は認められていないことから、いずれの投与部位特定方法であっても本剤投与部位は適切に特定され、安全に投与可能であったと考える。なお、日本神経学会のボツリヌス治療に関する指針において、流涎に対するボツリヌス毒素製剤の投与はエコーガイド下での投与が効果的であるとされている（日本神経治療学会 標準的神経治療ボツリヌス治療 神経治療 2013; 30:473-94.）。以上の内容等を踏まえ、本剤の投与に関しては、添付文書等において、本剤の投与方法に関するトレーニングを受け、本剤の施注手技に必要な解剖学的知識、超音波検査に関する十分な知識・経験のある医師が行うよう注意喚起するとともに、本剤の唾液腺内投与に際しては解剖学的ランドマーク又は超音波検査で唾液腺を同定すること、臨床試験成績等から超音波検査での同定を推奨する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

3090 試験及び 301 試験における用法・用量の規定及び得られた試験成績を踏まえると、慢性流涎に対する本剤の用法・用量について、1 回あたりの通常用量を合計 100 U とし、両側耳下腺に片側につき 30 U、両側顎下腺に片側につき 20 U と設定すること、通常の投与間隔を 16 週間以上と設定し、患者の症状や状態に応じて投与間隔を 14 週間隔まで短縮できる旨を設定することは可能と判断する。また、有害事象の発現の有無及び流涎症状の程度に応じて減量可能と設定することは可能である。しかしながら、3090 試験及び 301 試験では 100 U からの減量時の投与量として 75 U が規定され、当該用量において減量時においても一定の有効性は示され、安全性は許容可能であったことを踏まえると、本剤の減量を検討する際には、本剤 75 U への減量を考慮するよう添付文書等で注意喚起するとともに、75 U への減量時の耳下腺及び顎下腺への本剤投与量を情報提供することが適切である。

上肢痙縮及び下肢痙縮、並びに慢性流涎に対する本剤同時投与について、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤投与時に想定されている嚥下障害の発現機序は、投与筋から遠隔筋への本剤の影響と考えられている一方で、流涎に対する本剤投与時に想定される嚥下障害の発現機序は、本剤の薬効又は原疾患によるものと考えられる旨が説明されている（7.R.3 参照）。筋肉内と唾液腺内に本剤を同時に投与した経験は得られていないことに加えて、本剤を唾液腺内投与した場合と筋肉内投与した場合に想定される嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現機序は異なり、同時投与したときの安全性は不明であること、嚥下障害及び誤嚥性肺炎は生命予後に影響を及ぼす重大な事象であること、また、ボツリヌス毒素製剤には拮抗薬等が存在しないことを踏まえると、上肢痙縮及び下肢痙縮と慢性流涎を合併する患者に対して、本剤の

唾液腺内投与と筋肉内投与を同時に実施することは避けるよう、添付文書等で注意喚起することが適切と判断する。

また臨床試験における本剤の投与部位同定方法に関する規定、及び得られた試験成績等を踏まえると、本剤の投与は投与方法に関するトレーニングを受け、本剤の施注手技に必要な解剖学的知識、超音波検査に関する十分な知識・経験のある医師が行うよう添付文書等で注意喚起するとともに、投与にあたっては解剖学的ランドマーク又は超音波検査で唾液腺を同定する旨、及び臨床試験成績等から超音波検査での同定を推奨する旨を注意喚起することは重要と判断する。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.3 項のとおり、本剤唾液腺内投与時には嚥下障害の発現リスクがあることは既に確認されていることから、新たな製造販売後の調査の実施は不要と考える。また、臨床試験において嚥下障害の発現割合が高い傾向が認められた筋ジストロフィー及び先天性ミオパチー患者に対する本剤投与時の安全性情報についても、製造販売後調査において更なる情報を収集するのではなく、通常の医薬品安全性監視活動において情報収集し、新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、既承認効能・効果である上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を筋肉内投与したときと比較して、慢性流涎に対する本剤唾液腺内投与には嚥下障害及び誤嚥性肺炎の発現割合が高い傾向が認められている。現時点までに得られている臨床試験成績からは、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等の発現に特に留意が必要であり、これらは致命的な転帰に至る可能性のある事象であること、臨床試験に組み入れられた患者の原疾患等は限られ、市販後にはより全身状態の悪い患者への投与も想定されること等を踏まえると、本邦の使用実態下における誤嚥性肺炎等をはじめとした本剤投与時の安全性情報について、製造販売後調査を実施してより早期に情報収集し、得られた情報を適宜臨床現場に提供することが適切と判断する。

また、本剤の慢性流涎に対する使用に際しては、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤投与時と同様に、施注手技に関して十分な知識・経験のある医師のみが使用し、廃棄等についても厳格に管理するとともに、適正使用が徹底されるよう、医療従事者に対して十分な注意喚起及び情報提供を継続的に行う等、適正使用を推進するための方策については引き続き実施する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性流涎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は慢性流涎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和7年5月19日

申請品目

[販売名]	ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
[一般名]	インコボツリヌストキシン A
[申請者]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	令和6年7月11日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.1 国内第Ⅲ相試験の試験計画について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 一定の重症度の流涎を呈し uSFR を評価可能な被験者数は限られ、実施可能性の観点から、301 試験を非盲検非対照試験として計画、実施したことはやむを得ない。301 試験及び 3090 試験の成績を総合的に評価することで、日本人慢性流涎患者に対する有効性及び安全性を評価した機構の方針に異論はない。
- 301 試験における uSFR の閾値を -0.04 g/min と設定したことについて、閾値の臨床的意義は確立していないものの、3090 試験成績や 301 試験における uSFR 以外の評価項目における有効性の成績等を踏まえると、本剤投与時に一定の臨床的意義のある有効性は認められていると考える。
- 301 試験グループ A 及び B の有効性はほぼ同様であり、301 試験グループ A における対象疾患以外の神経・筋疾患を有する慢性流涎患者に対しても、本剤の有効性は期待できるとの機構の意見は妥当である。

1.2 安全性、投与対象及び効能・効果について

本剤の安全性、並びに投与対象及び効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 投与対象及び効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本邦において流涎症は疾患名として確立していないこと等を踏まえ、本剤の効能・効果は「慢性流涎」とした上で、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項で、神経・筋疾患が原因となる慢性の流涎を有する患者を投与対象とする旨を注意喚起することが適切である。また、神経・筋疾患の種類や重症度を効能・効果等で制限しないとの機構の判断は適切である。
- 流涎の対応に苦慮している ALS 患者は多く、ALS 患者の流涎に対して本剤は重要な位置付けになると考えられる。臨床試験で得られた成績等も踏まえると、慢性流涎の適応において、ALS 患者に対する本剤の使用を禁忌としないことは適切である。また、全身性の神経筋接合部の障害を合併する患者（gMG、ランバート・イートン筋無力症候群等）に対する安全性及び有効性に関する情報は得られていないことから、既承認の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤使用時と同様に、慢性流涎に対する本剤の使用においても、全身性の神経筋接合部の障害を合併する患者への投与を引き続き禁忌とすることは妥当である。
- 慢性流涎に対する本剤使用時には、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等に特に注意が必要であるものの、適切な注意喚起を行うことで安全性は許容可能であるとの機構の判断は妥当である。

機構は、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 投与対象及び効能・効果について」の項に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果を「慢性流涎」とし、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において、神経・筋疾患が原因となる慢性の流涎を有する患者に使用すること、臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、重症度等の背景及び試験結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うよう注意喚起することが適切と判断した。

当該機構の対応は専門委員から支持され、以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、専門委員より本邦使用実態下における本剤唾液腺内投与時の安全性等に関する情報は製造販売後の調査等において情報収集を行うことが適切との意見が出され、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 及び表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・遠隔筋への影響 ・神経筋障害を有する患者への投与 ・過敏症反応 ・嚥下障害・誤嚥性肺炎（慢性流涎） 	<ul style="list-style-type: none"> ・中和抗体の産生 ・筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 ・他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数カ月間隔で投与したときの相互作用 ・痙攣発作（<u>上肢痙縮、下肢痙縮</u>） ・転倒（<u>下肢痙縮</u>） 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

（下線部：今回追加）

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（慢性流涎） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（慢性流涎） ・専門的知識・経験のある医師による使用の確保 ・流通管理 ・失活・廃棄の管理 ・医療従事者向けの資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布

（本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載、下線部：今回追加）

表 33 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性流涎患者
観察期間	本剤投与開始日から最長 52 週間
予定症例数	290 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、体重、原疾患、既往歴・合併症、罹病期間、重症度、前治療歴等） ・併用薬・併用療法 ・本剤投与状況（投与部位、投与量、投与部位特定方法等） ・有害事象 ・有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年と判断する。

[効能・効果]

1. 上肢痙縮
2. 下肢痙縮
3. 慢性流涎

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 上肢痙縮

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

2. 下肢痙縮

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{註)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

3. 慢性流涎

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
CI	Confidence interval	信頼区間
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSFS	Drooling severity and frequency scale	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GICS	Global impression of change scale	全般印象度の変化スケール
gMG	Generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HLT	High level terms	高位語
MMRM	Mixed-model for repeated measurement	反復測定混合モデル
mROMP	Modified radboud oral motor inventory for parkinson's disease	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH (医薬品規制調和国際会議) 国際医薬用語集
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
NPPV	Non-invasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気
OC	Observed cases	観察例
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SP3001 試験		MRZ60201/SP/3001 試験
SP3002 試験		MRZ60201/SP/3002 試験
TPPV	Tracheostomy positive pressure ventilation	気管切開下陽圧人工呼吸
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated salivary flow rate	安静時唾液分泌量
301 試験	—	NT 201S-301 試験 (CTD5.3.5.2-1、5.3.5.2-2)
0410 試験	—	MRZ 60201-0410/1 試験
0607 試験	—	MRZ 60201-0607/1 試験
3053 試験	—	MRZ 60201_3053_1 試験
3090 試験	—	MRZ60201_3090_1 試験 (CTD5.3.5.1-1)
3098 試験	—	MRZ 60201-3098_3 試験
3099 試験	—	BTC60201_3099_1 試験
%FVC	% Forced vital capacity	パーセント努力性肺活量
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
本薬	—	インコボツリヌストキシン A