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

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　慢性流涎の病態及び疫学 8
2.5.1.1.1　慢性流涎の病態 8
2.5.1.1.2　慢性流涎の診断 9
2.5.1.1.3　慢性流涎の患者数 10
2.5.1.2　慢性流涎の治療 10
2.5.1.2.1　慢性流涎の治療の現状 10
2.5.1.2.2　慢性流涎の治療の課題 13
2.5.1.2.3　NT 201 による治療の利点と臨床的位置付け 14
2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類 14
2.5.1.4　NT 201 の慢性流涎に対する臨床開発計画と承認申請の妥当性 15
2.5.1.4.1　海外における慢性流涎に対する開発及び承認状況 15
2.5.1.4.2　本邦における慢性流涎に対する臨床開発計画 16
2.5.1.4.3　本邦における臨床データパッケージ 17
2.5.1.4.4　目標適応症と用法・用量 18
2.5.1.5　規制当局との協議 18
2.5.1.5.1　医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外） 18
2.5.1.5.2　医薬品対面助言事後相談（オーファン以外） 20
2.5.1.5.3　事前面談（申請規格） 21
2.5.1.5.4　簡易相談 21
2.5.1.6　治験の倫理的実施 21
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.4　有効性の概括評価 23
2.5.4.1　背景及び概観 23
2.5.4.1.1　治験デザイン 23
2.5.4.1.1.1　海外 3090 試験 23
2.5.4.1.1.2　国内 301 試験 24
2.5.4.1.2　用法用量の選択 24
2.5.4.1.3　有効性評価項目 24
2.5.4.1.4　解析方法 25
2.5.4.1.4.1　解析対象集団 25
2.5.4.1.4.2　統計解析手法 25
2.5.4.1.5　試験対象集団の特性 26
2.5.4.2　有効性の成績 27

2.5.4.2.1　海外 3090 試験の有効性の解析結果 27
2.5.4.2.2　国内 301 試験の有効性の解析結果 28
2.5.4.2.3　海外 3090 試験と国内 301 試験の比較 28
2.5.4.2.4　部分集団における有効性 30
2.5.4.2.5　臨床的意義 31
2.5.4.3　推奨用法・用量の検討 31
2.5.4.4　効果の持続、耐薬性 33
2.5.4.5　有効性評価の結論 34
2.5.5　安全性の概括評価 34
2.5.5.1　安全性の評価に用いた臨床試験 34
2.5.5.2　患者集団及び曝露状況 38
2.5.5.2.1　人口統計学的及びその他のベースライン特性 38
2.5.5.2.2　治験薬の曝露状況 38
2.5.5.2.2.1　単回投与 38
2.5.5.2.2.2　反復投与 38
2.5.5.3　有害事象 38
2.5.5.3.1　有害事象の概要 38
2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象 42
2.5.5.3.2.1　有害事象 42
2.5.5.3.2.2　副作用 43
2.5.5.3.2.3　重症度が高度の有害事象 43
2.5.5.3.3　死亡及び重篤な有害事象 43
2.5.5.3.3.1　死亡 43
2.5.5.3.3.2　重篤な有害事象 44
2.5.5.3.4　その他の重要な有害事象 44
2.5.5.3.4.1　治験中止に至った有害事象 44
2.5.5.3.4.2　治験薬の減量に至った有害事象 45
2.5.5.3.5　特に注目すべき有害事象 45
2.5.5.3.6　背景因子別の有害事象 47
2.5.5.3.6.1　内因性要因 47
2.5.5.3.6.2　外因性要因 50
2.5.5.3.7　投与間隔別の有害事象 50
2.5.5.3.8　国内及び海外で実施した臨床試験で発現した有害事象の比較 51
2.5.5.3.9　既存適応との比較 52
2.5.5.4　安全性のその他の評価項目 52
2.5.5.4.1　臨床検査値 52
2.5.5.4.2　バイタルサイン及び体重 52
2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 52

2.5.5.5.1　薬物相互作用 52
2.5.5.5.2　妊娠及び授乳時の使用 53
2.5.5.5.3　免疫原性のリスク 53
2.5.5.5.4　過量投与 53
2.5.5.5.5　薬物乱用 53
2.5.5.5.6　離脱症状及び反跳現象 53
2.5.5.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響 53
2.5.5.6　市販後使用経験 54
2.5.5.7　安全性評価の結論 54
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1　治療の背景 54
2.5.6.1.1　疾患又は症状 54
2.5.6.1.2　現行の治療 55
2.5.6.2　ベネフィット 55
2.5.6.3　リスク 57
2.5.6.3.1　嚥下障害・誤嚥性肺炎 57
2.5.6.3.2　遠隔筋への影響 57
2.5.6.3.3　過敏症 57
2.5.6.3.4　神経筋障害を有する患者 58
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 58
2.5.7　参考文献 58

略語一覧表

略語	英語	日本語又は説明
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
DSFS	Drooling severity and frequency scale	流涎症状を重症度（5 段階）及び頻度（4 段階）で評価する合計 8 段階のリッカート尺度
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP	Extension period	継続投与期
EQ-5D	EuroQol 5-dimensions questionnaire	QoL に関する質問票。健康関連 QoL に対する標準化された評価尺度
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIA	Fluorescence immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定（法）
GICS	Global impression of change scale	全般印象度の変化スケール
HDA	Hemidiaphragm assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Merz	Merz Pharma GmbH & Co. KGaA	Merz 社
MMRM	Mixed-model for repeated measurement	反復測定混合モデル、線形混合モデルの一種
MP	Main period	二重盲検主要評価期
mROMP	Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson’s disease	発話症状、嚥下症状、及び流涎症状を 5 段階のリッカート尺度（1：通常の状態、5：最悪の状態）で評価する 24 項目の質問票（ROMP の一部改変）
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
NT 101	IncobotulinumtoxinA	XEOMIN®の有効成分 複合たん白質を含まないA型ボツリヌス毒素 一般名：インコボツリヌストキシン A（JAN）
NT 201	NT 201	被験薬の識別記号 インコボツリヌストキシンA を有効成分として含む注射剤
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
SOC	System organ class	器官別大分類
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated Salivary Flow Rate	安静時唾液分泌量

略語	英語	日本語又は説明
XEOMIN®	XEOMIN® 100 units powder for solution for injection XEOMIN® (incobotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular or intraglandular use	インコボツリヌストキシンAを有効成分として含む注射剤の海外での販売名の総称

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

NT 201（有効成分：インコボツリヌストキシン A）は、ドイツの Merz Pharma GmbH & Co. KGaA（以下、Merz 社）が製造する A 型ボツリヌス毒素製剤である。NT 201 は欧米販売名「XEOMIN®」として、2005 年にドイツで最初に承認され、現在、欧州では成人における眼瞼痙攣・片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、及び神経障害による慢性流涎に対する効能・効果で、米国では成人における眼瞼痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、慢性流涎、及び眉間の皺に対する効能・効果で承認されている。

本邦では、帝人ファーマ株式会社（以下、申請者）が、販売名「ゼオマイン®筋注用 50 単位、100 単位、200 単位」として、成人における上肢痙縮（2020 年 6 月承認）及び下肢痙縮（2021 年 6 月承認）に対する効能・効果で承認を取得している。今回、成人の慢性流涎患者を対象に国内で実施した第 III 相試験（国内 301 試験）の成績より NT 201 の有効性及び安全性を確認できたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

本承認申請における NT 201 の効能・効果（案）は「慢性流涎」である。

2.5.1.1　慢性流涎の病態及び疫学

2.5.1.1.1　慢性流涎の病態

唾液は、大唾液腺（耳下腺、顎下腺、舌下腺）及び小唾液腺（口蓋腺、口唇腺など）から 1 日に 1.0～1.5 L 分泌される。安静時唾液は 65%が顎下腺、23%が耳下腺、4%が舌下腺、8%が小唾液腺から分泌されるが、刺激時唾液は耳下腺からの分泌量が増大し、その割合が全体の 50%以上になる。唾液腺は自律神経である交感神経と副交感神経の二重支配を受けるが、唾液腺の自律神経支配は拮抗支配ではなく、いずれも唾液分泌を促進する。交感神経の神経終末から分泌されるノルアドレナリンが腺房細胞の基底側膜のアドレナリン受容体に結合すると、ムチンなどの唾液たん白質が分泌される。一方、副交感神経の神経終末から分泌されるアセチルコリンが腺房細胞の基底側膜のムスカリン受容体に結合すると、血漿中の水が唾液成分として分泌される [1)]。

慢性流涎は、嚥下する唾液の量に比して分泌される唾液の量が過多となることで、慢性的に口腔からよだれが流れ出る疾患である。慢性流涎は神経系疾患、唾液の分泌過剰、感覚機能障害、又は解剖学的機能不全（不正咬合など）によって引き起こされる [2)]。特に神経系疾患による慢性流涎が多く、原因となる神経系疾患としては、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）、筋ジストロフィーなどが知られている [2) ~7)]。唾液の分泌過剰には、口腔感染症などの炎症や薬剤（抗精神病薬、抗けいれん薬など）による副作用が知られている [2)]。

慢性流涎は患者本人及びその介護者に対して種々の負の影響を与えている。慢性流涎患者は、恥ずかしさによる社会的孤立、衛生上の問題（悪臭、衣服・周辺機器への付着）、健康上の問題（誤嚥性肺炎、口腔周辺の炎症）、会話・食事の難しさに苦しんでいる [3)、8) ~11)]。介護者は流涎に起因して、介護負担の増加、不安やうつにより介護者自身の生活の質（Quality of life：QoL）の低下に

苦しんでいる [11]。さらに、慢性流涎は誤嚥性肺炎を引き起こし、生命予後に重大な影響を及ぼす可能性がある [4]、[12] ~[14]。本邦の全国パーキンソン病友の会が実施したパーキンソン病患者の日常生活、医療、福祉に関するアンケート調査の結果、回答者の約 65%が「よだれ」に対して「問題である」と感じていることが示された [15]。また、英国のパーキンソン病患者を対象に運動症状及び非運動症状のうち最も厄介な症状の上位 3 つを回答させる臨床研究では、罹患期間が 6 年を超える進行期パーキンソン病患者では、数ある症状の中で「流涎」が 3 番目に厄介な症状であったと報告されている [16]。本邦で申請者が実施した、よだれが多くて気になる患者を 1名以上診察している医師[redacted]名を対象とした定量調査では、医師の 60%が「QoL の低下」、56%が「衛生上の問題」、43%が「介護者／家族への負担」、39%が「人格、尊厳の毀損」、38%が「誤嚥性肺炎」、37%が「誤嚥」を、慢性流涎により引き起こされる患者又は介護者の不利益として回答した [17]。本邦で申請者が実施した、慢性流涎患者本人及び患者の家族を対象とした定量調査では、患者の 78%が慢性流涎で困っていると回答した。慢性流涎による困りごととしては、患者本人からは「口元のよだれを拭くこと」（46%）、「人目が気になる」（42%）が多く挙げられ、よだれの対処だけでなく、心理的にマイナスな影響がみられた。患者の家族からは「服が汚れ、洗濯物が増える」（53%）、「口元のよだれを拭くこと」（53%）、「タオルやティッシュが大量に必要」（48%）、「床に落ちたよだれを拭くこと」（43%）が多く、慢性流涎患者の家族がよだれの対応に負担を感じていることを確認した [18]。

2.5.1.1.2　慢性流涎の診断

（1）慢性流涎の診断

小児及び成人の流涎の治療に関する国際的コンセンサスステートメントでは、流涎は多くの要因が関連する症状であり、様々な評価が必要であるため理想的には学術的なチームで対処されるべきとされている。その中で、流涎の診断では、患者の病歴、社会的感情の履歴、薬物治療（抗けいれん薬、ベンゾジアゼピン、神経弛緩薬）、呼吸の状態（咳、喘鳴、再発性肺炎）、唾液分泌の増加を引き起こすアレルギーの有無、胃食道逆流症の有無（重度の場合、唾液腺の過剰刺激を伴う可能性がある）、栄養と水分摂取の状況、神経学的検査（注意力、脳神経、一般的な運動能力／姿勢、緊張）、口腔顔面検査、口腔衛生、咬合と歯の健康及び歯科検査、嚥下機能検査、発話機能検査などの評価が推奨されている。最初の診断では患者の病歴及び社会的感情の履歴の徹底的な評価と、流涎の原因についての考察が含まれる。流涎の評価は患者の治療目標を調査することから始める。治療目標は医学的な目標だけでなく、社会的目標である場合もある [3]。また、英国では、慢性流涎の重症度に関する標準的な評価方法はなく、身体的評価と患者の病歴をもとに評価されている [19]。

（2）評価方法

海外では、流涎の評価尺度として Drooling severity and frequency scale（DSFS）、Movement Disorder Society-Unified Parkinson’s Disease Rating Scale（MDS-UPDRS）の［2.2 saliva and drooling］、Drooling Rating Scale、及び Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson’s Disease などが

知られている[8)、10)、20)～22)]。このうち DSFS は、ドイツの流涎に関する National German Guideline（S2k）[21)]、英国の National Institute for Health and Care Excellence（NICE）が 2019 年に発行したガイドライン[19)]、及び Parkinson's Europe と Merz Therapeutics GmbH が共催した Adult Sialorrhea Expert Forum の報告[10)]で、流涎の標準的な評価指標として紹介している。本邦では、前田らが流涎症状の評価方法として DSFS 及び Sialorrhea Scoring Scale を報告している[23)]。また、上述の慢性流涎の評価尺度とは異なる評価方法として、唾液を採取することにより単位時間当たりの安静時唾液分泌量（Unstimulated Salivary Flow Rate：uSFR）を定量的に評価する方法がある[20)、24)、25)]。

2.5.1.1.3　慢性流涎の患者数

慢性流涎は、主に神経系疾患を有する患者で多く認められる。本邦で慢性流涎の患者数を全国的に調査した疫学情報の報告はない。申請者が本邦で実施した定量調査[26)]でパーキンソン病及び脳卒中に起因した慢性流涎患者が多いことが示されたことから、海外のパーキンソン病及び脳卒中での慢性流涎の有病率と本邦での各疾患の患者数から本邦の慢性流涎患者数を推計した。2014 年の Srivanitchapoom らによるレビュー論文[8)]では、パーキンソン病患者での流涎の有病率は 10%～84%と報告されていることから、本邦のパーキンソン病患者（28.9 万人）の 10%～84%に当たる 2.9 万～24.3 万人が慢性流涎を有すると推計した。なお、パーキンソン病患者での慢性流涎の有病率が大きく異なる理由としては、流涎の標準的な定義や診断基準がなく、当該レビュー文献で引用された各論文で、多様な評価尺度が用いられたことが考えられる。脳卒中後の患者での慢性流涎の有病率については、台湾で実施された脳卒中後の長期生存のリスク要因を明らかにする前向きコホート研究[27)]において、嚥下障害のない患者 294 名の 5.3%、嚥下障害のある患者 130 名の 22%で流涎を認めたと報告されていることから、本邦の脳卒中患者数（140.0 万人）の約 10%に当たる 14.0 万人が慢性流涎を有すると推計した。

2.5.1.2　慢性流涎の治療

2.5.1.2.1　慢性流涎の治療の現状

（1）海外での治療法

慢性流涎の治療選択肢として、外科的治療、運動療法（口腔運動療法、聴覚刺激音で嚥下するように行動を修正する療法、口腔顔面協調訓練療法）、放射線療法、及び薬物療法がある[2)、21)、28)]。薬物療法としては、ボツリヌス毒素製剤及びコリン作動性ムスカリン受容体拮抗薬（以下、抗コリン薬）がある。

1）ボツリヌス毒素製剤

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る[29)～31)]。

パーキンソン病、ALS、及び脳性麻痺患者での慢性流涎に対して、A 型又は B 型ボツ

リヌス毒素製剤の唾液腺内投与（主に耳下腺、顎下腺）が有効で安全な治療法であることはメタアナリシス研究やシステマティックレビュー論文で報告されている[32)～37)]。その他、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、筋ジストロフィー、頭頸部がん、抗精神病薬の副作用といった多様な背景を持つ慢性流涎患者に対しても、A 型又は B 型ボツリヌス毒素製剤の唾液腺内投与が有効であるとの報告がある[5)、7)、38)～41)]。

また、A 型又は B 型ボツリヌス毒素製剤による唾液抑制作用は、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いる[8)、42)～44)]。2008 年に発行された American Academy of Neurology からの報告[45)]では、神経系疾患による流涎に対する A 型又は B 型ボツリヌス毒素製剤の推奨レベルは B（Probably effective）とされている。さらに、2019 年に発行されたドイツの流涎に関する National German Guideline（S2k）[21)]では、唾液量を減少させるための有効かつ安全な治療選択肢として、ボツリヌス毒素を大唾液腺（耳下腺及び顎下腺）に投与することが推奨されており、特に、パーキンソン病やその他の神経系疾患では、併用薬との相互作用が少ないため、第一選択薬として推奨されている。

インコボツリヌストキシン A を有効成分として含む A 型ボツリヌス毒素製剤である「XEOMIN®」は、海外で実施した慢性流涎患者を対象とした第 III 相試験の成績に基づき、2018 年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）から成人の慢性流涎に対して承認を取得し、2019 年に欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）から成人の神経系疾患による慢性流涎に対して承認を取得した。英国の NICE が 2019 年に発行したガイドライン[19)]は、A 型ボツリヌス毒素製剤である XEOMIN®を、慢性流涎に対する標準治療（よだれ掛けの使用、言語療法、作業療法などの非薬物治療）及び抗コリン薬による治療と比較して費用対効果に優れる治療法として推奨している。特に、神経系疾患による慢性的な流涎症状のある患者では、その神経系疾患に対して全身的な治療を受けていることが多いことから、重篤な副作用の懸念のある抗コリン薬ではなく、XEOMIN®を第一選択として推奨している。また、オーストラリアの医療環境での流涎治療における XEOMIN®の費用対効果を検討した報告では、神経系疾患を原因とする流涎患者では QoL が相当損なわれているが、流涎に対する直接的な医療コスト（介護者の負担や生産性などの潜在的な間接コストを含まない）について、XEOMIN®と標準治療（特別な治療介入をしない状況）を比較した結果、XEOMIN®が標準治療と比較して費用対効果の高い治療法であることが確認されている[46)]。

Rimabotulinumtoxin B を有効成分として含む B 型ボツリヌス毒素製剤である「MYOBLOC®」は、成人の慢性流涎に対して 1500～3500 U の耳下腺及び顎下腺内投与にて 2019 年に FDA より承認を取得した。

2）抗コリン薬

グリコピロニウム臭化物、アトロピン、及びスコポラミンなどの抗コリン薬が慢性流涎の治療に使用されているが、全身性の副作用［排尿困難又は尿閉、口渇、視覚障害、便秘、頻脈・動悸・不整脈、中枢神経系障害（血液脳関門を通過する薬剤の場合）など］

があり、高齢者では忍容性に乏しいとされている[42)、43)]。

グリコピロニウム臭化物は中枢移行性が低く中枢性の副作用のリスクが低いと言われており、欧米ではその経口液剤が小児の慢性流涎の治療薬として承認されている。アトロピンは様々な投与経路（経口、舌下、皮下、静脈内）で慢性流涎の治療に使われるが、治療効果を示す報告はわずかである。スコポラミンは主に経皮的に使用されている[21)]。

（2）本邦での治療法

本邦では、慢性流涎の治療選択肢として、海外と同様に、外科的治療、運動療法、及び薬物療法がある。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が、本邦では慢性流涎を効能・効果として承認されている医薬品はなく、いずれも適応外使用である。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[4)]。

パーキンソン病患者では、ドパミンの減少に伴う諸症状の改善のため、ドパミン前駆体であるレボドパが広く治療に用いられている。レボドパ製剤の「ドパゾール錠200 mg」[47)]の適応症は「パーキンソン氏病・パーキンソン症候群に伴う下記の諸症状の治療及び予防：寡動～無動、筋強剛、振戦、日常生活動作障害、仮面様顔貌、歩行障害、言語障害、姿勢異常、突進現象、膏様顔、書字障害、精神症状、唾液分泌過剰」であり、パーキンソン病・パーキンソン症候群の諸症状の一つに唾液分泌過剰が挙げられているが、パーキンソン病患者における唾液分泌過剰に対してドパゾールの有効性を評価した臨床試験は報告されていない。ドパゾールを含むレボドパ製剤が抗パーキンソン病薬として広く用いられているなか、パーキンソン病患者に流涎症状を有する患者が多いことを考慮すると、その効果は限定的であると推察する。

慢性流涎の治療に言及した本邦のガイドライン又は文献報告の記載を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　慢性流涎の治療に関連する本邦のガイドライン又は文献報告

出典	概要
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(4): 473-94.	唾液分泌過多やよだれは、パーキンソン病、脳性麻痺や ALS などの患者で、衛生面や日常生活や社会生活を阻害する。また、重症のパーキンソン病や ALS などでは、唾液分泌過多は嚥下性肺炎などを引き起こし生命予後に影響を与えることもあるため、その対策は重要である。ボツリヌス毒素の唾液腺内への投与により、アセチルコリン放出を抑制し過剰な唾液分泌を減少させることが可能であり有効性が高い。脳性麻痺、ALS やパーキンソン病の唾液分泌過多に有用であるとする多数の論文がある。唾液分泌過多には、薬物療法の効果は十分ではなく、侵襲的手術療法よりボツリヌス治療は安全性が高い。本邦では保険適応はないが、エコーガイド下での唾液腺へのボツリヌス治療は推奨される（グレード B）。
平野牧人.パーキンソン病とよだれ.日本神経摂食嚥下・栄養学会公式ホームページ.2017.	パーキンソン病の流涎患者では、コリン作動性ムスカリン受容体拮抗薬であるグリコピロニウム臭化物、ボツリヌス注射が海外では有効と報告されている。
前田哲也. パーキンソン病の流涎. Frontiers in Parkinson Disease. 2016;9(2);88-91.	パーキンソン病の流涎に対し、レボドパ製剤への反応がある場合にはリスク・ベネフィットを勘案して、その後の治療を決めると良い。コリン作動性ムスカリン受容体拮抗薬であるイプラトロピウム臭化物、グリコピロニウム臭化物があるが期待は高いとはいえず、ボツリヌス局注が期待できると海外では報告されている。非薬物療法として、嚥下訓練士や歯科衛生士などが随意嚥下で補うように指導する。
筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2023	本邦で保険適用となっている薬剤はない。流涎に加えて不眠や抑うつも合併する場合、抗コリン作用を期待して三環形抗うつ薬を使用することや 5%スコポラミン軟膏を両耳介後部乳様突起部に塗布することが有効なことがある。海外では、両側の顎下腺、又は耳下腺の全体又は一部に対する放射線療法、A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の超音波ガイド下での唾液腺注入は、いずれも有効性が報告されている。しかし、本邦では両者ともに未承認であるうえ、A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤は、ALS に投与禁忌となっている。
脳性麻痺リハビリテーションガイドライン 第 2 版	唾液腺への A 型ボツリヌス毒素製剤の投与は流涎の減少に効果的で誤嚥性肺炎の予防につながるが、十分な科学的根拠はない（推奨グレード C1）。

ALS：筋萎縮性側索硬化症

2.5.1.2.2　慢性流涎の治療の課題

慢性流涎に対するアンメットメディカルニーズは、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィーなど神経系疾患全般に存在する。慢性流涎は、患者の衛生上の問題、健康上の問題（誤嚥性肺炎、口腔周辺の炎症）、会話・食事の困難さ、恥ずかしさによる社会的孤立に加え、介護者又は家族の負担増加、うつ・不安による QoL の低下など多くの問題を引き起こしているにもかかわらず、治療の選択肢が限られており、適切な治療が施されていない状況にある。

本邦では、慢性流涎に対する薬物療法として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、いずれも適応外使用である。日本神経治療学会作成の治療指針[4)]において唾液分泌過

多（慢性流涎）に対するボツリヌス毒素治療が推奨されているものの、慢性流涎を効能・効果とするボツリヌス毒素製剤はなく、本邦での適応追加が期待されている[48)]。抗コリン薬は、慢性流涎に対する治療効果を示すエビデンスが限られており、パーキンソン病患者に抗コリン薬を処方する場合には十分な注意が必要である。抗コリン薬は唾液腺に特異的に作用するものではないため、尿閉、胃腸関連症状（便秘など）、眼圧上昇、発汗抑制、唾液分泌低下、口内乾燥、体温上昇、霧視などの副作用リスクがある。さらに、中枢神経系に作用することで、認知障害や認知症のリスクを高める。特に高齢患者では、複数の薬剤を併用することで抗コリン作用が増大し、深刻な副作用を引き起こす可能性がある[10)]。

2.5.1.2.3　NT 201 による治療の利点と臨床的位置付け

A 型ボツリヌス毒素製剤である NT 201 は、唾液腺内投与により慢性流涎患者の唾液分泌を局所的に抑制することが可能であるため、抗コリン薬のように全身性の副作用を懸念することなく、流涎症状を改善することができると考える。慢性流涎はパーキンソン病、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、ALS などの神経系疾患、薬剤性の副作用などによる唾液の過剰分泌など様々な原因で起こるが、NT 201 は唾液腺からの唾液分泌を抑制するというシンプルな作用機序であり、原因疾患を限定しない広範な慢性流涎患者に対して流涎症状を改善することができる。また、NT 201 は注射剤であるため、嚥下機能が低下した患者に対して内服の負担を増加させることがない。

NT 201 は 1 回の投与で約 4 ヵ月有効性が持続することから、患者の来院の負担を増加させることなく治療することができる。また、NT 201 は A 型ボツリヌス毒素製剤であるが、天然の A 型ボツリヌス毒素から複合たん白質を除去した毒素本体を含有する製剤であり、低抗原性のため中和抗体が発現しにくいという特徴を有している。このため中和抗体によって有効性が減弱することなく長期間使用しやすいことが期待される。

以上の通り、本邦において NT 201 は慢性流涎に対する有効で安全な新規の治療法となりうる。本邦では、慢性流涎に対する保険適応薬がないため、NT 201 が適応を取得すると本邦で初めての慢性流涎治療薬となる。また、ボツリヌス毒素製剤は慢性流涎に対する有効かつ安全な治療選択肢として国内外のガイドラインで推奨されており、さらに、NT 201 が海外で既に承認され販売されている状況で、ドイツ及び英国のガイドラインでは慢性流涎の第一選択薬とされていることを踏まえると、NT 201 は本邦においても慢性流涎治療の第一選択として位置付けられると考える。

2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類

NT 201 は、Merz 社が製造している A 型ボツリヌス毒素の注射剤（凍結乾燥製剤）である。NT 201 の有効成分であるインコボツリヌストキシン A（NT 101）は、嫌気性細菌である A 型ボツリヌス菌（Clostridium botulinum）の培養により製造された 100 kDa の H 鎖と 50 kDa の L 鎖がジスルフィド結合によって共有結合した A 型ボツリヌス毒素であり、精製の過程で細菌由来の複合たん白質が除去された純粋な A 型ボツリヌス毒素である。

NT 201 は、末梢コリン作動性神経終末に作用し、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより、筋緊張状態を緩和し、その効果は 2～5 ヵ月間持続する。この作用機序が、

痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣、及び眉間の表情皺といった病理学的に異常な筋収縮又は筋緊張を伴う疾患に治療効果を発揮している。

慢性流涎に対し、NT 201 は副交感神経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、唾液腺において水及び電解質の分泌を抑制することにより、唾液分泌の抑制効果を示す。

2.5.1.4　NT 201 の慢性流涎に対する臨床開発計画と承認申請の妥当性

2.5.1.4.1　海外における慢性流涎に対する開発及び承認状況

慢性流涎の適応症を対象とした海外試験を表 2.5-2 に、海外での承認状況を表 2.5-3 に示す。

成人の様々な神経障害により発症する、慢性的で問題となる流涎患者を対象とした第 III 相試験（海外 3090 試験）を 2014～2016 年にドイツとポーランドで実施した結果、NT 201 の 100 U ではプラセボに対して統計学的に有意な uSFR の減少及び改善方向の全般印象度の変化スケール（Global impression of change scale：GICS）を示した。この海外 3090 試験結果に基づき、米国では 2018 年 7 月に FDA より「慢性流涎（Chronic Sialorrhea）」の適応にて「The recommended total dose is 100 units per treatment session consisting of 30 units per parotid gland and 20 units per submandibular gland, no sooner than every 16 weeks.」の用法・用量で承認された。また、欧州（英国、独国、仏国を含む）では、2019 年 5 月に EMA より「神経系疾患による慢性的な流涎症状（流涎）[chronic drooling (sialorrhea) due to neurological disorders.]」の適応にて「The recommended dose is 100 units per treatment session. This maximum dose should not be exceeded. The period between each treatment session should be at least 16 weeks.」の用法・用量で承認された。

米国では、小児・幼児の神経障害（脳性麻痺、外傷性脳損傷）又は知的障害により発症する慢性の流涎患者を対象とした第 III 相試験（海外 3091 試験）の結果をもとに、2020 年 12 月に小児の慢性流涎への適応が承認された。

表 2.5-2　慢性流涎の適応症を対象とした海外試験

試験の相 試験番号	目的	対象 治験デザイン	投与回数 観察期間	投与群（投与量） 及び被験者数
第 III 相 海外 3090 試験	有効性 安全性	成人の神経障害により発症する慢性の流涎患者／前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	耳下腺、顎下腺内投与 16 週間 × 4 サイクル	NT 201 群（100 U、75 U）及びプラセボ群 計 184 名
第 III 相 海外 3091 試験	有効性 安全性	小児・幼児の神経障害又は知的障害により発症する慢性の流涎患者／前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	耳下腺、顎下腺内投与 16 週間 × 4 サイクル	NT 201 群（2 U/kg 体重、最大 75 U）及びプラセボ群 計 255 名

表 2.5-3　海外の承認状況

承認国 承認時期	効能・効果	用法・用量
米国 2018 年 7 月 2020 年 12 月（小児への効能追加）	慢性流涎（2 歳以上） Chronic Sialorrhea in patients 2 years of age and older	推奨投与量は 1 回当たり 100 U（耳下腺 1 ヵ所当たり 30 U、顎下腺 1 ヵ所当たり 20 U）とし、16 週間以上空けて投与する。 The recommended total dose is 100 units per treatment session consisting of 30 units per parotid gland and 20 units per submandibular gland, no sooner than every 16 weeks.
ドイツ、フランス、英国 2019 年 5 月	神経系疾患による慢性的な流涎症状（流涎） Chronic drooling (sialorrhea) due to neurological disorders	推奨投与量は 1 回当たり 100 U とする。1 回当たりの投与量は 100 U を超えないこと。投与間隔は 16 週間以上とする。 The recommended dose is 100 units per treatment session. This maximum dose should not be exceeded. The period between each treatment session should be at least 16 weeks.

2.5.1.4.2　本邦における慢性流涎に対する臨床開発計画

本邦において、慢性流涎患者を対象としたプラセボ対照試験の実施は極めて困難であることから、海外での承認申請に用いられたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外第 III 相試験（海外 3090 試験）と本邦で実施する非盲検非対照単一用量第 III 相試験（国内 301 試験）の 2 試験から成る臨床データパッケージにより、製造販売承認事項一部変更承認申請することとした。

以下に臨床開発計画の根拠を示す。

（1）海外第 III 相試験（海外 3090 試験）を主たる評価資料として利用する根拠

海外 3090 試験において、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な uSFR の減少及び改善方向の GICS を示した。NT 201 の有効性に用量依存性を認めたが、NT 201 75 U 群と NT 201 100 U 群の安全性に問題となる差はなかった。また、プラセボ群では uSFR の減少量は少なく、プラセボ効果の影響は小さいと考える。加えて、NT 201 による唾液分泌抑制の作用メカニズムや、他の適応症でこれまでに実施した NT 201 の臨床試験では有効性及び安全性に民族差はなかったことなどから、慢性流涎に対する NT 201 の投与は内因性民族的要因による影響を受けにくいと考える[49)～51)]。また、慢性流涎の治療薬、パーキンソン病や脳卒中の診断又は疾患定義などの外因性民族的要因の異同もないと考える[52)～54)]。

以上より、慢性流涎に対する NT 201 の有効性及び安全性は、内因性及び外因性の民族的要因による影響を受けにくいことから、海外 3090 試験を主たる評価資料として利用可能と考えた。

（2）本邦で用量反応第 II 相試験が不要と考える理由

慢性流涎に対する NT 201 の有効性及び安全性は、内因性及び外因性の民族的要因による影響を受けにくいことから、NT 201 100 U は日本人の慢性流涎患者でも有効かつ安全な用量であると推定される。民族間で用量反応性の差異はないと考え、NT 201 100 U のみの有効性及び安全性を評価することで、日本人に対する NT 201 の有効性及び安全性を説明可能であり、日本人の慢性流涎患者でのプラセボを含めた NT 201 の用量反応試験は不要と考えた。

（3）国内第 III 相試験を非盲検非対照試験で有効性を評価可能と考える理由

主要評価項目とする投与 4 週後の uSFR の変化量の期待値を海外 3090 試験の NT 201 100 U 群の結果、閾値を海外 3090 試験のプラセボ群の結果に基づき設定し、海外 3090 試験と同程度の有効性が認められるか否かを判断することで、非盲検非対照試験で有効性を評価可能と考えた。

2.5.1.4.3　本邦における臨床データパッケージ

評価資料とした臨床試験を表 2.5-4 に示す。

本承認申請では、海外 3090 試験と国内 301 試験の 2 試験を評価資料とした。

表 2.5-4　臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号 試験の相 添付資料番号	実施地域	対象	治験デザイン	用法・用量 観察期間	被験者数 （投与例）
海外 3090 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	海外	慢性流涎	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同	MP： 75 U、100 U、又はプラセボを耳下腺又は顎下腺内に投与 単回投与 EP： 75 U 又は 100 U を耳下腺又は顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：64 週間	計 184 名
国内 301 試験 第 III 相 ［5.3.5.2-2］	国内	慢性流涎	非盲検、非対照、単群、多施設共同	100 U を耳下腺及び顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：48 週間	計 92 名

EP：継続投与期、MP：二重盲検主要評価期

2.5.1.4.4　目標適応症と用法・用量

本承認申請の効能・効果（案）及び用法・用量（案）を表 2.5-5 に示す。

表 2.5-5　効能・効果（案）及び用法・用量（案）

申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
申請品目	販売名：ゼオマイン®筋注用 50 単位／100 単位／200 単位 一般名：インコボツリヌストキシン A
効能・効果（案）	慢性流涎
用法・用量（案）	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。

2.5.1.5　規制当局との協議

2.5.1.5.1　[redacted]相談[redacted]

国内 301 試験（NT 201S-301 試験）の実施に先立って、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談を実施し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より以下の見解を得た。

（1）臨床データパッケージ（案）の充足性について

「慢性流涎症（唾液過多の改善）」を適応とした本邦における NT 201（以下、本剤）の製造販売承認事項一部変更承認申請に向けて、[redacted]について、受入れ可能と考える。

（2）国内 301 試験の治験実施計画書骨子（案）の妥当性について

1）治験デザイン

[redacted]実施することはやむを得ないと考える。

[redacted]受入れ可能と考える。

2)用法・用量

用量を、[redacted]ことについて以下の点を踏まえると、受入れ可能と考える。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

投与間隔を[redacted]について、受入れ可能である。[redacted]

[redacted]

3）　対象患者

[redacted]ことについて、受入れ可能である。

4）評価項目、estimand 及び解析方法

[redacted]について、受入れ可能である。

[redacted]について特に異論はない。

[redacted]について特に異論はない。

なお、[redacted]説明する必要がある。

5）目標被験者数

[redacted]について受入れ可能と考えるが[redacted]

2.5.1.5.2　[redacted]相談[redacted]

[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施し、機構より以下の見解を得た。

(1) 治験デザイン

[redacted]について、特に異論はない。

(2) 対象患者

[redacted]について、特に異論はない。

(3) 評価項目

[redacted]

[redacted]ことについて、特に異論はない。

[redacted]ことについて、特に異論はない。

[redacted]ことについて、特に異論はない。

[redacted]受入れ可能と考える。

（4）目標被験者数

[redacted]について、受入れ可能と考える。[redacted]

2.5.1.5.3　[redacted]面談[redacted]

[redacted]を目的に20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]面談を実施した。[redacted]、機構から異議はなかった。

2.5.1.5.4　[redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施し[redacted]機構から異議はなかった。

2.5.1.6　治験の倫理的実施

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請において、NT 201 に関する新たな生物薬剤学試験は実施していない。海外 3090 試験におけるヒト血清中抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の分析には、既承認申請で評価済みのブリッジングアッセイによる抗 NT 101 抗体分析法［蛍光免疫測定法（Fluorescence immunoassay : FIA）］及

びマウス片側横隔膜アッセイによる中和抗体分析法［片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm assay : HDA）］を用いた。国内 301 試験におけるヒト血清中抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の分析には、重要試薬のロット変更に伴うパーシャルバリデーションを実施した FIA 法及び HDA 法を用いた［2.7.1 項］。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

NT 201 は局所投与製剤であり、その有効成分である NT 101 は生物活性が高く、臨床用量はごく微量となる。そのため、生体試料中の NT 101 を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難であり、本承認申請に際してヒトでの新たな薬物動態試験は実施していない。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6　有効性評価に用いた臨床試験（評価資料）

試験番号 試験の相 添付資料番号	対象疾患 治験デザイン	用法・用量 観察期間	被験者数（FAS）	有効性主要評価項目
海外 3090 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	慢性流涎 プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同	MP： 75 U、100 U、又はプラセボを耳下腺又は顎下腺内に投与 単回投与 EP： 75 U 又は 100 U を耳下腺又は顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：64 週間	MP： 75 U：74 名 100 U：74 名 プラセボ：36 名 EP： 75 U：84 名 100 U：89 名	1 回目投与 4 週後の uSFR の変化量 1 回目投与 4 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS
国内 301 試験 第 III 相 ［5.3.5.2-2］	慢性流涎 非盲検、非対照、単群、多施設共同	100 U を耳下腺及び顎下腺内に投与 3 回投与 投与間隔：16 ± 2 週間 総観察期間：48 週間	91 名 グループ A：57 名 グループ B：34 名	1 回目投与 4 週後の uSFR の変化量

EP：継続投与期、FAS：最大の解析対象集団、GICS：全般印象度の変化スケール、MP：二重盲検主要評価期、uSFR：安静時唾液分泌量

2.5.4.1.1　治験デザイン

2.5.4.1.1.1　海外 3090 試験

海外 3090 試験は、二重盲検主要評価期（Main period：MP）の 1 サイクルと継続投与期（Extension period：EP）の 3 サイクル（1 サイクル＝治験薬投与＋観察期間）からなり、投与間隔は 16 週間（許容範囲：14～18 週間）、総観察期間は 64 週間（許容範囲：56～72 週間）とした。MP では、被験者を NT 201 75 U 群、NT 201 100 U 群、又はプラセボ群に 2：2：1 の比で無作為に割り付け、盲検下で治験薬（NT 201 75 U、NT 201 100 U、又はプラセボ）を 1 回投与した。EP では、すべての被験者に盲検下で NT 201（75 U 又は 100 U）を 3 回投与した。

治験デザインの詳細は［2.7.6.1.1 項］に示す。

2.5.4.1.1.2　国内 301 試験

国内 301 試験は、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、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たグループ A と、より広範な慢性流涎患者を対象としたグループ B より構成した。両グループ共に、NT 201 100 U を 3 回投与した。投与間隔は 16 週間（許容範囲：14～18 週間）、総観察期間は 48 週間（許容範囲：42～54 週間）とした。

治験デザインの詳細は［2.7.6.2.1 項］に示す。

2.5.4.1.2　用法用量の選択

投与部位及び投与量を表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7　投与部位及び投与量

投与部位		海外 3090 試験			国内 301 試験
		プラセボ群	NT 201 75 U 群	NT 201 100 U 群	
耳下腺	右側	プラセボ（0.6 mL）	22.5 U（0.6 mL）	30 U（0.6 mL）	30 U（0.6 mL）
	左側	プラセボ（0.6 mL）	22.5 U（0.6 mL）	30 U（0.6 mL）	30 U（0.6 mL）
顎下腺	右側	プラセボ（0.4 mL）	15 U（0.4 mL）	20 U（0.4 mL）	20 U（0.4 mL）
	左側	プラセボ（0.4 mL）	15 U（0.4 mL）	20 U（0.4 mL）	20 U（0.4 mL）

（）内は容量を示す

海外 3090 試験の 3 回目及び 4 回目の投与では、前サイクルで発現した有害事象により投与量を 25%減量することを 1 回に限り許容した。

国内 301 試験では、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、投与量を 25%減量することを許容した。2 回目の投与時に減量した場合、3 回目の投与では治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を考慮した上で通常の用量に戻すことも可とした。

2.5.4.1.3　有効性評価項目

海外 3090 試験及び国内 301 試験の有効性評価項目を表 2.5-8 に示す。各評価項目の評価方法は［2.7.3.1.2 項］に示す。

表 2.5-8　有効性評価項目

評価項目	海外 3090 試験	国内 301 試験	
		グループ A	グループ B
uSFR	◎1 回目投与 4 週後 ○各検査時点	◎1 回目投与 4 週後 ○各検査時点	-
GICS［被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価］	◎1 回目投与 4 週後 ○各検査時点	○	○
GICS［介護者の評価（介護者がいる場合のみ)］	○	○	○
DSFS	○	○	○
mROMP speech symptoms（発話機能）	○	○	-
mROMP drooling（流涎症状）	○	○	-
EQ-5D	○（EQ-5D-3L）	○（EQ-5D-5L）	-
投与間隔の長さ	○	-	-

DSFS：Drooling severity and frequency scale、EQ-5D：EuroQol 5-dimensions questionnaire、GICS：全般印象度の変化スケール、mROMP：Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease、uSFR：安静時唾液分泌量
◎：主要評価項目、○：副次評価項目又はその他の評価項目

2.5.4.1.4　解析方法

2.5.4.1.4.1　解析対象集団

海外 3090 試験及び国内 301 試験の主要な解析対象集団を表 2.5-9 に示す。

表 2.5-9　主要な解析対象集団

	海外 3090 試験	国内 301 試験
有効性評価	FAS： 治験薬の投与が一度でもあり、uSFR のベースライン値を有する被験者	FAS： 登録した被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者
安全性評価	安全性解析対象集団： 治験薬の投与が一度でもある被験者	安全性解析対象集団： 登録した被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の安全性評価が存在する被験者

FAS：最大の解析対象集団、uSFR：安静時唾液分泌量

2.5.4.1.4.2　統計解析手法

（1）海外 3090 試験

検証的解析は最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）を対象とした。

有効性の 2 つの主要評価項目の解析では、Mixed-model for repeated measurement（MMRM）を用いて、NT 201 投与群とプラセボ群の最小二乗平均値を比較した（両側有意水準 5%）。詳細は［2.7.3.1.3.1 項］に示す。

（2）国内 301 試験

有効性の主たる解析は FAS を対象とした。

有効性の主要評価項目の解析では、MMRM を用いて最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の 95%信頼区間の上限が、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。なお、海外 3090 試験のプラセボ群の投与 4 週後の uSFR のベースラインから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、国内 301 試験で有効と判定するための閾値を−0.04 g/min と設定した。詳細は［2.7.3.1.3.2 項］に示す。

2.5.4.1.5　試験対象集団の特性

海外 3090 試験と国内 301 試験のグループ A は同じ患者集団［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）、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者］を対象とした。国内 301 試験のグループ B は、海外 3090 試験で対象としなかった患者集団（脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィーなどの慢性流涎患者）を含む、より広範な慢性流涎患者を対象とした。流涎の重症度は、海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、DSFS の合計スコアが 6 以上、mROMP drooling A）のスコアが 3 以上、mROMP swallowing symptoms A）のスコアが 2 以下かつ C）のスコアが 3 以下を対象とした。

FAS において、男性の割合は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 70.3%（52/74 名）、プラセボ群で 77.8%（28/36 名）、国内 301 試験のグループ A で 75.4%（43/57 名）、グループ B で 76.5%（26/34 名）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 66.0 ± 11.6 歳、プラセボ群で 63.5 ± 10.6 歳、国内 301 試験のグループ A で 67.6 ± 9.7 歳、グループ B で 67.5 ± 14.2 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 79.8 ± 14.0 kg、プラセボ群で 80.6 ± 16.4 kg、国内 301 試験のグループ A で 58.5 ± 11.9 kg であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、パーキンソン病が 71.6%（53/74 名）、脳卒中後が 18.9%（14/74 名）、非定型パーキンソニズムが 6.8%（5/74 名）、外傷性脳損傷後が 2.7%（2/74 名）、プラセボ群では、パーキンソン病が 72.2%（26/36 名）、脳卒中後が 19.4%（7/36 名）、非定型パーキンソニズムが 8.3%（3/36 名）、外傷性脳損傷後が 2.8%（1/36 名）であった。国内 301 試験のグループ A では、パーキンソン病が 87.7%（50/57 名）、非定型パーキンソニズムが 7.0%（4/57 名）、脳卒中後が 5.3%（3/57 名）、その他［症候性てんかん及び失語症（脳卒中後の被験者と同一）］が 1.8%（1/57 名）で、外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。グループ B では、パーキンソン病が 73.5%（25/34 名）、筋ジストロフィーが 8.8%（3/34 名）、ALS 及びその他（先天性ミオパチー、多発性硬化症）が各 5.9%（2/34 名）、非定型パーキンソニズム及び脳性麻痺が各 2.9%（1/34 名）であった。ベースラインの uSFR の平均値 ± 標準偏差は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 0.40 ± 0.27 g/min、プラセボ群で 0.38 ± 0.23 g/min、国内 301 試験のグループ A で 0.21 ± 0.19 g/min であった。ベースラインの DSFS の合計スコアの平均値 ± 標準偏差は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 6.78 ± 0.90、プラセボ群

で 6.97 ± 1.06、国内 301 試験のグループ A で 7.51 ± 0.89、グループ B で 7.62 ± 1.02 であった。ボツリヌス毒素（ボツリヌス毒素 A）による治療歴を有する被験者は、海外 3090 試験では NT 201 100 U 群の 1 名のみで、国内 301 試験ではグループ A で 3 名、グループ B で 2 名であった［表 2.7.3-8］。

海外 3090 試験では、人口統計学的及びその他のベースライン特性に投与群間で大きな差はなかった。国内 301 試験のグループ A の人口統計学的及びその他のベースライン特性は、体重とベースラインの uSFR を除き、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同様であり、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A の結果は比較可能と考えた。海外 3090 試験 NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A の体重の差異に伴う有効性評価への影響については「2.5.4.2.4 部分集団における有効性」に、ベースラインの uSFR の差異に伴う有効性評価への影響については「2.5.4.2.3 海外 3090 試験と国内 301 試験の比較」に示す。海外 3090 試験と国内 301 試験のグループ A では流涎の原因と推定される対象疾患を特定したが、国内 301 試験のグループ B では、本邦で治療対象となりうるより幅広い患者を対象とした。また、いずれの試験でも流涎症状が一定以上の重症度を有する患者を対象としたが、製造販売後では重症度に関わらず、流涎症状が患者又は介護者にもたらす影響の程度に応じて医師の判断に基づき投与されることを想定している。

2.5.4.2　有効性の成績

2.5.4.2.1　海外 3090 試験の有効性の解析結果

主要評価項目である 1 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、NT 201 100 U 群で−0.13 ± 0.026、プラセボ群で−0.04 ± 0.033 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は−0.09 ± 0.031（95%信頼区間：−0.15、−0.03）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差を認めた（P=0.004）［表 2.7.6.1-8］。副次評価項目である 1 回目投与 8 及び 12 週後の uSFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（MMRM 解析）についても、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に大きく、uSFR の減少を認めた［表 2.7.6.1-11］。

もう一つの主要評価項目である 1 回目投与 4 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、NT 201 100 U 群で 1.25 ± 0.144、プラセボ群で 0.67 ± 0.186 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は 0.58 ± 0.183（95%信頼区間：0.22、0.94）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差を認めた（P=0.002）［表 2.7.6.1-9］。副次評価項目である 1 回目投与 1、2、8、及び 12 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値（MMRM 解析）は、いずれの検査時点でも改善方向の値を示し、投与 8 及び 12 週後では、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった［表 2.7.6.1-12］。

その他の評価項目［介護者の評価による GICS、DSFS、及び mROMP drooling（流涎症状）］も、一貫して被験者の流涎症状の改善を支持する結果であった。

2 回目投与以降も単回投与と同様の治療効果を認めた。

2.5.4.2.2　国内 301 試験の有効性の解析結果

主要評価項目である 1 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は−0.08 ± 0.009（95%信頼区間：−0.10、−0.06）であり、事前に設定した有効性評価基準（1 回目投与 4 週後の uSFR の変化量の 95%信頼区間の上限が閾値である−0.04 g/min を下回る）を満たしたことから、主要評価項目を達成した［表 2.7.6.2-6］。

副次評価項目について、いずれの検査時点でも、uSFR は同程度の減少を認めた［表 2.7.6.2-7］。被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は、グループを併合した集団及びいずれのグループでも、改善方向の値を示した［表 2.7.6.2-11］。DSFS の合計スコア及びサブスコア（重症度スコア、頻度スコア）は、グループを併合した集団及びいずれのグループでも、減少（改善）を認めた［表 2.7.6.2-15］。mROMP drooling スコアも減少（改善）を認めた［表 2.7.6.2-18］。

2 回目投与以降も単回投与と同様の治療効果を認めた。

2.5.4.2.3　海外 3090 試験と国内 301 試験の比較

（1）uSFR

uSFR のベースラインの平均値 ± 標準偏差は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 0.40 ± 0.27 g/min、プラセボ群で 0.38 ± 0.23 g/min、国内 301 試験のグループ A で 0.21 ± 0.19 g/min であり、国内 301 試験のベースラインの uSFR は海外 3090 試験より小さかった。過去の研究報告より唾液分泌量に民族差はないことから[49)、50)]、国内 301 試験と海外 3090 試験の差は、試験間でのばらつきによるものと考える。

ベースラインの uSFR に試験間で差があったことを踏まえ、海外 3090 試験と国内 301 試験の唾液分泌抑制効果を直接的に比較するため、海外 3090 試験及び国内 301 試験を統合したデータに対して MMRM 解析を行った。その結果、uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、1 回目投与 4 週後では、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−0.11 ± 0.016、プラセボ群で−0.02 ± 0.022、国内 301 試験で−0.14 ± 0.018、1 回目投与 8 週後では、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−0.11 ± 0.015、プラセボ群で 0.01 ± 0.022、国内 301 試験で−0.13 ± 0.018、1 回目投与 12 週後では、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−0.10 ± 0.016、プラセボ群で 0.00 ± 0.023、国内 301 試験で−0.12 ± 0.019、1 回目投与 16 週後では、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−0.09 ± 0.017、プラセボ群で 0.01 ± 0.024、国内 301 試験で−0.13 ± 0.020 であった。いずれの検査時点でも、国内 301 試験の uSFR の変化量は、海外 3090 試験のプラセボ群よりも統計学的に有意に大きく、かつ海外 3090 試験の NT 201 100 U 群との間に統計学的に有意な差はなかった［表 2.7.3-10］。

uSFR のベースラインからの変化率の平均値は、1 回目投与 4 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−19.62%、国内 301 試験で−34.42%、1 回目投与 8 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−24.83%、国内 301 試験で−27.20%、1 回目投与 12 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−15.72%、国内 301 試験で−22.79%、1 回目投与 16 週後では

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で−11.22%、国内 301 試験で−20.77%であった［表 2.7.3-11］。国内 301 試験の uSFR のベースラインからの変化率は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群に比べてやや高かった。

uSFR が 30%以上減少した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 50.7%（37/73 名）、国内 301 試験で 66.1%（37/56 名）、1 回目投与 16 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 44.4%（32/72 名）、国内 301 試験で 50.0%（27/54 名）であった［表 2.7.3-12］。uSFR が 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合に、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験で大きな差はなかった。

以上より、国内 301 試験においても、海外 3090 試験と同程度の唾液分泌抑制効果を認めた。

（2）GICS

1）被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS

海外 3090 試験では、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後では NT 201 100 U 群で 1.04 ± 1.03、プラセボ群で 0.47 ± 0.84、1 回目投与 16 週後では NT 201 100 U 群で 0.72 ± 1.05、プラセボ群で 0.20 ± 1.08 であり、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きく改善方向の値を示した。国内 301 試験のグループ A では、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で 0.55 ± 1.19、1 回目投与 16 週後で 0.56 ± 1.06 であった［表 2.7.3-16］。

被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後では、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 72.6%（53/73 名）、国内 301 試験のグループ A で 55.4%（31/56 名）、1 回目投与 16 週後では、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 59.7%（43/72 名）、国内 301 試験のグループ A で 57.4%（31/54 名）であった［表 2.7.3-17］。

国内 301 試験のグループ A における被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の平均値は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群に比べて小さかったが、GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合に大きな差はなく、いずれの試験でも、投与 1 週後から 16 週後まで半数以上の被験者で GICS が 1 以上の改善方向の値を示した。

2）介護者の評価による GICS

海外 3090 試験では、介護者の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後では、NT 201 100 U 群で 1.14 ± 0.98（n=58）、プラセボ群で 0.48 ± 0.83（n=29）、1 回目投与 16 週後では、NT 201 100 U 群で 0.95 ± 0.99（n=57）、プラセボ群で 0.41 ± 0.97（n=27）であり、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きく改善方向の値を示した。国内 301 試験のグループ A では、介護者の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で 0.32 ± 1.32（n=22）、1 回目投与 16 週後で 0.35 ± 1.07（n=23）であっ

た［表 2.7.3-20］。

国内 301 試験のグループ A における介護者の評価による GICS の平均値は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群に比べて小さかったが、いずれの試験でも、介護者の評価による GICS は改善方向の値を示した。

（3）DSFS の合計スコア及びサブスコア

海外 3090 試験では、DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後では、NT 201 100 U 群で−1.58 ± 1.54、プラセボ群で−0.53 ± 1.11、1 回目投与 16 週後では、NT 201 100 U 群で−1.10 ± 1.37、プラセボ群で−0.77 ± 1.24 であった。いずれの検査時点でも、DSFS の合計スコアは NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて減少（改善）した。サブスコア（重症度スコア、頻度スコア）についても同様に、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて減少（改善）した。国内 301 試験のグループ A では、DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−1.11 ± 1.61、1 回目投与 16 週後で−1.35 ± 1.58 であった。［表 2.7.3-22］。

国内 301 試験のグループ A における DSFS の合計スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同程度であった。

（4）mROMP drooling（流涎症状）

海外 3090 試験では、mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後では NT 201 100 U 群で−5.66 ± 6.16、プラセボ群で−1.00 ± 4.71、1 回目投与 16 週後では NT 201 100 U 群で−4.61 ± 5.40、プラセボ群で−1.46 ± 5.03 であり、mROMP drooling スコアは NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きく減少（改善）した。国内 301 試験では、mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−3.91 ± 6.28、1 回目投与 16 週後で−4.26 ± 6.32 であった［表 2.7.3-26］。

国内 301 試験における mROMP drooling スコアの変化量は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同程度であった。

2.5.4.2.4　部分集団における有効性

［2.7.3.3.3 項］

慢性流涎の原因と推定される疾患別では、海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、慢性流涎の原因と推定される疾患はパーキンソン病の被験者がほとんどであり、他の疾患は被験者数が少ないため比較は困難であるが、NT 201 の投与により、慢性流涎の原因と推定される疾患によらず、流涎症状の改善を認めた。

投与部位の特定方法別（超音波検査、解剖学的ランドマーク）では、国内 301 試験では解剖学的ランドマークを使用した被験者数が少なく比較は困難であるが、海外 3090 試験及び国内 301 試

験共に、NT 201 の投与により、1 回目投与時の投与部位の特定方法によらず、流涎症状の改善を認めた。

体重別（中央値未満、中央値以上）では、海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、体重によらず、流涎症状の改善を認めた。国内 301 試験のグループ A の体重は海外 3090 試験の NT 201 100 U 群の体重よりも少なかったが、体重の違いによる影響はないと考える。

投与間隔別（14 週間未満、14 週間以上 16 週間未満、16 週間以上 18 週間以下、18 週間超）では、海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満又は 16 週間以上 18 週間以下のいずれにおいても、流涎症状の改善を認めた。

その他の部分集団においても、有効性に一定の傾向はなかった。

2.5.4.2.5　臨床的意義

慢性流涎は患者本人及びその介護者に対して種々の負の影響を与えており、慢性流涎の患者は、社会的孤立、衛生上の問題（悪臭、衣服・周辺機器への付着）、健康上の問題（誤嚥性肺炎、口腔周辺の炎症）、会話・食事の難しさなどから、社会生活や QoL の低下に苦しんでおり、介護者は流涎に起因して、介護負担の増加、不安やうつにより介護者自身の QoL の低下に苦しんでいる。

慢性流涎の治療では、社会生活や QoL の低下に苦しんでいる患者本人及び介護者が、慢性流涎の改善や負担軽減を実感することが重要である。

慢性流涎は唾液の分泌過剰又は嚥下する唾液量の減少のいずれかが原因で生じ、このどちらの原因であっても、唾液分泌量を減らし分泌と嚥下のバランスを改善することで、流涎症状の改善につながると考える。

NT 201 を唾液腺内投与することで、副交感神経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、唾液腺において水及び電解質の分泌を抑制することにより、唾液分泌の抑制効果を示す。

海外 3090 試験において、NT 201 の 100 U は uSFR をベースラインと比べて約 3 割減少させ、プラセボに対して統計学的に有意な uSFR の減少を示した。また、uSFR の減少に伴い、被験者の評価による GICS 及び介護者の評価による GICS は改善方向の値を示した。被験者及び介護者の実感を裏付けるように、治験責任医師又は治験分担医師の客観的な評価による DSFS（流涎の重症度及び頻度）も改善を認めた。国内 301 試験の結果は海外 3090 試験の結果を支持した。

以上より、慢性流涎の治療において、NT 201 の唾液腺内投与による唾液分泌抑制効果は、臨床的な意義があると考える。

2.5.4.3　推奨用法・用量の検討

（1）効能又は効果の設定根拠

効能又は効果（案）：慢性流涎

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）、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象とした海外 3090

試験では、有効性の主要評価項目である投与 4 週後の uSFR の変化量及び GICS において、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めた。NT 201 100 U 投与時の安全性及び忍容性は良好であり、新たな又は予期しない安全性上の懸念はなかった［2.7.6.1.6 項］。

海外 3090 試験と同一の患者集団に加えて、本邦で治療対象となりうる患者集団（脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィーなど）を対象とした国内 301 試験では、海外 3090 試験と同様に、NT 201 100 U の有効性及び安全性を確認できた［2.7.6.2.6 項］。また、海外 3090 試験及び国内 301 試験の部分集団解析及び内因性要因別の有害事象の結果より、NT 201 の投与により、慢性流涎の原因と推定される疾患によらず流涎症状の改善を認め、安全性に関する新たな懸念は認めなかった［2.7.3.3.3.1 項］［2.7.4.5.1 項］。

以上より、NT 201 は幅広い疾患を原因とする慢性流涎に対して適応可能と考え、NT 201 の効能・効果を、米国と同様に慢性流涎の原因と推定される疾患を限定しない「慢性流涎」とした。

（2）用法及び用量の設定根拠

用法及び用量（案）：

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。

1）用量の設定根拠

海外 3090 試験では、有効性の主要評価項目である投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS において、NT 201 100 U 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めたが、NT 201 75 U 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めなかった。NT 201 投与による新たな安全性の懸念はなく、NT 201 100 U 群と NT 201 75 U 群で有害事象の発現割合は同程度であり、用量の増加に伴う安全性の問題もなかった［2.7.6.1.6 項］。

国内 301 試験の用量設定において、慢性流涎に対する NT 201 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［2.5.1.4.2 項］、有効性に関する用量反応性及び海外 3090 試験で確認した安全性プロファイルを日本人に外挿可能と考え、国内 301 試験の NT 201 の用量を米国及び欧州での承認用量と同じ 100 U とした。

国内 301 試験で慢性流涎患者に NT 201 100 U を投与した結果、海外 3090 試験と同程度の流涎症状の改善を認め、安全性に関する新たな懸念はなかったことから［2.7.3.3.2 項］［2.7.4.2 項］、本邦における NT 201 の最大用量を 100 U とすることは妥当であると考えた。また、海外 3090 試験及び国内 301 試験では、口内乾燥の発現等に伴う減量を必要とした被験者がいたことから、100 U よりも低い用量を選択する可能性を考慮し、「患者の状態により適宜減量する」ことを付記した。

2）用法の設定根拠

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 を分割して唾液腺（耳下腺、顎下腺）に投与した結果、流涎症状の改善を認め、安全性に関する懸念はなかった［2.7.6.1.6 項］［2.7.6.2.6 項］。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与間隔を 16 ± 2 週間と規定して反復投与したところ、平均投与間隔は約 16 週間であった［2.7.6.1.5.1 項］［2.7.6.2.5.1 項］。いずれの試験でも、NT 201 投与による流涎症状の改善（uSFR の減少、DSFS の改善、及び改善方向の GICS）は概して投与 16 週後まで持続し、安全性に関する懸念はなかったことから［2.7.3.3.2 項］［2.7.6.1.6 項］［2.7.6.2.6 項］、投与間隔を 16 週間以上とすることは妥当と考えた。また、国内 301 試験で 16 週間よりも短い投与間隔を必要とする被験者が一定の割合で存在し［2.7.3.4.2 項］、投与間隔が 16 週間未満の被験者で臨床上問題となる安全性の懸念はなかった［2.7.4.2.1.1.5 項］ことから、NT 201 を 16 週間よりも短い投与間隔で必要とする患者にも治療を提供できるように、患者の状態により投与間隔は 14 週間まで短縮できることが妥当と考えた。

2.5.4.4　効果の持続、耐薬性

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群及び国内 301 試験共に、いずれの投与回でも流涎症状の改善（uSFR の減少、DSFS の改善、及び改善方向の GICS）は投与 16 週後まで持続した［2.7.3.3.2 項］。

1 回目投与後に GICS が 1 以上の改善方向の値を 14 週間以上持続した被験者の割合は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 67.2%（43/64 名）、プラセボ群で 54.2%（13/24 名）、国内 301 試験のグループ A で 73.8%（31/42 名）、グループ B で 65.4%（17/26 名）であった［表 2.7.3-58］。また、1 回目投与後に DSFS の合計スコアの 1 以上減少（改善）が 14 週間以上持続した被験者の割合は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 60.3%（41/68 名）、プラセボ群で 72.0%（18/25 名）、国内 301 試験のグループ A で 77.3%（34/44 名）、グループ B で 82.6%（19/23 名）であった［表 2.7.3-59］。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、流涎症状の改善が約 16 週間持続し、加えて、大部分の被験者で GICS 及び DSFS の効果持続期間が 14 週間以上であったことから、NT 201 を 16 週間の投与間隔で繰り返し投与することで、流涎症状の改善を維持できると考える。

海外 3090 試験では 184 名中 157 名が NT 201 の最大 4 回の投与を完了し、有効性の欠如により治験を中止した被験者は 1 回目の NT 201 投与後に中止した 1 名のみであった。抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査で 1 名が HDA 陽性を示したが、当該被験者に有効性の欠如は認めなかった。国内 301 試験では、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者はいなかった［2.7.3.5 項］。

NT 201 投与による流涎症状の改善（uSFR の減少、DSFS の改善、及び改善方向の GICS）は約 16 週間持続し、16 週間隔での反復投与において中和抗体の発現等による耐薬性は認めなかった。

以上より、NT 201 は慢性流涎患者の流涎症状の改善のため、長期投与が可能な薬剤であると考える。

2.5.4.5　有効性評価の結論

海外 3090 試験では、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある uSFR の減少及び改善方向の GICS を認め、NT 201 100 U の有効性が検証された。

国内 301 試験のグループ A においても、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同程度の uSFR の減少を認め、NT 201 100 U の有効性を確認した。また、uSFR の減少に伴い、DSFS の合計スコア及び mROMP drooling スコアは減少（改善）し、GICS は改善方向の値を示したことから、流涎症状の改善を認めた。海外 3090 試験では対象としなかった患者集団を含む国内 301 試験のグループ B においても、流涎症状の改善を認めた。

以上より、本邦において、原因疾患を限定しない広範な慢性流涎に対して、NT 201 は有効な治療薬である。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価に用いた臨床試験

NT 201 の安全性評価は、成人の慢性流涎患者を対象に海外で実施した 1 試験（海外 3090 試験）と、成人の慢性流涎患者を対象に本邦で実施した 1 試験（国内 301 試験）の 2 試験を評価資料として実施した［表 2.5-10］。

また、慢性流涎における NT 201 の安全性を既存の適応症である上肢痙縮及び下肢痙縮の安全性と比較することを目的として、慢性流涎、上肢痙縮、下肢痙縮、又は上肢／下肢痙縮を対象とした試験を海外試験と国内試験に分けた上で対象疾患ごとに併合し、評価した［表 2.5-11］。

表 2.5-10　安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）

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

EP：継続投与期、MP：二重盲検主要評価期

表 2.5-11　併合解析に用いた臨床試験

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

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

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

- 単回投与

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

- 反復投与

  NT 201 を複数回投与した試験の試験期間全体とした。なお、初回投与が NT 201 の被験者はその投与を、初回投与がプラセボの被験者は、その被験者における最初の NT 201 の投与を「反復投与 1 回目」とした［図 2.5-1］。

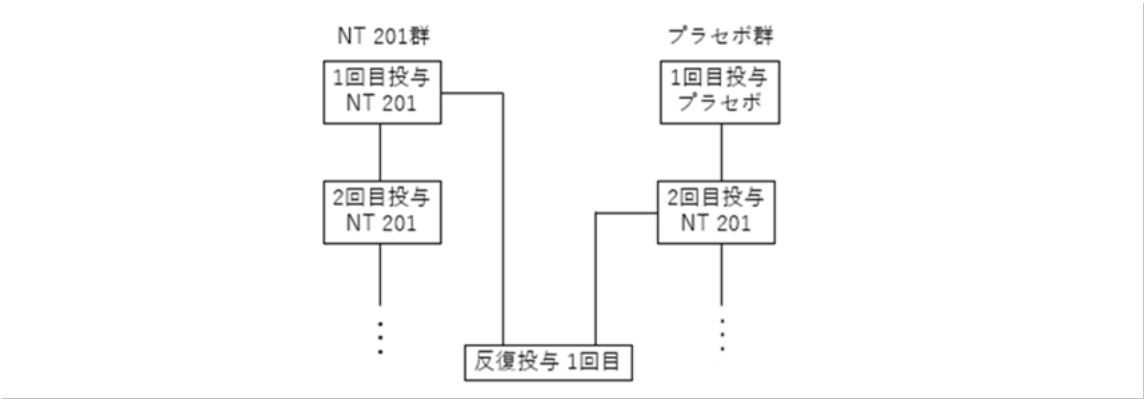


図 2.5-1　反復投与 1 回目の取扱い

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

海外 3090 試験の安全性データは、本承認申請用に新たに解析した結果に基づき評価した［2.7.4.1.1.2 項］。

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

主な安全性評価項目を表 2.5-12 に示す。

表 2.5-12　主な安全性評価項目

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

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

2.5.5.2　患者集団及び曝露状況

2.5.5.2.1　人口統計学的及びその他のベースライン特性

海外 3090 試験では、単回投与時の安全性解析対象集団における人口統計学的及びその他のベースライン特性に投与群間で大きな差はなかった。

国内 301 試験のグループ A の体重は海外 3090 試験の NT 201 100 U 群の体重よりも少なかったが、その他の項目について、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と大きな差はなかった。

国内 301 試験のグループ B には、海外 3090 試験では対象としていない脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、多発性硬化症の被験者も組み入れた。

2.5.5.2.2　治験薬の曝露状況

2.5.5.2.2.1　単回投与

海外 3090 試験では、すべての被験者に割り付けられた群の治験薬（NT 201 100 U、NT 201 75 U、又はプラセボ）を投与した［表 2.7.4-6］。

国内 301 試験では、すべての被験者に NT 201 100 U を投与した［表 2.7.4-8］。

2.5.5.2.2.2　反復投与

海外 3090 試験では、NT 201 を最大 4 回投与した。NT 201 100 U 群では、反復投与 1 回目はすべての被験者に 100 U を投与し、反復投与 2 回目以降、4 名が 75 U に減量した。NT 201 100 U 群の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は、1 回目から 2 回目が 16.43 ± 1.22 週間、2 回目から 3 回目が 16.17 ± 1.08 週間、3 回目から 4 回目が 16.14 ± 1.13 週間であった。NT 201 100 U 群の総観察期間（平均値 ± 標準偏差）は 57.91 ± 13.79 週間であった［表 2.7.4-7］。

国内 301 試験では、NT 201 を最大 3 回投与した。1 回目投与はすべての被験者に 100 U を投与し、2 回目投与では 3 名（グループ A：2 名、グループ B：1 名）、3 回目投与では 4 名（グループ A：2 名、グループ B：2 名）が治験実施計画書の減量の規定に従い 75 U に減量した。グループを併合した集団において、1 回目から 2 回目の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は 15.86 ± 1.00 週間、2 回目から 3 回目の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は 15.48 ± 0.89 週間であった。総観察期間（平均値 ± 標準偏差）は 41.91 ± 13.77 週間であった。グループ A とグループ B で曝露状況に大きな差はなかった［表 2.7.4-8］。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　有害事象の概要

海外 3090 試験及び国内 301 試験の単回投与及び反復投与における有害事象の発現状況を表 2.5-13 に示す。

なお、国内 301 試験の単回投与の結果は、1 回目投与下の結果である。

表 2.5-13　単回投与及び反復投与における有害事象の発現状況（海外 3090 試験及び国内 301 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Single dose						Repeated dose				
		国内 301 試験			海外 3090 試験			国内 301 試験			海外 3090 試験	
		Group A	Group B	Total	Placebo	NT 201 100 U	Total NT 201 [a)]	Group A	Group B	Total	NT 201 100 U	Total NT 201 [a)]
		(N=58) n (%)	(N=34) n (%)	(N=92) n (%)	(N=36) n (%)	(N=74) n (%)	(N=148) n (%)	(N=58) n (%)	(N=34) n (%)	(N=92) n (%)	(N=91) n (%)	(N=180) n (%)
Any adverse events		25 (43.1)	18 (52.9)	43 (46.7)	16 (44.4)	35 (47.3)	67 (45.3)	46 (79.3)	30 (88.2)	76 (82.6)	60 (65.9)	116 (64.4)
Any adverse drug reactions		7 (12.1)	8 (23.5)	15 (16.3)	3 (8.3)	6 (8.1)	13 (8.8)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)	17 (18.7)	29 (16.1)
Leading to death												
Adverse events		0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (2.8)
Adverse drug reactions		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious												
Adverse events		6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	3 (8.3)	9 (12.2)	16 (10.8)	11 (19.0)	10 (29.4)	21 (22.8)	19 (20.9)	40 (22.2)
Adverse drug reactions		2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (1.1)
Leading to discontinuation												
Adverse events		2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (3.4)	7 (20.6)	9 (9.8)	9 (9.9)	15 (8.3)
Adverse drug reactions		2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	4 (4.4)	4 (2.2)
Severe												
Adverse events		0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	2 (5.6)	4 (5.4)	8 (5.4)	2 (3.4)	6 (17.6)	8 (8.7)	14 (15.4)	34 (18.9)
Adverse drug reactions		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.7)

表 2.5-13　単回投与及び反復投与における有害事象の発現状況（海外 3090 試験及び国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Single dose						Repeated dose				
		国内 301 試験			海外 3090 試験			国内 301 試験			海外 3090 試験	
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 [a)] (N=148) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 [a)] (N=180) n (%)
Most common Adverse events												
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (5.2)	5 (14.7)	8 (8.7)	1 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.7)	8 (13.8)	12 (35.3)	20 (21.7)	9 (9.9)	13 (7.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.7)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	8 (8.8)	11 (6.1)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (5.4)	1 (1.1)	2 (1.1)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.1)	6 (17.6)	13 (14.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (1.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	9 (6.1)	6 (10.3)	8 (23.5)	14 (15.2)	16 (17.6)	26 (14.4)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	3 (4.1)	7 (4.7)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	12 (13.2)	18 (10.0)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	4 (4.4)	11 (6.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	6 (10.3)	3 (8.8)	9 (9.8)	2 (2.2)	3 (1.7)
Pyrexia	発熱	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	6 (10.3)	3 (8.8)	9 (9.8)	2 (2.2)	3 (1.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (8.6)	1 (2.9)	6 (6.5)	1 (2.8)	2 (2.7)	10 (6.8)	12 (20.7)	5 (14.7)	17 (18.5)	7 (7.7)	19 (10.6)
Fall	転倒	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.8)	2 (2.7)	8 (5.4)	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)	5 (5.5)	14 (7.8)
Contusion	挫傷	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)	8 (13.8)	4 (11.8)	12 (13.0)	1 (1.1)	7 (3.9)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	4 (4.3)	1 (1.1)	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.6)	9 (5.0)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.4)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.6)	9 (5.0)

表 2.5-13　単回投与及び反復投与における有害事象の発現状況（海外 3090 試験及び国内 301 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Single dose						Repeated dose				
		国内 301 試験			海外 3090 試験			国内 301 試験			海外 3090 試験	
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Placebo (N=36) n (%)	NT 201 100 U (N=74) n (%)	Total NT 201 a) (N=148) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	NT 201 100 U (N=91) n (%)	Total NT 201 a) (N=180) n (%)
Most common Adverse drug reactions												
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	7 (4.7)	6 (10.3)	8 (23.5)	14 (15.2)	13 (14.3)	20 (11.1)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (2.7)	6 (4.1)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	10 (11.0)	16 (8.9)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)	3 (3.3)	6 (3.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Adverse events are defined as any AE, regardless of relationship to study drug.
Adverse drug reactions are defined as AE that was identified by the investigator to be related to study drug.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each group.
Adverse events with incidence of 6% or more in each group(exclude total), and adverse drug reactions with incidence of 3% or more in each group(exclude total).
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
a) Total of NT 201 75 U group and NT 201 100 U group.
出典：［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.1-1、Table 1.2.1-2、Table 3-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-1］

海外 3090 試験の単回投与では、有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 47.3%（35/74 名）、プラセボ群で 44.4%（16/36 名）、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象（以下、副作用）の発現割合は NT 201 100 U 群で 8.1%（6/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、重篤な有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 12.2%（9/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は NT 201 100 U 群で 5.4%（4/74 名）、プラセボ群で 5.6%（2/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなかった。いずれの群でも重篤な副作用及び死亡に至った有害事象の発現はなかった。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の有害事象の発現割合は 65.9%（60/91 名）、副作用の発現割合は 18.7%（17/91 名）であった。死亡に至った有害事象は 2 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 20.9%（19/91 名）、重篤な副作用の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.9%（9/91 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 15.4%（14/91 名）であった。投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での有害事象の発現割合は 82.6%（76/92 名）、副作用の発現割合は 21.7%（20/92 名）であった。死亡に至った有害事象は 3 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）、重篤な副作用の発現割合は 3.3%（3/92 名）であった。治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%（9/92 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 8.7%（8/92 名）であった。投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.2.1　有害事象

海外 3090 試験の単回投与では、NT 201 100 U 群で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は抜歯［5.4%（4/74 名）］で、次いで高血圧、下痢、及び口内乾燥［各 4.1%（3/74 名）］であった。プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で発現割合が高かった有害事象（PT）は、抜歯［NT 201 100 U 群：5.4%（4/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］及び口内乾燥［NT 201 100 U 群：4.1%（3/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］であった［表 2.7.4-15］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は口内乾燥［13.2%（12/91 名）］で、次いで上咽頭炎［8.8%（8/91 名）］、抜歯［6.6%（6/91 名）］であった。投与回数が増えることで発現割合が高くなる有害事象はなかった［表 2.7.4-16］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は COVID-19［14.1%（13/92 名）］で、次いで挫傷［13.0%（12/92 名）］、発熱［9.8%（9/92 名）］、口内乾燥及び嚥下障害［各 8.7%（8/92 名）］であった。グループ A とグループ B で発現割合に特筆すべき差がみられた有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：14.7%（5/34 名）］であった。投与回数が増えることで発現割合が高くなる有害事象はなかった［表 2.7.4-17］。

2.5.5.3.2.2　副作用

海外 3090 試験の単回投与では、NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した副作用（PT）は口内乾燥［NT 201 100 U 群：2.7%（2/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］であった［表 2.7.4-18］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、口内乾燥［11.0%（10/91 名）］及び嚥下障害［3.3%（3/91 名）］であった。投与回数が増えることで発現割合が高くなる副作用はなかった［表 2.7.4-19］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、口内乾燥、嚥下障害［各 8.7%（8/92 名）］、及び口渇［3.3%（3/92 名）］であった。口内乾燥及び嚥下障害の発現割合はグループ A と比較してグループ B で高かった。投与回数が増えることで発現割合が高くなる副作用はなかった［表 2.7.4-20］。

2.5.5.3.2.3　重症度が高度の有害事象

海外 3090 試験の単回投与では、重症度が高度の有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 5.4%（4/74 名）、プラセボ群で 5.6%（2/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなかった。NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-7-1-1］。重症度が高度の副作用の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-7-1-2］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の重症度が高度の有害事象の発現割合は 15.4%（14/91 名）で、2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象（PT）は口内乾燥［2.2%（2/91 名）］であった。NT 201 100 U 群で発現した重症度が高度の副作用（PT）は、口内乾燥［2.2%（2/91 名）］、歯肉炎及び嚥下障害［各 1.1%（1/91 名）］であった。投与回数が増えることで重症度が高度の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-7-2-1-1～Table 1.2.2-7-2-1-5、Table 1.2.2-7-2-2-1～Table 1.2.2-7-2-2-5］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での重症度が高度の有害事象の発現割合は 8.7%（8/92 名）で、2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象（PT）は誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった。重症度が高度の副作用の発現はなかった。投与回数が増えることで重症度が高度の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。グループ A とグループ B で重症度が高度の有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-7-1-1～Table 14.3.1.2-7-1-4、Table 14.3.1.2-7-2-1～Table 14.3.1.2-7-2-4］。

2.5.5.3.3　死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1　死亡

海外 3090 試験では 5 名（NT 201 100 U 群：2 名、NT 201 75 U 群：3 名）が死亡した。死亡に至った有害事象（PT）は、尿路感染、凝血異常、腸の軸捻転、心肺停止、精神運動亢進、妄想、ド

ーパミン調節障害症候群、意識変容状態、及び肺塞栓症（各 1 名）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［表 2.7.4-21］。

国内 301 試験では 3 名（グループ A：1 名、グループ B：2 名）が死亡した。死亡に至った有害事象（PT）は、突然死、心臓死、及び多臓器機能不全症候群（各 1 名）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［表 2.7.4-22］。

2.5.5.3.3.2　重篤な有害事象

海外 3090 試験の単回投与では、重篤な有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 12.2%（9/74 名）、NT 201 75 U 群で 9.5%（7/74 名）、プラセボ群で 8.3%（3/36 名）であり、投与群間で大きな差はなかった［表 2.7.4-23］。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-2-1-2］。反復投与全体の重篤な有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 20.9%（19/91 名）、NT 201 75 U 群で 23.6%（21/89 名）で、比較的よくみられた重篤な有害事象（PT）は、いずれの群でもパーキンソン病［NT 201 100 U 群：3.3%（3/91 名）、NT 201 75 U 群：6.7%（6/89 名）］であった［表 2.7.4-24］。重篤な副作用（PT）は、NT 201 100 U 群での嚥下障害［1.1%（1/91 名）］及び NT 201 75 U 群での会話障害［1.1%（1/89 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-2-2-2］。投与回数が増えることで重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）で、2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［3.3%（3/92 名）］、肺炎、COVID-19、パーキンソン病、及び嚥下障害［各 2.2%（2/92 名）］であった［表 2.7.4-25］。グループを併合した集団の反復投与全体で発現した重篤な副作用（PT）は、嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-2-2］。投与回数が増えることで重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。グループ A とグループ B で重篤な有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

2.5.5.3.4　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.4.1　治験中止に至った有害事象

海外 3090 試験の単回投与では、治験中止に至った有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 1.4%（1/74 名）、プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であり、NT 201 100 U 群とプラセボ群で発現割合に大きな差はなかった［表 2.7.4-26］。治験中止に至った副作用の発現はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-4-1-2］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.9%（9/91 名）で、2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は口内乾燥［4.4%（4/91 名）］であった［表 2.7.4-27］。治験中止に至った副作用（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/91 名）］及び嚥下障害［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-4-2-2］。投与回数が増えることで治験中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%（9/92 名）であった。2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］及び誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であり、いずれもグループ B で多く発現した［表 2.7.4-28］。治験中止に至った副作用（PT）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］、誤嚥性肺炎及び口内乾燥［各 1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-4-2］。治験中止に至った有害事象は 1 回目投与下で多く発現した。

2.5.5.3.4.2　　治験薬の減量に至った有害事象

海外 3090 試験の単回投与では、治験薬の減量に至った有害事象（PT）は NT 201 100 U 群での口内乾燥［1.4%（1/74 名）］のみであった［表 2.7.4-29］。口内乾燥は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-5-1-2］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 4.4%（4/91 名）で、2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（PT）は口内乾燥［2.2%（2/91 名）］であった［表 2.7.4-30］。治験薬の減量に至った副作用（PT）は、口内乾燥［2.2%（2/91 名）］及び耳下腺腫大［1.1%（1/91 名）］であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-5-2-2］。投与回数が増えることで治験薬の減量に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 4.3%（4/92 名）で、2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（PT）は口内乾燥［3.3%（3/92 名）］であった［表 2.7.4-31］。治験薬の減量に至った副作用（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/92 名）］及び口渇［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-5-2］。投与回数が増えることで治験薬の減量に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。グループ A とグループ B で治験薬の減量に至った有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかった。

2.5.5.3.5　　特に注目すべき有害事象

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

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

海外 3090 試験の総括報告書では、遠隔筋への影響の定義が表 2.7.4.7-1 に記載した定義と一部異なる（PT：口内乾燥の取り扱い）［2.7.4.2.1.5.1 項］。総括報告書に記載の解析結果は、［2.7.6.1 項］に記載した。

注目すべき有害事象のうち、遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）、口内乾燥、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎の結果を以下に示す。その他の特に注目すべき有害事象については特筆すべき事項はなかった［2.7.4.2.1.5.1 項］。

（1）遠隔筋への影響（口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、及び誤嚥性肺炎を除く）

海外 3090 試験の単回投与では、遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 4.1%（3/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群でやや高かった。プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で多くみられた遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は、発声障害［NT 201 100 U 群：2.7%（2/74 名）、プラセボ群：0.0%（0/36 名）］であった［表 2.7.4.7-6］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 5.5%（5/91 名）で、NT 201 100 U 群で発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は発声障害［2.2%（2/91 名）］並びに徐脈、便秘、及び構語障害［各 1.1%（1/91 名）］であった［表 2.7.4.7-10］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 4.3%（4/92 名）であった。グループを併合した集団で発現した遠隔筋への影響に関連する有害事象（PT）は便秘、構語障害、眼瞼下垂、及び尿閉［各 1.1%（1/92 名）］であった［表 2.7.4.7-8］。

（2）口内乾燥

海外 3090 試験で発現した口内乾燥に関連する有害事象（PT）は口内乾燥のみであった。海外 3090 試験の単回投与では、口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は、NT 201 100 U 群で 4.1%（3/74 名）、プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で高かった［表 2.7.4-45］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は 13.2%（12/91 名）、口内乾燥に関連する副作用の発現割合は 11.0%（10/91 名）、口内乾燥に関連する重症度が高度の有害事象の発現割合は 2.2%（2/91 名）、口内乾燥に関連する治験中止に至った有害事象の発現割合は 4.4%（4/91 名）であった。口内乾燥に関連する重篤な有害事象の発現はなかった［表 2.7.4-46］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は 14.1%（13/92 名）で、2 名以上に発現した口内乾燥に関連する有害事象（PT）は、口内乾燥［8.7%（8/92 名）］及び口渇［5.4%（5/92 名）］であった［表 2.7.4-49］。口内乾燥に関連する副作用（PT）は、口内乾燥［8.7%（8/92 名）］及び口渇［3.3%（3/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-5-2］。口内乾燥に関連する治験中止に至った有害事象（PT）は口内乾燥［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-16-5-1］。口内乾燥に関連する重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現はなかった［表 2.7.4-48］。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、投与回数が増えることで口内乾燥に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。いずれの試験でも、口内乾燥に関連する有害事象（PT）として口内乾燥が多く発現したが、重篤な有害事象はなく、重症度が高度の有

害事象の発現もわずかであった。

（3）嚥下障害

海外 3090 試験の単回投与では、プラセボ群及び NT 201U 100 群で嚥下障害に関連する有害事象の発現はなかった。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の嚥下障害に関連する有害事象の発現割合は 4.4%（4/91 名）で、嚥下障害に関連する有害事象（PT）は嚥下障害［4.4%（4/91 名）］であった［表 2.7.4.7-12］。NT 201 100 U 群での嚥下障害に関連する副作用の発現割合は 3.3%（3/91 名）、嚥下障害に関連する重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合は各 1.1%（1/91 名）であった［表 2.7.4.7-11］。

国内 301 試験の反復投与全体での嚥下障害に関連する有害事象の発現割合は、グループ A では 8.6%（5/58 名）、グループ B では 11.8%（4/34 名）であった。嚥下障害に関連する有害事象（PT）は、誤嚥［グループ A : 1.7%（1/58 名）］、嚥下障害［グループ A : 6.9%（4/58 名）、グループ B : 11.8%（4/34 名）］であった［表 2.7.4.7-12］。嚥下障害に関連する副作用の発現割合は、グループ A では 6.9%（4/58 名）、グループ B では 11.8%（4/34 名）、嚥下障害に関連する重篤な有害事象の発現割合は、グループ A のみで 3.4%（2/58 名）、嚥下障害に関連する治験中止に至った有害事象の発現割合は、グループ A では 3.4%（2/58 名）、グループ B では 11.8%（4/34 名）であった［表 2.7.4.7-11］。

（4）誤嚥性肺炎

海外 3090 試験の単回投与では、プラセボ群及び NT 201U 100 群で誤嚥性肺炎に関連する有害事象の発現はなかった。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の誤嚥性肺炎に関連する有害事象（PT：誤嚥性肺炎）の発現割合は 1.1%（1/91 名）であった［表 2.7.4.7-13］。NT 201 100 U 群での誤嚥性肺炎に関連する重篤な有害事象の発現割合は 1.1%（1/91 名）、誤嚥性肺炎に関連する副作用及び治験中止に至った有害事象の発現はなかった［表 2.7.4.7-11］。

国内 301 試験の反復投与全体での誤嚥性肺炎（PT：誤嚥性肺炎）に関連する有害事象の発現割合は、14.7%（5/34 名）（グループ B のみ）であった［表 2.7.4.7-13］。誤嚥性肺炎に関連する副作用の発現割合は 2.9%（1/34 名）、誤嚥性肺炎に関連する重篤な有害事象の発現割合は 8.8%（3/34 名）、誤嚥性肺炎に関連する治験中止に至った有害事象の発現割合は 5.9%（2/34 名）であった［表 2.7.4.7-11］。

2.5.5.3.6　背景因子別の有害事象

2.5.5.3.6.1　内因性要因

NT 201 投与による安全性プロファイルに影響しうる内因性要因として、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、慢性流涎の原因と推定される疾患、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抗パーキンソン病薬の用量について検討した。

内因性要因のうち、ベースライン時の流涎の重症度別及び慢性流涎の原因と推定される疾患別の結果を以下に示す。その他の要因については、安全性プロファイルへの影響はないと考えた［2.7.4.5.1 項］。

（1）ベースライン時の流涎の重症度

海外 3090 試験の単回投与では、NT 201 100 U 群のベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 35.3%（12/34 名）、高度の被験者で 57.5%（23/40 名）、副作用の発現割合は、中等度の被験者で 2.9%（1/34 名）、高度の被験者で 12.5%（5/40 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合は、流涎の重症度が高度の被験者でやや高かった。PT 別の有害事象の発現状況に特筆すべき差はなかったが、PT 別の副作用では、口内乾燥［中等度：0.0%（0/34 名）、高度：5.0%（2/40 名）］は高度の被験者で多く発現した［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-4-1-1、Table 1.2.2-10-4-1-2］。重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-4-1-1、Table 1.2.2-12-4-1-1、Table 1.2.2-13-4-1-1］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群のベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 61.9%（26/42 名）、高度の被験者で 69.4%（34/49 名）、副作用の発現割合は、中等度の被験者で 19.0%（8/42 名）、高度の被験者で 18.4%（9/49 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合並びに PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき差はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-4-2-1-5、Table 1.2.2-10-4-2-2-5］。重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-11-4-2-1-5、Table 1.2.2-12-4-2-1-5、Table 1.2.2-13-4-2-1-5］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体でのベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合は、中等度の被験者で 84.6%（11/13 名）、高度の被験者で 82.3%（65/79 名）、副作用の発現割合は、中等度の被験者で 23.1%（3/13 名）、高度の被験者で 21.5%（17/79 名）であった。中等度の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象と副作用の発現割合に大きな差はなく、PT 別の有害事象では、嚥下障害［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：10.1%（8/79 名）］は高度の被験者で多く発現し、口渇［中等度：15.4%（2/13 名）、高度：3.8%（3/79 名）］は中等度の被験者で多く発現した。PT 別の副作用の発現状況も同様であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-4-1-4、Table 14.3.1.2-9-4-2-4］。治験中止に至った有害事象の発現割合［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：11.4%（9/79 名）］は高度の被験者で高く、PT 別では嚥下障害［中等度：0.0%（0/13 名）、高度：7.6%（6/79 名）］は高度の被験者で多く発現した。重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-4-1-4、Table 14.3.1.2-11-4-1-4、Table 14.3.1.2-12-4-1-4］。グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

（2）慢性流涎の原因と推定される疾患

海外 3090 試験の単回投与では、NT 201 100 U 群の慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 49.1%（26/53 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 66.7%（2/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、脳卒中後で 35.7%（5/14 名）、外傷性脳損傷後で 0.0%（0/2 名）であった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 9.4%（5/53 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、脳卒中後で 7.1%（1/14 名）、外傷性脳損傷後で 0.0%（0/2 名）であった。パーキンソン病以外の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-5-1-1-1、Table 1.2.2-10-5-1-1-2、Table 1.2.2-10-5-2-1-1、Table 1.2.2-10-5-2-1-2、Table 1.2.2-11-5-1-1-1、Table 1.2.2-11-5-2-1-1、Table 1.2.2-12-5-1-1-1、Table 1.2.2-12-5-2-1-1、Table 1.2.2-13-5-1-1-1、Table 1.2.2-13-5-2-1-1］。反復投与全体では、NT 201 100 U 群の慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 65.7%（44/67 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（3/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 100.0%（1/1 名）、脳卒中後で 58.8%（10/17 名）、外傷性脳損傷後で 33.3%（1/3 名）であった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 19.4%（13/67 名）、多系統萎縮症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/3 名）、大脳皮質基底核変性症（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、進行性核上性麻痺（非定型パーキンソニズム）で 0.0%（0/1 名）、脳卒中後で 17.6%（3/17 名）、外傷性脳損傷後で 33.3%（1/3 名）であった。パーキンソン病以外の被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-10-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-1-2-2-5、Table 1.2.2-10-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-10-5-2-2-2-5、Table 1.2.2-11-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-11-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-12-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-12-5-2-2-1-5、Table 1.2.2-13-5-1-2-1-5、Table 1.2.2-13-5-2-2-1-5］。

国内 301 試験では、グループを併合した集団の反復投与全体での慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 81.6%（62/76 名）、非定型パーキンソニズムで 100.0%（5/5 名）、脳卒中後で 66.7%（2/3 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、筋ジストロフィーで 100.0%（3/3 名）、その他（症候性てんかん及び失語症、先天性ミオパチー、多発性硬化症）で 100.0%（3/3 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。副作用の発現割合は、パーキンソン病で 17.1%（13/76 名）、非定型パーキンソニズムで 0.0%（0/5 名）、脳卒中後で 33.3%（1/3 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、筋ジストロフィーで 100.0%（3/3 名）、その他で 33.3%（1/3 名）であった。ALS の被験者及び筋ジストロフィーの被験者すべてに有害事象及び副作用が発現したが、ALS の被験者では PT 別の有害事象及び副作用に特筆すべき傾向は

なかった。筋ジストロフィーの被験者で多く発現した有害事象及び副作用（PT）は嚥下障害であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-9-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-1-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-2-4］。重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-10-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-10-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-10-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-11-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-12-5-3-1-4］。

2.5.5.3.6.2　　外因性要因

NT 201 投与による安全性プロファイルに影響しうる外因性要因として、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。

海外 3090 試験では、有害事象の発現状況に投与部位の特定方法（超音波検査、解剖学的ランドマーク）による特筆すべき差はなかった。国内 301 試験では解剖学的ランドマークを使用した被験者が少なく、発現割合の単純な比較はできないが、有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった［2.7.4.5.2.1 項］。

2.5.5.3.7　　投与間隔別の有害事象

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

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

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、2 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 30.4%（7/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 41.0%（25/61 名）、18 週間超で 25.0%（1/4 名）であった。3 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 45.8%（11/24 名）、16 週間以上 18 週間以下で 35.6%（21/59 名）であった。2 回目から 3 回目の投与間隔が 18 週間超の被験者はいなかった。4 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 43.5%（10/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 33.3%（13/39 名）、18 週間超で 0.0%（0/1 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-8-1-2-1～Table 1.2.2-8-1-2-3］。2 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 4.3%（1/23 名）、16 週間以上 18 週間以下で 11.5%（7/61 名）、18 週間超で 0.0%（0/4 名）であった。3 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 4.2%（1/24 名）、16 週間以上 18 週間以下で 8.5%（5/59 名）であった。4 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 0.0%（0/23 名）、16 週間以上 18 週間以下

で 5.1%（2/39 名）、18 週間超で 0.0%（0/1 名）であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-8-2-2-1～Table 1.2.2-8-2-2-3］。また、各投与回の投与間隔が同じカテゴリーの被験者を対象とした、NT 201 100 U 群の反復投与全体での投与間隔別の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 66.7%（2/3 名）、16 週間以上 18 週間以下で 50.0%（11/22 名）で、副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 0.0%（0/3 名）、16 週間以上 18 週間以下で 13.6%（3/22 名）であった。すべての投与回の投与間隔が 18 週間超の被験者はいなかった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 1.2.2-8-1-1、Table 1.2.2-8-2-1］。

国内 301 試験のグループを併合した集団では、2 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 33.3%（8/24 名）、16 週間以上 18 週間以下で 53.1%（26/49 名）であった。3 回目投与下の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 48.4%（15/31 名）、16 週間以上 18 週間以下で 63.2%（24/38 名）であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-1-2、Table 14.3.1.2-8-1-3］。2 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 4.2%（1/24 名）、16 週間以上 18 週間以下で 6.1%（3/49 名）であった。3 回目投与下の副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 3.2%（1/31 名）、16 週間以上 18 週間以下で 2.6%（1/38 名）であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-2-2、Table 14.3.1.2-8-2-3］。また、各投与回の投与間隔が同じカテゴリーの被験者を対象とした、反復投与全体での投与間隔別の有害事象の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 70.0%（7/10 名）、16 週間以上 18 週間以下で 88.0%（22/25 名）で、副作用の発現割合は、14 週間以上 16 週間未満で 0.0%（0/10 名）、16 週間以上 18 週間以下で 16.0%（4/25 名）であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-1-1、Table 14.3.1.2-8-2-1］。グループ A とグループ B それぞれでの発現傾向は、グループを併合した集団と同様であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、投与間隔が 16 週間未満の場合に有害事象又は副作用の発現割合が高くなる傾向はなく、投与間隔が 16 週間未満での PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき傾向はなかった。

2.5.5.3.8　国内及び海外で実施した臨床試験で発現した有害事象の比較

国内外の比較は、同一の対象集団である海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A で実施した。

有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及び重症度が高度の有害事象の発現割合に、国内外で特筆すべき差は認めなかった［2.5.5.3.1 項］。

いずれの試験でも高頻度に発現した有害事象（PT）は口内乾燥であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された嚥下障害及び重篤な嚥下障害の発現割合は海外 3090 試験と比較して国内 301 試験でやや高かったが、海外 3090 試験でも治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された嚥下障害及び重篤な嚥下障害を認めた。その他の有害事象（PT）の発現割合に、国内外で大きな差はなかった［2.5.5.3.2 項］。

以上より、海外 3090 試験と国内 301 試験での有害事象の発現状況に大きな違いはなく、本邦での特徴的な有害事象の発現は認めなかった。

2.5.5.3.9　既存適応との比較

慢性流涎と既承認適応である上肢痙縮及び下肢痙縮では、投与経路、投与部位、投与量、投与間隔等に違いがあるため評価に限界はあるが、慢性流涎と上肢痙縮又は下肢痙縮との有害事象の発現状況を比較した。

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

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

重篤な有害事象の発現割合は、国内外のいずれの試験でも上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で高かったが、これは対象疾患の違いによる差であると考えた。上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重篤な有害事象（PT）は、海外試験ではパーキンソン病、国内試験では誤嚥性肺炎、COVID-19、パーキンソン病、及び嚥下障害であった［5.3.5.3-1　CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-2-1-2-1、Table 2.2.2-2-2-2-1］。このうち、上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して慢性流涎で多くみられた重篤な副作用（PT）は、国内試験での嚥下障害のみであった［5.3.5.3-1 CTD 用安全性解析　Table 2.2.2-2-1-2-2、Table 2.2.2-2-2-2-2］。

以上より、慢性流涎患者への NT 201 の投与では、既承認適応である上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して、口内乾燥及び嚥下障害が発現する可能性が高いと考える。口内乾燥は、投与部位での NT 201 の直接的な薬理作用であると考える。また、嚥下障害は、慢性流涎の原因と推定される背景疾患の影響及び NT 201 の直接的な薬理作用による唾液分泌量の減少が影響していると考える。

2.5.5.4　安全性のその他の評価項目

2.5.5.4.1　臨床検査値

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、臨床検査値に特筆すべき変動はなかった。

2.5.5.4.2　バイタルサイン及び体重

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、バイタルサイン及び体重に特筆すべき変動はなかった。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1　薬物相互作用

本承認申請では、薬物動態学的相互作用試験は実施していない。

2.5.5.5.2　妊娠及び授乳時の使用

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、妊娠の報告はなかった。

NT 201 の妊娠中の被験者への投与経験は限られている。NT 201 の臨床試験では 29 名の妊娠が報告されており、いずれの母親及び子供にも影響はなかった。

現行の添付文書には、妊婦に対して「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」、授乳婦に対して「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と記載している。本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起をすることとした。

2.5.5.5.3　免疫原性のリスク

海外 3090 試験では、1 名が抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査で HDA 陽性であったが、当該被験者に有効性の欠如はなく、有害事象もなかった。

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

2.5.5.5.4　過量投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験では NT 201 の過量投与の報告はなかった。

現行の添付文書には、「A 型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある」と記載している。本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起をすることとした。

2.5.5.5.5　薬物乱用

A 型ボツリヌス毒素製剤に関する薬物乱用の報告はない。作用機序に基づけば、乱用又は依存性の可能性を疑う根拠はない。

2.5.5.5.6　離脱症状及び反跳現象

一度投与した NT 201 を体内から取り除くことは不可能なため、NT 201 治療での離脱症状の考慮は不要である。臨床試験で反跳現象の効果は収集していない。

2.5.5.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

NT 201 の投与により、無力症、筋力低下、めまい、視力障害、又は両目の眼瞼下垂が生じ、自動車運転及び機械操作で危険が生じる可能性がある。なお、慢性流涎に対する治験において、これらの事象の発現割合はいずれも 2%未満であった。

現行の添付文書には、「本剤投与後、無力症、筋力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること」と記載している。本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起をすることとした。

2.5.5.6　市販後使用経験

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日に最初にドイツで承認され、現在では欧州連合（European Union：EU）及び欧州経済領域（European Economic Area：EEA）の 30 ヵ国、並びに米国、カナダ等を含む 79 の国で承認されている。国によって承認された適応症は異なるが、眼瞼痙攣、痙性斜頸、痙縮、慢性流涎、眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び顔面上部の皺等の効能で承認を得ている。

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日（国際誕生日）以降、世界中で 7.7 百万人以上に使用されている。最新の市販後の概況として、2023 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までの 1 年間及び累積の安全性データを評価した定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）を［5.3.6-1 PSUR］に添付した。

2.5.5.7　安全性評価の結論

同一の対象集団である海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A では、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

国内 301 試験のグループ B では、より広範な患者集団を対象に安全性を評価するため、脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、及び多発性硬化症患者にも NT 201 を投与した。その結果、脳性麻痺、ALS、及び多発性硬化症患者では、特筆すべき安全性の懸念はなかった。神経筋障害を有する患者（筋ジストロフィー及び先天性ミオパチー）では、4 名中 3 名に嚥下障害が発現し、これには患者背景により嚥下機能が低下していることも影響していると考えた。

慢性流涎患者への NT 201 投与は、既承認適応である上肢痙縮又は下肢痙縮と比較して口内乾燥及び嚥下障害が発現する可能性が高いと考えた。口内乾燥は投与部位での NT 201 の直接的な薬理作用によるものであり、重篤又は重症度が高度の事象は認めなかった。嚥下障害は慢性流涎の原因と推定される背景疾患の影響及び NT 201 の直接的な薬理作用による唾液分泌量の減少が影響していると考えた。

NT 201 の投与間隔について、国内外の臨床試験では、有害事象の発現状況に投与間隔別で特筆すべき傾向は認めず、16 週間未満に短縮することでリスクの増加はなかった。

以上より、NT 201 を本邦の慢性流涎患者に投与した際の忍容性を確認できた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

慢性流涎は、嚥下する唾液の量に比して分泌される唾液の量が過多となることで、慢性的に口腔からよだれが流れ出る疾患である。特に神経系疾患による慢性流涎が多く、原因となる神経系

疾患としては、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、脳損傷、脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィーなどが知られている。

慢性流涎の患者本人及びその介護者は、流涎に起因する社会生活やQoLの低下に苦しんでいる。また、慢性流涎は誤嚥性肺炎を引き起こし、生命予後に重大な影響を及ぼす可能性がある。

2.5.6.1.2　現行の治療

海外では、慢性流涎の治療選択肢として、外科的治療、運動療法（口腔運動療法、聴覚刺激音で嚥下するように行動を修正する療法、口腔顔面協調訓練療法）、放射線療法、及び薬物療法があり、薬物療法としては、ボツリヌス毒素製剤及び抗コリン薬がある。

本邦では、慢性流涎の治療選択肢として、海外と同様に、外科的治療、運動療法、及び薬物療法がある。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が、本邦では慢性流涎を効能・効果として承認されている医薬品はなく、いずれも適応外使用である。日本神経治療学会作成の治療指針において唾液分泌過多に対するボツリヌス毒素治療が推奨されているものの、慢性流涎を効能・効果とするボツリヌス毒素製剤はない。抗コリン薬は、慢性流涎に対する治療効果を示すエビデンスが限られており、また、唾液腺に特異的に作用するものではないため全身性の副作用リスクがある。特に高齢患者では、複数の薬剤を併用することで抗コリン作用が増大し、深刻な副作用を引き起こす可能性がある。

ボツリヌス毒素製剤は慢性流涎に対する有効かつ安全な治療選択肢として国内外のガイドラインで推奨されており、さらに、ドイツ及び英国のガイドラインではXEOMIN®が慢性流涎の第一選択薬とされていることを踏まえると、NT 201は本邦においても慢性流涎治療の第一選択として位置付けられると考える。

2.5.6.2　ベネフィット

海外3090試験及び国内301試験を評価資料として、NT 201の慢性流涎患者における有効性及び安全性を評価した。海外3090試験はプラセボ対照二重盲検比較試験として実施した。国内301試験は実行可能性を考慮し非盲検非対照単一用量試験として実施したが、プラセボ対照二重盲検比較試験である海外3090試験と比較可能な患者集団及び評価項目を設定した。また、国内301試験では、海外3090試験と比較可能なグループA（パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、及び外傷性脳損傷後の慢性流涎）に加えて、より多様な患者背景を有する慢性流涎患者をグループBに加えることで、本邦の慢性流涎患者への一般化可能性を有する患者集団を対象に評価した。

海外3090試験及び国内301試験の結果より、以下のベネフィットを確認できた。

（1）NT 201投与により唾液分泌を抑制する

海外3090試験では、NT 201の1回目投与4週後にuSFRがベースラインと比べて約30%減少し、国内301試験では約38%減少した。NT 201投与により適度に唾液分泌量を減らすことで、流涎症状の改善につながると考える。

（2）流涎の重症度及び頻度が改善する

海外 3090 試験では、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて DSFS の合計スコア及びサブスコア（重症度スコア及び頻度スコア）の減少（改善）を認め、国内 301 試験では、海外 3090 試験と同程度の DSFS の合計スコア及びサブスコアの減少（改善）を認めた。

（3）被験者本人及び介護者が流涎症状の改善を実感することができる

海外 3090 試験では、1 回目投与 4 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は改善方向の値を示し、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に大きかった。海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 1 回目投与 4 週後の GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は 72.6%、2 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は 34.2%であった。また、介護者の評価による GICS もプラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で改善方向の値を示し、mROMP drooling（流涎症状）も、プラセボ群と比較して NT 201 100 U 群で改善を認めた。

国内 301 試験では、1 回目投与 4 週後の GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は 62.5%、2 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は 19.3%であった。また、介護者の評価による GICS も改善方向の値を示し、mROMP drooling（流涎症状）も改善を認めた。

（4）原因疾患を限定しない広範な流涎症状に対して有用である

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群及び国内 301 試験のグループ A では、慢性流涎の原因と推定される疾患別の有効性及び安全性に特筆すべき傾向はなかった。また、海外 3090 試験で対象としなかった患者集団（ALS、筋ジストロフィー、脳性麻痺、先天性ミオパチー、及び多発性硬化症）を含む、国内 301 試験のグループ B においても GICS は改善方向の値を示し、DSFS のスコアは減少（改善）した。新たな安全性の懸念はなかった。

（5）NT 201 の 1 回の局所投与で流涎症状の改善効果が約 16 週間持続する

海外 3090 試験及び国内 301 試験において、NT 201 の 1 回の投与により uSFR の減少は投与 16 週後まで持続した。また、DSFS 及び mROMP drooling（流涎症状）の改善並びに GICS の改善方向の値も投与 16 週後まで持続した。

NT 201 を 1 回局所投与することで流涎症状の改善効果が約 16 週間持続するため、患者の来院の負担を増加させることなく慢性流涎の治療ができる。しかしながら、海外 3090 試験及び国内 301 試験において、一部の被験者では 14 週間未満で効果が消失したことから、治療効果を持続させるために、投与間隔を 16 週間よりも短い 14 週間まで短縮できることに臨床上のニーズがある。投与間隔を 14 週間まで短縮した際の安全性の懸念はないことから、症状に応じて、投与間隔を 14 週間まで短縮することは可能と考える。

（6）反復投与により治療効果を維持できる

海外 3090 試験及び国内 301 試験において、反復投与時も 1 回目投与と同様に各投与 4 週後の流涎症状の改善を認め、その効果は約 16 週間持続した。NT 201 を反復投与した被験者で、有効性の欠如により治験を中止した被験者はおらず、ほとんどの被験者が最大 4 回（国内 301 試験は最大 3 回）の投与を完了した。

以上より、NT 201 の効果は反復投与時も持続し、忍容性に問題がないことから、治療効果を長期間維持することが可能である。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　嚥下障害・誤嚥性肺炎

慢性流涎を対象とした海外 3090 試験及び国内 301 試験で、嚥下障害関連及び誤嚥性肺炎関連の有害事象の発現割合は高く、重篤又は治験中止に至った有害事象も認められた。また、本剤との因果関係が否定できない事象が報告されており、本剤の薬理作用である唾液分泌量減少、口内乾燥を起点として発現する可能性もある。

実医療でも嚥下障害及び誤嚥性肺炎が発現する可能性があるため、添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用で注意喚起する。

2.5.6.3.2　遠隔筋への影響

NT 201 の投与部位以外への拡散により、有害事象が発現する可能性が、国内外の臨床試験及び海外の市販後にて報告されている。

NT 201 を唾液腺内に投与する慢性流涎患者に対しては、遠隔筋への影響と考えられる有害事象が発現するリスクは小さいと考えられるものの、発現する可能性を完全には否定できない。

以上より、遠隔筋への影響は既承認適応（上肢痙縮及び下肢痙縮）と同様にリスクであり、添付文書の重要な基本的注意として効能共通で注意喚起する。

2.5.6.3.3　過敏症

NT 201 はたん白製剤であり、過敏症反応に関連する有害事象が国内外の臨床試験及び海外の市販後にて報告されている。

慢性流涎を対象とした海外 3090 試験及び国内 301 試験では、特筆すべき過敏症反応に関連する有害事象の発現はなかったが、既承認適応（上肢痙縮及び下肢痙縮）と同様に、アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症や血清病が発現した場合、重大な転帰に至る懸念があることから、NT 201 の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌とし、また添付文書の重大な副作用で注意喚起する。

2.5.6.3.4　神経筋障害を有する患者

NT 201 は筋弛緩作用を有するため、筋力低下又は筋萎縮のある患者に投与すると、病状を悪化させるおそれがある。国内 301 試験では、神経筋障害を有する被験者 4 名（筋ジストロフィー3 名及び先天性ミオパチー1 名）のうち 3 名で嚥下障害が発現し、治験の中止に至った。

実臨床において神経筋障害を原因とする慢性流涎患者での使用が想定されるため、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意で注意喚起する。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

NT 201 の投与により唾液分泌を抑制することで、原因疾患を限定しない幅広い慢性流涎患者の QoL、衛生上の問題、家族や介護者の負担など、流涎症状に付随する様々な問題を改善することができる。また、NT 201 は 1 回の局所投与により約 16 週間効果が持続し、さらに、反復投与による効果の持続も期待できるため、慢性流涎患者の治療にかかる負担を最小限に抑えることができる。

本邦の慢性流涎患者に NT 201 を投与した際のリスクはいずれも添付文書での注意喚起で管理可能である。

以上より、NT 201 の投与によりもたらされるベネフィットはリスクを上回るものであり、NT 201 は本邦初の慢性流涎治療薬として、アンメットメディカルニーズを満たす薬剤である。

2.5.7　参考文献

1）日本唾液腺学会. 徹底レクチャー唾液・唾液腺. 金原出版; 2016.

2）Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. Am Fam Physician. 2004;69(11):2628-34.

3）Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM, Jongerius PH. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17 Suppl 2:109-21.

4）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(4):473-94.

5）Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. Neurol Sci. 2015;36(2):275-9.

6）Morgante F, Bavikatte G, Anwar F, Mohamed B. The burden of sialorrhoea in chronic neurological conditions: current treatment options and the role of incobotulinumtoxinA (Xeomin®). Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-21.

7）Singh H, Nene Y, Mehta TR, Govindarajan R. Efficacy of Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Neuromuscular Conditions. Front Neurol. 2020;11:513.

8）Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(11):1109-18.

9）Leibner J, Ramjit A, Sedig L, Dai Y, Wu SS, Jacobson C 4th, et al. The impact of and the factors

associated with drooling in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(7):475-7.

10)Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. Clin Park Relat Disord. 2023;9:100223.

11)Ozdilek B, Gunal DI. Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(4):478-83.

12)Raval TH, Elliott CA. Botulinum toxin injection to the salivary glands for the treatment of sialorrhea with chronic aspiration. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(2):118-22.

13)Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. Toxins (Basel). 2020;12(11):691.

14)Erasmus CE, van Hulst K, Rotteveel JJ, Willemsen MA, Jongerius PH. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy. Eur J Pediatr. 2012;171(3):409-14.

15)全国パーキンソン病友の会. 友の会アンケート結果. 2017.

16)Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. Mov Disord. 2010;25(11):1646-51.

17)[redacted]. 調査報告書. 20[redacted].

18)[redacted]［定量調査］流涎症に関する調査報告書. Aug 21, 20[redacted].

19)National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating chronic sialorrhoea. 2019 Oct 9.

20)Miller N, Walshe M, Walker RW. Sialorrhea in Parkinson’s disease: prevalence, impact and management strategies. Research and Reviews in Parkinsonism 2019;9:17-28.

21)Steffen A, Jost W, Bäumer T, Beutner D, Degenkolb-Weyers S, Groß M, et.al. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. J Neural Transm (Vienna). 2019;126(7):853-62.

22)Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(5):635-46.

23)前田哲也. パーキンソン病の流涎. Frontiers in Parkinson Disease. 2016;9(2):88-91.

24)Jongerius PH, van Limbeek J, Rotteveel JJ. Assessment of salivary flow rate: biologic variation and measure error. Laryngoscope. 2004;114(10):1801-4.

25)Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008;139 Suppl:35S-40S.

26）[redacted].【流涎症】ボツリヌス治療の適応追加に関する調査報告書. 20[redacted].

27）Han DS, Pan SL, Chen SY, Lie SK, Lien IN, Wang TG. Predictors of long-term survival after stroke in Taiwan. J Rehabil Med. 2008;40(10):844-9.

28）Meningaud JP, Pitak-Arnnop P, Chikhani L, Bertrand JC. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(1):48-57.

29）Shan XF, Xu H, Cai ZG, Wu LL, Yu GY. Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland. Int J Oral Sci. 2013;5(4):217-23.

30）Xu H, Shan XF, Cong X, Yang NY, Wu LL, Yu GY, et al. Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands. J Dent Res. 2015;94(10):1454-62.

31）Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Slawek J, Spittau B, Steffen A, et al. Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. Neurol Ther. 2019;8(2):273-88.

32）Santos Junior LC, Santos JR, Reis A, Faria-E-Silva AL, Leal PC. Effectiveness of the pharmacological treatments for sialorrhea in patients with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. Clin Oral Investig. 2023;27(6):2449-63.

33）Naeem F, Reid J, Bailey M, Reid A, Smyth C, Taylor-Rowan M, et al. Pharmacological Interventions for Sialorrhoea in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord Clin Pract. 2023;10(4):558-68.

34）Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Neurosci. 2018;51:12-7.

35）James E, Ellis C, Brassington R, Sathasivam S, Young CA. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5(5):CD006981.

36）Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli GA, Nicolini A, Silani V. A review of options for treating sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. Respir Care. 2015;60(3):446-54.

37）Hung SA, Liao CL, Lin WP, Hsu JC, Guo YH, Lin YC. Botulinum Toxin Injections for Treatment of Drooling in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Children (Basel). 2021;8(12):1089.

38）Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. Neurology. 2019;92(17):e1982-91.

39）Lungren MP, Halula S, Coyne S, Sidell D, Racadio JM, Patel MN. Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Type A Salivary Gland Injection in Children for Refractory Sialorrhea: 10-Year Experience at a Large Tertiary Children's Hospital. Pediatr Neurol. 2016;54:70-5.

40）Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, Trillenberg P, Klein C, Lencer R. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. Psychopharmacology (Berl). 2004;173(1-2):229-30.

41）Steffen A, Hasselbacher K, Heinrichs S, Wollenberg B. Botulinum toxin for salivary disorders in the treatment of head and neck cancer. Anticancer Res. 2014;34(11):6627-32.

42）Dand P, Sakel M. The management of drooling in motor neurone disease. Int J Palliat Nurs.

2010;16(11):560-4.

43）Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. Toxins (Basel). 2013;5(5):1010-31.

44）Işıl Adadan Güvenç. Sialorrhea: A Guide to Etiology, Assessment, and Management. In: Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment. Chapter 3. 2018. p. 37-47.

45）Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2008;70(19):1707-14.

46）Makino K, Mahant N, Tilden D, Aghajanian L. Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions. Neurol Ther. 2020;9(1):117-33.

47）ドパゾール®錠 200mg 添付文書

48）中村雄作. ボツリヌス毒素療法の現状と新しい展開. 神経治療学. 2013;30(2):105-8.

49）Wasnich R, Gallagher S, Stanek S, Macdonald JR, Balan G, Omori Y, et al. Salivary Flow Rates and Pharmacokinetics in Healthy Japanese and Caucasian Volunteers Administered Oral Pilocarpine : A Comparative Study. Clin Drug Investig. 2003;23(6):411-7.

50）Ketel EC, de Wijk RA, de Graaf C, Stieger M. Relating oral physiology and anatomy of consumers varying in age, gender and ethnicity to food oral processing behavior. Physiol Behav. 2020;215:112766.

51）Arimura K, Arimura Y, Takata Y, Nakamura T, Kaji R. Comparative electrophysiological study of response to botulinum toxin type B in Japanese and Caucasians. Mov Disord. 2008;23(2):240-5.

52）Parkinson’s Disease. American academy of neurology; 2015.

53）日本神経学会. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018.

54）日本脳卒中学会. 脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2023〕. 協和企画; 2023.