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

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　治験デザインの概要 5
2.7.3.1.1.1　海外 3090 試験 5
2.7.3.1.1.2　国内 301 試験 6
2.7.3.1.2　有効性評価項目 7
2.7.3.1.3　統計解析方法 12
2.7.3.1.3.1　海外 3090 試験 12
2.7.3.1.3.2　国内 301 試験 12
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1　海外 3090 試験 13
2.7.3.2.2　国内 301 試験 15
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1　試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1　対象及び主な組入れ基準 15
2.7.3.3.1.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性 18
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 21
2.7.3.3.2.1　安静時唾液分泌量（uSFR） 21
2.7.3.3.2.2　全般印象度の変化スケール（GICS） 29
2.7.3.3.2.3　Drooling severity and frequency scale（DSFS） 37
2.7.3.3.2.4　mROMP speech symptoms（発話機能） 41
2.7.3.3.2.5　mROMP drooling（流涎症状） 43
2.7.3.3.2.6　EQ-5D 45
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 46
2.7.3.3.3.1　慢性流涎の原因と推定される疾患 46
2.7.3.3.3.2　投与部位の特定方法 53
2.7.3.3.3.3　性別 58
2.7.3.3.3.4　ベースライン時の抗ボツリヌス毒素抗体 62
2.7.3.3.3.5　ベースライン時の流涎の重症度 62
2.7.3.3.3.6　慢性流涎の罹病期間（月） 67
2.7.3.3.3.7　年齢 71
2.7.3.3.3.8　体重 75
2.7.3.3.3.9　無歯顎の該当有無 79
2.7.3.3.3.10　投与間隔 83
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 90
2.7.3.4.1　効能・効果及び用法・用量 90

2.7.3.4.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠 90
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 92

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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
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
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
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
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）
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
OC	Observed cases	欠測値を補完しない解析
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
QoL	Quality of life	生活の質
U	Unit(s)	単位
uSFR	Unstimulated Salivary Flow Rate	安静時唾液分泌量
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

慢性流涎に対する NT 201 の有効性は、成人の慢性流涎患者を対象に海外で実施した第 III 相試験（以下、海外 3090 試験）及び成人の慢性流涎患者を対象に本邦で実施した第 III 相試験（以下、国内 301 試験）の 2 試験を評価資料として評価した。試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 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

2.7.3.1.1　治験デザインの概要

2.7.3.1.1.1　海外 3090 試験

海外 3090 試験は、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験であり、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象に、プラセボと比較して NT 201 の異なる 2 用量（75 U 又は 100 U）の有効性と安全性を評価した。

本治験は、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。MP を完了し、適格性基準を満たした被験者は EP に移行した。

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。MP で NT 201 を投与した被験者には EP でも同じ用量を投与した。MP でプラセボを投与した被験者は、EP では NT 201 の 2 用量（75 U 又は 100 U）に 1：1 の比で無作為に再割り付けし、NT 201（75 U 又は 100 U）を投与した。

治験デザインを［図 2.7.6.1-1］に示す。

投与部位及び投与量を表 2.7.3-2 に示す。

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。

表 2.7.3-2 投与部位及び投与量（海外 3090 試験）

投与部位	NT 201 75 U 群	NT 201 100 U 群	プラセボ群（MP のみ）
耳下腺	右側：22.5 U（0.6 mL） 左側：22.5 U（0.6 mL）	右側：30 U（0.6 mL） 左側：30 U（0.6 mL）	右側：プラセボ（0.6 mL） 左側：プラセボ（0.6 mL）
顎下腺	右側：15 U（0.4 mL） 左側：15 U（0.4 mL）	右側：20 U（0.4 mL） 左側：20 U（0.4 mL）	右側：プラセボ（0.4 mL） 左側：プラセボ（0.4 mL）

MP：二重盲検主要評価期
（）内は容量を示す

2.7.3.1.1.2　国内 301 試験

国内 301 試験は、非盲検、非対照、単群、多施設共同試験であり、本邦における成人の慢性流涎患者を対象に、NT 201 100 U の有効性及び安全性を評価した。

本治験は、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象としたグループ A と、安全性評価を主な目的に、より広範な慢性流涎患者を対象としたグループ B で構成した。グループ A 及びグループ B 共に、NT 201 100 U を 3 回投与した。投与間隔は 16 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。

治験デザインを［図 2.7.6.2-1］に示す。

投与部位、投与量、及び減量時の投与量を表 2.7.3-3 に示す。

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、表 2.7.3-3 に示す投与量への減量を許容した。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。

表 2.7.3-3 投与部位及び投与量（国内 301 試験）

投与部位	投与量：100 U	減量時の投与量：75 U
耳下腺	右側：30 U（0.6 mL） 左側：30 U（0.6 mL）	右側：22.5 U（0.45 mL） 左側：22.5 U（0.45 mL）
顎下腺	右側：20 U（0.4 mL） 左側：20 U（0.4 mL）	右側：15 U（0.3 mL） 左側：15 U（0.3 mL）

（）内は容量を示す

2.7.3.1.2　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 2.7.3-4 に示す。

国内 301 試験のグループ A では、海外 3090 試験の結果との比較を可能にするため、海外 3090 試験と同様の評価項目を設定した。国内 301 試験のグループ B では、慢性流涎の治療を必要とするものの、安静時唾液分泌量（Unstimulated Salivary Flow Rate：uSFR）の測定及び頻回の来院等のグループ A で必要な観察・検査が困難であり、グループ A に組み入れることができない患者を対象とするため、安全性評価を主な目的とし、有効性については、uSFR、Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease（mROMP）drooling（流涎症状）、mROMP speech symptoms（発話機能）、及び EuroQol 5-dimensions questionnaire（EQ-5D）は評価項目に設定せず、全般印象度の変化スケール（Global impression of change scale：GICS）及び Drooling severity and frequency scale（DSFS）を評価項目として設定した。

表 2.7.3-4 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

（1）uSFR

NT 201 による慢性流涎の治療は、嚥下する唾液の量と比して分泌量が過多となっている状態を正常化するために、唾液分泌量を低減する目的で行われる。そこで、唾液分泌量の変化を客観的かつ定量的に評価する指標として、1 分当たりの唾液分泌量（g）である uSFR を有効性の主要評価項目に設定した。

唾液採取用スワブ（以下、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を測定した。測定は 30 分間隔で 2 回実施し、2 回の測定の平均値を算出した。

uSFR の測定は、測定手順書に従って、適切なトレーニングが実施された測定担当者により行われた。唾液の採取に用いるスワブは海外 3090 試験と国内 301 試験で同一のものを使用した。

（2）GICS

被験者又は介護者の主観として全般印象改善度を評価するために、GICS を評価項目として設定した。

前回唾液腺に治験薬を投与したときと比べて、治験薬の投与による被験者の全般的な状態の変化*について、被験者本人又は介護者が評価した。

* 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

GICS は以下の 7 段階で評価した。

+3：すごく大幅に良くなった
+2：大幅に良くなった
+1：少し良くなった
0：変わらなかった
−1：少し悪くなった
−2：大幅に悪くなった
−3：すごく大幅に悪くなった

1）被験者の評価による GICS

被験者本人による主観評価が可能な場合、被験者が質問票に回答し記録した。介助なしでは記録が困難な場合には、介護者が被験者の回答を確認の上、記録した。電話による評価の場合は電話確認用の質問票を使用し、治験責任医師又は治験分担医師、若しくは治験責任医師又は治験分担医師の指示を受けた治験協力者が電話にて質問し、被験者の回答を確認の上で、質問票へ記録した。

2）介護者の評価による GICS

介護者がいる場合のみ評価することとし、評価する介護者は治験期間を通して同一とした。電話確認の場合は電話確認用の質問票を使用し、治験責任医師又は治験分担医師、若しくは治験責任医師又は治験分担医師の指示を受けた治験協力者が電話にて質問し、介護者の回答を確認の上で、質問票へ記録した。

なお、国内 301 試験における介護者は「被験者を日常的に介護又は介助している人」と定義した。海外 3090 試験では介護者の定義は設けなかった。

（3）DSFS

流涎の重症度と頻度を評価するために、DSFS を評価項目として設定した。

DSFS は、重症度スコア（Drooling severity）と頻度スコア（Drooling frequency）からなり、合計スコアは 2（最も良い状態）～9（最も悪い状態）となる。

治験責任医師又は治験分担医師が、過去 1 週間の流涎の重症度及び頻度を確認し評価した。

Drooling severity

1：Dry (never drools)
2：Mild (only lips wet)
3：Moderate (wet on lips and chin)
4：Severe (drool extends to clothes wet)
5：Profuse (hands, tray and objects wet)

Drooling frequency

1：Never
2：Occasionally (not every day)
3：Frequently (part of every day)
4：Constantly

（4）mROMP

慢性流涎の改善に伴う日常生活への影響を評価するために、mROMP speech symptoms（発話機能）及び mROMP drooling（流涎症状）を評価項目として設定した。

mROMP speech symptoms に関する 8 つの質問項目［表 2.7.3-5］及び mROMP drooling に関する 9 つの質問項目［表 2.7.3-6］に対して、被験者が 5 段階のリッカート尺度（1：通常の状態、5：最悪の状態）で評価した。mROMP speech symptoms スコアは 8（最も良い状態）～40（最も悪い状態）、mROMP drooling スコアは 9（最も良い状態）～45（最も悪い状態）となる。

表 2.7.3-5 mROMP speech symptoms に関する質問票

A)（過去 7 日間）私の声に関して	1. 正常である。 2. やや声がかすれている。 3. 声がかすれている。 4. かなり声がかすれている。 5. 他の人が私の声がかすれて理解できない。
B)（過去 7 日間）私の声の大きさに関して	1. 正常である。 2. やや小さい。 3. 小さい。 4. かなり小さい。 5. ほとんど聞き取れない。
C)（過去 7 日間）友人や家族との会話に関して	1. 理解してもらうために発言を繰り返す必要はなかった。 2. 理解してもらうために発言を繰り返す必要が時々あった（特に疲れていたり集中力がなかった場合）。 3. 多くの場合、理解してもらうために発言を繰り返す必要があった。 4. 理解してもらうために、常に何度も発言を繰り返す必要があった。 5. 発言を繰り返しても、友人や家族にほとんど理解してもらえなかった。
D)（過去 7 日間）知らない人との会話に関して	
E)（過去 7 日間）電話での会話に関して	1. 電話での会話に問題はなかった。 2. 電話で会話したが、努力が必要だった。 3. 電話で会話する際は、多くの場合発言を繰り返す必要があった。 4. 理解してもらうのが難しいため、電話での会話を避けた。 5. 電話では理解してもらうことはできなかった。
F)（過去 7 日間）話したい場合	1. 自分の考えを容易に伝えることができた。 2. 話し始める時に、伝えやすいように集中する必要があった。 3. 会話の際に、話しやすい言葉を前もって選ぶ必要があった。 4. 会話の際に、自分の考えを伝えるのに手助けが必要だった。 5. 言いたいことを理解できるように喋れないため黙っていた。
G)（過去 7 日間）複数名での会話に関して	1. 問題なく会話に参加できた。 2. 会話に参加できたが、細心の注意を払わなければならなかった。 3. 会話に時間が必要なことを他の人が配慮してくれた場合、会話に参加できた。 4. 親しい人と話す場合だけ、会話に参加できた。 5. 会話に参加できなかった。
H)（過去 7 日間）会話困難によってどの程度困りましたか？	1. 会話困難はなかった。 2. やや困った。 3. 会話は困難で不便であり、以前より悪化した。 4. 会話は大変困っている。 5. 会話困難が、現在までの自分の病気を経験した中で、もっとも困っている状態になった。

表 2.7.3-6 mROMP drooling に関する質問票

A)（過去 7 日間）目覚めている間にどの程度よだれが垂れる傾向がありましたか？	1. 口内でよだれが多いと感じたことはなく、よだれは垂れなかった。 2. 口内でよだれが多いと感じたが、よだれは垂れなかった。 3. 口の隅によだれがたまり、時々あごに垂れた。 4. よだれが垂れて、衣服にもよだれで汚れた。 5. よだれが垂れて、本、床、家の中などをよだれで汚した。
B)（過去 7 日間）日中どの程度よだれが出ましたか？	1. めったにない、又は 1 日 1 回未満 2. 1 日 1 回又は 2 回 3. 1 日 2～5 回 4. 1 日 6～10 回 5. ほとんど常に出ている
重要：上記のよだれに関する質問 A)と B）のどちらも 1 と答えた場合には、これで終了です。質問 A)と B)で、1 つでも 2、3、4 又は 5 と答えた場合、次の質問に進んでください。	
C)（過去 7 日間）夜間又は昼寝中によだれが垂れましたか？	1. 夜間によだれは垂れなかった。 2. 夜間に時々枕が濡れた。 3. 夜間にしばしば枕が濡れた。 4. 毎晩いつも枕が濡れた。 5. 枕とベッドが毎晩濡れた。
D)（過去 7 日間）よだれが垂れることによりどの程度食事や飲食が困難になりましたか？	1. 全く困難さはなかった。 2. ほとんど困難ではなかった。 3. 時々困難であった。 4. しばしば困難だった。 5. いつも食事や飲食が困難であった。
E)（過去 7 日間）よだれが垂れることによりどの程度会話が制限されましたか？	1. 全く困難さはなかった。 2. ほとんど困難ではなかった。 3. 時々困難であった。 4. しばしば困難だった。 5. いつも会話が困難であった。
F)（過去 7 日間）唾液を拭くのにどのように対処しましたか？	1. 拭くほどの唾液は垂れなかった。 2. 常に、唾液をすぐ拭けるようにハンカチやティッシュを用意していた。 3. 毎日、唾液を拭くためのハンカチが 1 枚か 2 枚必要であった。 4. 唾液を拭くためのハンカチが 1 日に 3 枚以上必要であった。 5. 唾液を頻回に拭かなければならないため、常に多数の布を用意するか、服が濡れないようにタオルを使用した。
G)（過去 7 日間）よだれが垂れることにより、他人との関わりがどの程度妨げられましたか？	1. 他人との関わりは妨げられなかった。 2. 他人との関わりは妨げられなかったが、注意を払う必要があった。 3. 他の人が、よだれが垂れていることを気づくため、細心の注意を払う必要があった。 4. よだれがたれる時には、他人に会うのを避けた。 5. 自分がいつもよだれを垂れているために、他の人は自分を避けている。
H)（過去 7 日間）よだれが垂れることにより、あなたの活動（仕事や趣味など）がどの程度妨げられましたか？	1. 活動は妨げられなかった。 2. 活動は妨げられなかったが、細心の注意を払う必要があった。 3. よだれに余計な時間と注意を払うため、活動が妨げられた。 4. よだれのために、大変活動が妨げられた。 5. よだれが多く、沢山のことが出来ず困った状態であった。
I)（過去 7 日間）よだれが垂れることによってどの程度困りましたか？	1. よだれが垂れて困ることはなかった。 2. やや困った。 3. よだれが出ることは不便で多くのことが困った。 4. 大変困った。 5. よだれの出る状態は、現在までの自分の病気を経験した中で、もっとも困っている状態になった。

（5）EQ-5D

慢性流涎の改善が生活の質（Quality of life：QoL）に与える影響を評価するために、海外 3090 試験では EQ-5D-3L、国内 301 試験では EQ-5D-5L を評価項目として設定した。

被験者本人が健康関連の QoL に関する質問票に回答し記録した。介助なしでは回答が困難な場合には、介護者が被験者の回答を確認の上、記録した。

また、被験者の健康状態を Visual analogue scale（VAS）［0（最も悪い健康状態）～100（最も良い健康状態)］で評価した。

2.7.3.1.3　統計解析方法

2.7.3.1.3.1　海外 3090 試験

（1）解析対象集団

1）MP の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の集団

2）最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）

MP の安全性解析対象集団のうち、uSFR のベースライン値を有する被験者の集団

3）治験実施計画書に適合した集団（Per protocol set：PPS）

FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者の集団

4）EP の安全性解析対象集団

EP に NT 201 の投与が一度でもある被験者の集団

（2）統計解析手法

検証的解析は 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%)。従属変数である uSFR のベースラインからの変化量又は GICS のそれぞれについて、独立変数は、投与群、慢性流涎の原因疾患、超音波検査の使用、国、及び性別を固定因子、来院と投与群を交互作用、来院を反復因子とした。ベースラインの状態を調整する目的で、「1 回目投与 4 週後の uSFR の変化量」の MMRM 解析では uSFR のベースライン値を共変量とし、「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 MMRM 解析では、GICS にベースライン値は存在しないため、代わりに DSFS のベースライン値を共変量とした。

2.7.3.1.3.2　国内 301 試験

（1）解析対象集団

1）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の集団

2）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の集団

3）PPS

有効性評価に関する FAS のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を

除いた集団

（2）統計解析手法

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。MMRM 解析は、目的変数としてベースラインからの uSFR の変化量、説明変数としてベースラインの uSFR、及び検査時点を固定効果とした。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 を下回ったときに有効と判定することとした。統計的仮説検定の帰無仮説及び対立仮説を以下に示す。

H_0: $\Delta uSFR4weeks = -0.04$

H_1: $\Delta uSFR4weeks < -0.04$

なお、海外 3090 試験のプラセボ群の投与 4 週後の uSFR 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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　海外 3090 試験

（1）被験者の内訳

MP には 184 名（NT 201 100 U 群：74 名、NT 201 75 U 群：74 名、プラセボ群：36 名）を登録し、治験薬を投与した。このうち、173 名（NT 201 100 U 群：72 名、NT 201 75 U 群：69 名、プラセボ群：32 名）が MP を完了し、11 名（NT 201 100 U 群：2 名、NT 201 75 U 群：5 名、プラセボ群：4 名）が MP を中止した。

MP の安全性解析対象集団及び FAS は 184 名（NT 201 100 U 群：74 名、NT 201 75 U 群：74 名、プラセボ群：36 名）、PPS は 165 名（NT 201 100 U 群：63 名、NT 201 75 U 群：69 名、プラセボ群：33 名）であった。

EP に移行した被験者は 173 名（NT 201 100 U 群：89 名、NT 201 75 U 群：84 名）であった。このうち、151 名（NT 201 100 U 群：75 名、NT 201 75 U 群：76 名）が EP を完了し、22 名（NT 201 100 U 群：14 名、NT 201 75 U 群：8 名）が EP を中止した。

EP の安全性解析対象集団は 173 名（NT 201 100 U 群：89 名、NT 201 75 U 群：84 名）であった［2.7.6.1.2 項］。

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［2.7.6.1.3.1 項］。

（2）有効性の結果

1）MP における主要評価項目

i）uSFR のベースラインからの変化量：投与 4 週後

NT 201 100 U 群とプラセボ群では、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］。

ii）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：投与 4 週後

NT 201 100 U 群とプラセボ群では、投与 4 週後の 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］。

PPS を対象とした結果は FAS の結果と同様であった。また、共分散分析（Analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた感度分析及び Wilcoxon rank-sum test を用いた感度分析の結果は、主要解析（MMRM 解析）の結果と同様であった。

2）MP における副次評価項目

i）uSFR のベースラインからの変化量：投与 8 及び 12 週後

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）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く、uSFR の減少を認めた［表 2.7.6.1-11］。

ii）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：投与 1、2、8、及び 12 週後

投与 1 及び 2 週後の 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 週後の GICS の最小二乗平均値（MMRM 解析）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］。

3）MP におけるその他の有効性評価項目

- DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（MMRM 解析）は、いずれの時点でも NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きく、投与 4、8、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なスコアの減少（改善）を認めた［表 2.7.6.1-15］。
- mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量は、いずれの検査時点でも NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きく、NT 201 100 U 群で mROMP drooling スコアの減少（改善）を認めた［表 2.7.6.1-21］。

2.7.3.2.2　国内 301 試験

（1）被験者の内訳

本治験には 95 名（グループ A：61 名、グループ B：34 名）を登録し、このうち 92 名（グループ A：58 名、グループ B：34 名）に治験薬を投与した。治験薬を投与した被験者のうち 19 名（グループ A：10 名、グループ B：9 名）が 2 回目投与前に中止し、73 名（グループ A：48 名、グループ B：25 名）が 2 回目を投与した。2 回目投与以降に 8 名（グループ A：2 名、グループ B：6 名）が中止し、65 名（グループ A：46 名、グループ B：19 名）が 3 回目投与後の観察期間を完了した。

安全性解析対象集団は 92 名（グループ A：58 名、グループ B：34 名）、FAS は 91 名（グループ A：57 名、グループ B：34 名）、PPS は 76 名（グループ A：50 名、グループ B：26 名）であった［2.7.6.2.2 項］。

（2）有効性の結果

1）主要評価項目

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。PPS を対象とした結果も同様であった［表 2.7.6.2-6］。

2）副次評価項目

- いずれの検査時点でも同程度の uSFR の減少を認めた［表 2.7.6.2-7］。
- グループを併合した集団及びいずれのグループでも、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た［表 2.7.6.2-11］。
- グループを併合した集団及びいずれのグループでも、DSFS 合計スコア及びサブスコア（重症度スコア、頻度スコア）の減少（改善）を認めた［表 2.7.6.2-15］。
- mROMP drooling スコアの減少（改善）を認めた［表 2.7.6.2-18］。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　対象及び主な組入れ基準

海外 3090 試験及び国内 301 試験の対象及び主な選択・除外基準を表 2.7.3-7 に示す。

表 2.7.3-7 対象及び主な組入れ基準

	海外 3090 試験	国内 301 試験
対象	慢性流涎	慢性流涎
主な選択基準	18 歳以上 80 歳以下	20 歳以上 80 歳以下
	慢性流涎の原因と推定される以下の疾患を有する患者 i）パーキンソン病 ii）非定型パーキンソニズム a) 多系統萎縮症 b) 進行性核上性麻痺 c) 大脳皮質基底核変性症 iii）脳卒中 iv）外傷性脳損傷	慢性流涎の原因と推定される以下の疾患を有する患者 ［グループ A］ 以下 1)、2）をすべて満たす患者 1）以下 i）～iv）のいずれかの疾患と診断されており、登録前検査日までに発症から 24 週間以上経過している患者 i）パーキンソン病 ii）非定型パーキンソニズム a) 多系統萎縮症 b) 進行性核上性麻痺 c) 大脳皮質基底核変性症 iii）脳卒中 iv）外傷性脳損傷 2）uSFR 測定を含むグループ A で規定した観察・検査スケジュールを遵守可能な患者 ［グループ B］ グループ A に該当しない患者
	登録前検査時の DSFS の合計スコアが 6 以上 登録前検査時の DSFS の各項目（重症度及び頻度）のスコアが 2 以上	登録前検査時の DSFS の合計スコアが 6 以上 登録前検査時の DSFS の各項目（重症度及び頻度）のスコアが 2 以上
	登録前検査時の mROMP drooling A）（流涎の重症度）のスコアが 3 以上	登録前検査時の mROMP drooling A）（流涎の重症度）のスコアが 3 以上
	登録前検査時の mROMP swallowing symptoms A）のスコアが 2 以下、かつ C）のスコアが 3 以下	－
主な除外基準	－	登録前検査時の mROMP swallowing symptoms A）のスコアが 3 以上、又は C）のスコアが 4 以上
	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慢性流涎の二次的原因がある患者（例：運動ニューロン疾患、ALS、唾液腺又は唾液管の形成異常、胃食道逆流症など）	－
	複数回の誤嚥性肺炎の既往歴のある患者	誤嚥性肺炎の既往歴を 2 回以上有する患者、既往歴を 1 回有する者で再発のリスクが高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者、又は TPPV 導入済みで胃ろうを造設していない患者
	歯科医によって重症と評価された歯科口腔状態である患者	歯科口腔衛生状態が極端に不良で、安全な治験参加が妨げられるおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者

表 2.7.3-7 対象及び主な組入れ基準（続き）

	海外 3090 試験	国内 301 試験
主な除外基準	登録前検査日の 14 週前以降（流涎に対しては登録前検査日の 1 年前以降）に、ボツリヌス毒素製剤による治療を受けた患者	登録前検査日の 14 週前以降（流涎に対しては登録前検査日の 1 年前以降）に、ボツリヌス毒素製剤による治療を受けた患者
	ボツリヌス毒素又は NT 201 のいずれかの成分に対する既知の過敏症を有する患者	ボツリヌス毒素（毒素型を問わない）又は NT 201 の添加剤（人血清アルブミン、精製白糖）に対する過敏症を有する患者
	登録前検査日の 4 週間以内又は MP 中に抗パーキンソン病薬の用法・用量を変更した患者	登録前検査日の 4 週前以降に、抗パーキンソン病薬の用法・用量を変更した患者（ただし、運動症状を一定に保つことを目的とした L-ドパ製剤の頓服投与は許容する）
	流涎を治療するため、手術又は放射線照射の既往又は予定のある患者	過去に、流涎の治療を目的とした頭頸部の手術又は放射線治療（唾液腺手術や唾液腺放射線治療など）を受けた患者
	流涎に影響する治療薬（例：抗コリン薬、三環系抗うつ薬）を登録前検査日の 4 週間以内に投与した、又は MP 中に投与予定の患者（ただし、パーキンソニズムの治療を目的とした抗コリン薬の投与は、用法・用量が一定である場合、許容する）	［グループ A のみに適用する除外基準］ 登録前検査日の 4 週前以降に、流涎を誘発することが知られている薬剤（クロザピンなど）又は唾液分泌を抑制することが知られている薬剤（フェソテロジンフマル酸塩など）を投与した患者（ただし、パーキンソニズムの治療を目的とした抗コリン薬の投与は、用法・用量が一定である場合、許容する）
	－	［グループ B のみに適用する除外基準］ 登録前検査日の 4 週前以降に、流涎を誘発することが知られている薬剤（クロザピンなど）又は唾液分泌を抑制することが知られている薬剤（フェソテロジンフマル酸塩など）の用法・用量を変更した患者
	－	［ALS 患者にのみ適用する除外基準］ 呼吸機能低下が進行しており、1 年以内に NPPV 又は TPPV を導入する可能性がある患者 登録前検査時の%FVC が 80%未満であることが確認された患者。ただし、既に TPPV 導入済みの患者は、本除外基準の適用対象としない。

ALS：筋萎縮性側索硬化症、DSFS：Drooling severity and frequency scale、MP：二重盲検主要評価期、mROMP：Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson’s disease、NPPV：非侵襲的陽圧換気、TPPV：気管切開下陽圧人工呼吸、uSFR：安静時唾液分泌量、%FVC：パーセント努力性肺活量

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性

海外 3090 試験及び国内 301 試験の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.3-8 に示す。

男性の割合は、海外 3090 試験では、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 試験では、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 試験では、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 試験では、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。人種は、海外 3090 試験ではアジア系 1 名（NT 201 100 U 群）以外すべて白人で、国内 301 試験ではすべてアジア系であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、海外 3090 試験では、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 試験では、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 試験では、NT 201 100 U 群でパーキンソン病が 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 試験では、グループ A でパーキンソン病が 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）、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：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。

無歯顎の被験者は、海外 3090 試験では、NT 201 100 U 群で 25.7%（19/74 名）、プラセボ群で 27.8%（10/36 名）、国内 301 試験では、グループ A で 28.1%（16/57 名）、グループ B で 38.2%（13/34 名）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、使用理由は眼瞼痙攣であった。国内 301 試験では、グループ A で 3 名、グループ B で 2 名で、グループ A の 3 名の使用理由はいずれもその他［腹部のつっぱりのためが 1 名、お腹の筋緊張緩和のためが 1 名、慢性流涎の原因と推定される疾患に対する治療（パーキンソン病）が 1 名］であった。グループ B の 2 名の使用理由は眼瞼痙攣が 1 名、その他［慢性流涎の原因と推定される疾患に対する治療（パーキンソン病）］が 1 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 試験では、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 試験では、NT 201 100 U 群で 6.78 ± 0.90、プラセボ群で 6.97 ± 1.06、国内 301 試験では、グループ A で 7.51 ± 0.89、グループ B で 7.62 ± 1.02 であった。ベースラインの mROMP drooling スコアの平均

値 ± 標準偏差は、海外 3090 試験では、NT 201 100 U 群で 24.76 ± 5.68、プラセボ群で 24.67 ± 6.08、国内 301 試験のグループ A では 24.68 ± 5.54 であった。

海外 3090 試験と国内 301 試験で、年齢、性別に大きな違いはなかった。体重は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 79.8 ± 14.0 kg、国内 301 試験のグループ A で 58.5 ± 11.9 kg であり、海外 3090 試験の方が大きかった。ベースラインの uSFR は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 0.40 g/min、国内 301 試験のグループ A で 0.21 g/min であり、海外 3090 試験の方が大きかった。海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A で、ベースラインの DSFS の合計スコア及び mROMP drooling スコアに大きな違いはなかった。

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又は非定型パーキンソニズムがほとんどであった。国内 301 試験のグループ B には脳性麻痺、ALS、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、多発性硬化症の被験者も組み入れた。

表 2.7.3-8 人口統計学的及びその他のベースライン特性（FAS）

	海外 3090 試験		国内 301 試験		
	Placebo (N=36)	NT 201 100 U (N=74)	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)
性別［n (%)］					
男性	28 (77.8)	52 (70.3)	43 (75.4)	26 (76.5)	69 (75.8)
女性	8 (22.2)	22 (29.7)	14 (24.6)	8 (23.5)	22 (24.2)
年齢（歳）					
n	36	74	57	34	91
Mean (SD)	63.5 (10.6)	66.0 (11.6)	67.6 (9.7)	67.5 (14.2)	67.5 (11.5)
Median	64.0	67.5	70.0	73.0	71.0
Min, Max	23, 80	21, 80	45, 80	25, 80	25, 80
人種［n (%)］					
白人	36 (100.0)	73 (98.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア系	0 (0.0)	1 (1.4)	57 (100.0)	34 (100.0)	91 (100.0)
民族［n (%)］					
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヒスパニック系及びラテン系ではない	36 (100.0)	73 (98.6)	57 (100.0)	34 (100.0)	91 (100.0)
体重（kg）					
n	36	74	57	-	57
Mean (SD)	80.6 (16.4)	79.8 (14.0)	58.5 (11.9)	-	58.5 (11.9)
Median	81.4	79.0	58.3	-	58.3
Min, Max	50, 128	49, 116	34, 87	-	34, 87

表 2.7.3-8 人口統計学的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	海外 3090 試験		国内 301 試験		
	Placebo (N=36)	NT 201 100 U (N=74)	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)
慢性流涎の原因と推定される疾患［n (%)］[a)]					
パーキンソン病	26 (72.2)	53 (71.6)	50 (87.7)	25 (73.5)	75 (82.4)
非定型パーキンソニズム	3 (8.3)	5 (6.8)	4 (7.0)	1 (2.9)	5 (5.5)
多系統萎縮症	1 (2.8)	3 (4.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
進行性核上性麻痺	2 (5.6)	1 (1.4)	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)
脳卒中	7 (19.4)	14 (18.9)	3 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.3)
外傷性脳損傷	1 (2.8)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳性麻痺	-	-	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
筋萎縮性側索硬化症（ALS）	-	-	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
筋ジストロフィー	-	-	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)
その他	-	-	1 (1.8)	2 (5.9)	3 (3.3)
慢性流涎の罹病期間（月）					
n	21	49	29	16	45
Mean (SD)	37.1 (38.7)	33.7 (38.4)	28.3 (27.4)	46.1 (79.9)	34.6 (52.2)
Median	19.8	16.7	21.1	14.7	17.8
Min, Max	5, 157	3, 171	3, 126	8, 332	3, 332
無歯顎の該当［n (%)］					
なし	26 (72.2)	55 (74.3)	41 (71.9)	21 (61.8)	62 (68.1)
あり	10 (27.8)	19 (25.7)	16 (28.1)	13 (38.2)	29 (31.9)
義歯の使用なし	2 (5.6)	4 (5.4)	1 (1.8)	2 (5.9)	3 (3.3)
義歯の使用あり	8 (22.2)	15 (20.3)	15 (26.3)	11 (32.4)	26 (28.6)
胃ろう（ALS 患者のみ）［n (%)］					
なし	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)
あり	-	-	-	2 (100.0)	2 (100.0)
NPPV 導入（ALS 患者のみ）［n (%)］					
なし	-	-	-	2 (100.0)	2 (100.0)
あり	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)
TPPV 導入（ALS 患者のみ）［n (%)］					
なし	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)
あり	-	-	-	2 (100.0)	2 (100.0)
慢性流涎に対する前治療［n (%)］					
なし	-	-	54 (94.7)	33 (97.1)	87 (95.6)
あり	-	-	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)

表 2.7.3-8 人口統計学的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	海外 3090 試験		国内 301 試験		
	Placebo (N=36)	NT 201 100 U (N=74)	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)
ボツリヌス毒素製剤による治療歴［n (%)］					
なし	-	-	54 (94.7)	32 (94.1)	86 (94.5)
あり	0	1 (1.4)	3 (5.3)	2 (5.9)	5 (5.5)
使用理由（治療の対象）					
流涎	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上肢痙縮	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢痙縮	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙性斜頸	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0	1	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
過活動膀胱	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0	0	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)
ベースラインの uSFR（g/min）					
n	36	74	57	-	-
Mean (SD)	0.38 (0.23)	0.40 (0.27)	0.21 (0.19)	-	-
Median	0.36	0.32	0.15	-	-
Min, Max	0.06, 1.12	0.06, 1.50	0.03, 0.98	-	-
ベースラインの DSFS 合計スコア					
n	36	74	57	34	91
Mean (SD)	6.97 (1.06)	6.78 (0.90)	7.51 (0.89)	7.62 (1.02)	7.55 (0.93)
Median	7.0	7.0	7.0	8.0	8.0
Min, Max	6, 9	5, 9	6, 9	6, 9	6, 9
ベースラインの mROMP drooling スコア					
n	36	74	57	-	-
Mean (SD)	24.67 (6.08)	24.76 (5.68)	24.68 (5.54)	-	-
Median	24.5	24.5	24.0	-	-
Min, Max	17, 40	12, 39	15, 38	-	-

a）重複集計

ALS：筋萎縮性側索硬化症、DSFS：Drooling severity and frequency scale、mROMP：Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease、NPPV：非侵襲的陽圧換気、SD：標準偏差、TPPV：気管切開下陽圧人工呼吸、uSFR：安静時唾液分泌量

出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 11、Table 13、End-of-text table 14.1.4.3、End-of-text table 14.2.1.3、End-of-text table 14.2.4.2、End-of-text table 14.2.5.3、Section 16.2.1.4.1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-3、表 11-8、表 11-26、Table 14.2.2-9-1-1-3］

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　安静時唾液分泌量（uSFR）

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-9 に示す。

海外 3090 試験については、国内 301 試験の主要解析と同様のモデルを用い、1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量について、目的変数としてベ

ースラインからの uSFR の変化量、説明変数としてベースラインの uSFR、投与群、検査時点、及び投与群と検査時点の交互作用を固定効果とした MMRM 解析の結果を示す。

海外 3090 試験では、1 回目投与下の 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 群では、1 回目投与 4 週後で −0.13 ± 0.017、1 回目投与 8 週後で−0.13 ± 0.017、1 回目投与 12 週後で−0.12 ± 0.017、1 回目投与 16 週後で−0.11 ± 0.018、プラセボ群では、1 回目投与 4 週後で−0.04 ± 0.025、1 回目投与 8 週後で−0.01 ± 0.024、1 回目投与 12 週後で−0.02 ± 0.025、1 回目投与 16 週後で −0.01 ± 0.027 であった。いずれの検査時点でも、NT 201 100 U 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な uSFR の減少を認めた。

国内 301 試験では、1 回目投与下の 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、1 回目投与 4 週後で−0.08 ± 0.009、1 回目投与 8 週後で−0.07 ± 0.010、1 回目投与 12 週後で−0.06 ± 0.013、1 回目投与 16 週後で −0.07 ± 0.012 であった。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群及び国内 301 試験共に、uSFR の減少は投与 16 週後まで持続した。

国内 301 試験の uSFR のベースラインからの変化量は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群に比べてやや小さかった。

表 2.7.3-9 uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（MMRM）（FAS）

	海外 3090 試験		国内 301 試験
	Placebo	NT 201 100 U	Group A
Week 4 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	-0.04 (0.025)	-0.13 (0.017)	-0.08 (0.009)
95% CI	-0.08, 0.01	-0.16, -0.09	-0.10, -0.06
LS-Mean difference versus placebo (SE)	-	-0.09 (0.030)	-
95% CI	-	-0.15, -0.03	-
Week 8 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	-0.01 (0.024)	-0.13 (0.017)	-0.07 (0.010)
95% CI	-0.06, 0.04	-0.17, -0.10	-0.09, -0.05
LS-Mean difference versus placebo (SE)	-	-0.12 (0.029)	-
95% CI	-	-0.18, -0.06	-
Week 12 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	-0.02 (0.025)	-0.12 (0.017)	-0.06 (0.013)
95% CI	-0.07, 0.03	-0.15, -0.08	-0.08, -0.03
LS-Mean difference versus placebo (SE)	-	-0.09 (0.030)	-
95% CI	-	-0.15, -0.03	-
Week 16 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	-0.01 (0.027)	-0.11 (0.018)	-0.07 (0.012)
95% CI	-0.06, 0.05	-0.15, -0.08	-0.09, -0.04
LS-Mean difference versus placebo (SE)	-	-0.11 (0.032)	-
95% CI	-	-0.17, -0.04	-

uSFR is given in g/min.

CI：信頼区間、LS-Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-5］

海外3090試験と国内301試験でベースラインのuSFRに差があったことから、海外3090試験及び国内301試験の結果を比較するため、海外3090試験及び国内301試験を統合したデータに対してベースラインのuSFRで調整したMMRM解析を行った。海外3090試験及び国内301試験の1回目投与下（投与16週後まで）のuSFRのベースラインからの変化量について、目的変数としてベースラインからのuSFRの変化量、説明変数としてベースラインのuSFR、投与群、検査時点、及び投与群と検査時点の交互作用を固定効果とした。本解析の結果を表2.7.3-10に示す。

1回目投与下の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、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。

海外3090試験のNT 201 100 U群と国内301試験との差の95%信頼区間は、1回目投与4週後で−0.08～0.02、1回目投与8週後で−0.06～0.03、1回目投与12週後で−0.07～0.03、1回目投与16週後で−0.08～0.02であり、いずれの検査時点でも0を含んでいた。海外3090試験のプラセボ群と国内301試験との差の95%信頼区間は、1回目投与4週後で−0.18～−0.06、1回目投与8週後で−0.19～−0.08、1回目投与12週後で−0.17～−0.05、1回目投与16週後で−0.20～−0.08であり、いずれの検査時点でも0を含まなかった。

以上より、海外3090試験及び国内301試験を統合しベースラインのuSFRで調整したMMRM解析を行った結果、国内301試験のuSFRの変化量は、海外3090試験のプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きいことが明らかとなり、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量（単回投与）（海外 3090 試験及び国内 301 試験の統合解析）（MMRM）（FAS）

	海外 3090 試験		国内 301 試験
	Placebo	NT 201 100 U	Group A
Week 4 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	-0.02 (0.022)	-0.11 (0.016)	-0.14 (0.018)
95% CI	-0.06, 0.03	-0.14, -0.08	-0.18, -0.10
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 NT 201 100 U	-	-	-0.03 (0.024)
95% CI	-	-	-0.08, 0.02
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 Placebo	-	-	-0.12 (0.029)
95% CI	-	-	-0.18, -0.06
Week 8 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	0.01 (0.022)	-0.11 (0.015)	-0.13 (0.018)
95% CI	-0.03, 0.05	-0.14, -0.08	-0.16, -0.09
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 NT 201 100 U	-	-	-0.01 (0.024)
95% CI	-	-	-0.06, 0.03
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 Placebo	-	-	-0.14 (0.028)
95% CI	-	-	-0.19, -0.08
Week 12 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	0.00 (0.023)	-0.10 (0.016)	-0.12 (0.019)
95% CI	-0.05, 0.04	-0.13, -0.07	-0.15, -0.08
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 NT 201 100 U	-	-	-0.02 (0.025)
95% CI	-	-	-0.07, 0.03
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 Placebo	-	-	-0.11 (0.030)
95% CI	-	-	-0.17, -0.05
Week 16 after 1st adm.			
LS-Mean (SE)	0.01 (0.024)	-0.09 (0.017)	-0.13 (0.020)
95% CI	-0.04, 0.06	-0.13, -0.06	-0.16, -0.09
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 NT 201 100 U	-	-	-0.03 (0.026)
95% CI	-	-	-0.08, 0.02
LS-Mean difference (SE) versus Study 3090 Placebo	-	-	-0.14 (0.031)
95% CI	-	-	-0.20, -0.08

LS-Means are from MMRM with treatment included as fixed factors, visit*treatment as interaction term and visit as repeated factor, and uSFR at baseline as covariate.
uSFR is given in g/min.
CI：信頼区間、LS-Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 12-1］

各検査時点の uSFR のベースラインからの変化率を表 2.7.3-11 に、uSFR の変化率のカテゴリー集計を表 2.7.3-12 に示す。

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%、プラセボ群で 11.61%、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%、プラセボ群で 8.38%、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%、プラセボ群で 15.61%、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%、プラセボ群で 22.11%、国内 301 試験で−20.77%であった。

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 8 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 47.2%（34/72 名）、国内 301 試験で 45.5%（25/55 名）、1 回目投与 12 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 45.8%（33/72 名）、国内 301 試験で 45.5%（25/55 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。

uSFR が 50%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 28.8%（21/73 名）、国内 301 試験で 35.7%（20/56 名）、1 回目投与 8 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 27.8%（20/72 名）、国内 301 試験で 27.3%（15/55 名）、1 回目投与 12 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 22.2%（16/72 名）、国内 301 試験で 25.5%（14/55 名）、1 回目投与 16 週後では海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 18.1%（13/72 名）、国内 301 試験で 27.8%（15/54 名）であった。

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%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。

表 2.7.3-11 uSFR のベースラインからの変化率（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Change Rate from Baseline (%)						
Week 4 after 1st adm.	36	11.61 (84.59)	73	-19.62 (51.47)	56	-34.42 (35.46)
Week 8 after 1st adm.	35	8.38 (45.84)	72	-24.83 (40.01)	55	-27.20 (33.51)
Week 12 after 1st adm.	35	15.61 (79.39)	72	-15.72 (47.31)	55	-22.79 (41.86)
Week 16 after 1st adm.	34	22.11 (91.25)	72	-11.22 (56.96)	54	-20.77 (42.67)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 3-1-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-9］

表 2.7.3-12 uSFR の変化率のカテゴリー集計（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
10%以上減少						
Week 4 after 1st adm.	36	14 (38.9)	73	52 (71.2)	56	44 (78.6)
Week 8 after 1st adm.	35	13 (37.1)	72	53 (73.6)	55	39 (70.9)
Week 12 after 1st adm.	35	13 (37.1)	72	46 (63.9)	55	36 (65.5)
Week 16 after 1st adm.	34	13 (38.2)	72	43 (59.7)	54	33 (61.1)
30%以上減少						
Week 4 after 1st adm.	36	11 (30.6)	73	37 (50.7)	56	37 (66.1)
Week 8 after 1st adm.	35	6 (17.1)	72	34 (47.2)	55	25 (45.5)
Week 12 after 1st adm.	35	7 (20.0)	72	33 (45.8)	55	25 (45.5)
Week 16 after 1st adm.	34	6 (17.6)	72	32 (44.4)	54	27 (50.0)
50%以上減少						
Week 4 after 1st adm.	36	7 (19.4)	73	21 (28.8)	56	20 (35.7)
Week 8 after 1st adm.	35	1 (2.9)	72	20 (27.8)	55	15 (27.3)
Week 12 after 1st adm.	35	4 (11.4)	72	16 (22.2)	55	14 (25.5)
Week 16 after 1st adm.	34	5 (14.7)	72	13 (18.1)	54	15 (27.8)

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 4-1-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-10］

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点の uSFR の変化量を表 2.7.3-13 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、各検査時点の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値±標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−0.12±0.21、16 週後で−0.11±0.21、2 回目投与 4 週後で−0.14±0.27、16 週後で−0.14±0.24、3 回目投与 4 週後で−0.17±0.25、16 週後で−0.17±0.23、4 回目投与 4 週後で−0.20±0.22、16 週後で−0.16±0.22 であった。

国内 301 試験では、各検査時点の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値±標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−0.08±0.09、16 週後で−0.07±0.12、2 回目投与 4 週後で−0.10±0.13、16 週後で−0.09±0.15、3 回目投与 4 週後で−0.12±0.14、16 週後で−0.10±0.13 であった。

表 2.7.3-13 uSFR のベースラインからの変化量及び各投与前からの変化量（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Change from Baseline				
Week 4 after 1st adm.	73	-0.12 (0.21)	56	-0.08 (0.09)
Week 8 after 1st adm.	72	-0.13 (0.21)	55	-0.07 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	72	-0.11 (0.22)	55	-0.06 (0.10)
Week 16 after 1st adm.	72	-0.11 (0.21)	54	-0.07 (0.12)
Week 4 after 2nd adm.	88	-0.14 (0.27)	48	-0.10 (0.13)
Week 16 after 2nd adm.	85	-0.14 (0.24)	48	-0.09 (0.15)
Week 4 after 3rd adm.	84	-0.17 (0.25)	48	-0.12 (0.14)
Week 16 after 3rd adm.	81	-0.17 (0.23)	46	-0.10 (0.13)
Week 4 after 4th adm.	77	-0.20 (0.22)	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	-0.16 (0.22)	-	-
Change from Most Recent Injection				
Week 4 after 2nd adm.	88	-0.06 (0.19)	48	-0.03 (0.07)
Week 16 after 2nd adm.	85	-0.06 (0.14)	48	-0.03 (0.08)
Week 4 after 3rd adm.	84	-0.03 (0.13)	48	-0.02 (0.09)
Week 16 after 3rd adm.	81	-0.02 (0.14)	46	-0.01 (0.13)
Week 4 after 4th adm.	77	-0.05 (0.12)	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	-0.01 (0.13)	-	-

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-1、Table 2-2-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-8］

各検査時点の uSFR のベースラインからの変化率を表 2.7.3-14 に、uSFR の変化率のカテゴリー集計を表 2.7.3-15 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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−19.62%、16 週後で−11.22%、2 回目投与 4 週後で−16.97%、16 週後で−19.35%、3 回目投与 4 週後で−31.56%、16 週後で−29.16%、4 回目投与 4 週後で−38.35%、16 週後で−29.74%であった。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 50.7%（37/73 名）、16 週後で 44.4%（32/72 名）、2 回目投与 4 週後で 58.0%（51/88 名）、16 週後で 50.6%（43/85 名）、3 回目投与 4 週後で 63.1%（53/84 名）、16 週後で 53.1%（43/81 名）、4 回目投与 4 週後で 66.2%（51/77 名）、16 週後で 55.4%（41/74 名）、uSFR が 50%以上減少した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 28.8%（21/73 名）、16 週後で 18.1%（13/72 名）、2 回目投与 4 週後で 40.9%（36/88 名）、16 週後で 38.8%（33/85 名）、3 回目投与 4 週後で 41.7%（35/84 名）、16 週後で 37.0%（30/81 名）、4 回目投与 4 週後で 41.6%（32/77 名）、16 週後で 41.9%（31/74 名）であった。

国内 301 試験では、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−34.42%、16 週後で−20.77%、2 回目投与 4 週後で−35.59%、16 週後で−33.82%、3 回目投与 4 週後で−43.92%、16 週後で−37.23%であった。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66.1%（37/56名）、16週後で50.0%（27/54名）、2回目投与4週後で68.8%（33/48名）、16週後で64.6%（31/48名）、3回目投与4週後で70.8%（34/48名）、16週後で65.2%（30/46名）、uSFRが50%以上減少した被験者の割合は、1回目投与4週後で35.7%（20/56名）、16週後で27.8%（15/54名）、2回目投与4週後で43.8%（21/48名）、16週後で41.7%（20/48名）、3回目投与4週後で60.4%（29/48名）、16週後で47.8%（22/46名）であった。

海外3090試験及び国内301試験共に、2回目投与以降もuSFRは減少した。

表 2.7.3-14 uSFRのベースラインからの変化率（OC）［海外3090試験：FAS（1回目投与下）、EPの安全性解析対象集団（2回目投与以降）、国内301試験：FAS］

	海外3090試験 NT 201 100 U		国内301試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Change Rate from Baseline (%)				
Week 4 after 1st adm.	73	-19.62 (51.47)	56	-34.42 (35.46)
Week 8 after 1st adm.	72	-24.83 (40.01)	55	-27.20 (33.51)
Week 12 after 1st adm.	72	-15.72 (47.31)	55	-22.79 (41.86)
Week 16 after 1st adm.	72	-11.22 (56.96)	54	-20.77 (42.67)
Week 4 after 2nd adm.	88	-16.97 (111.22)	48	-35.59 (42.55)
Week 16 after 2nd adm.	85	-19.35 (59.19)	48	-33.82 (41.98)
Week 4 after 3rd adm.	84	-31.56 (48.38)	48	-43.92 (45.31)
Week 16 after 3rd adm.	81	-29.16 (45.27)	46	-37.23 (46.16)
Week 4 after 4th adm.	77	-38.35 (40.40)	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	-29.74 (46.13)	-	-

SD：標準偏差

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

出典：［5.3.5.3-2　CTD用有効性解析　Table 3-1-1-1-1、Table 3-2-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内301試験　表11-9］

表 2.7.3-15 uSFR の変化率のカテゴリー集計（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	N	n (%)	N	n (%)
10%以上減少				
Week 4 after 1st adm.	73	52 (71.2)	56	44 (78.6)
Week 8 after 1st adm.	72	53 (73.6)	55	39 (70.9)
Week 12 after 1st adm.	72	46 (63.9)	55	36 (65.5)
Week 16 after 1st adm.	72	43 (59.7)	54	33 (61.1)
Week 4 after 2nd adm.	88	61 (69.3)	48	35 (72.9)
Week 16 after 2nd adm.	85	56 (65.9)	48	35 (72.9)
Week 4 after 3rd adm.	84	64 (76.2)	48	40 (83.3)
Week 16 after 3rd adm.	81	60 (74.1)	46	37 (80.4)
Week 4 after 4th adm.	77	62 (80.5)	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	54 (73.0)	-	-
30%以上減少				
Week 4 after 1st adm.	73	37 (50.7)	56	37 (66.1)
Week 8 after 1st adm.	72	34 (47.2)	55	25 (45.5)
Week 12 after 1st adm.	72	33 (45.8)	55	25 (45.5)
Week 16 after 1st adm.	72	32 (44.4)	54	27 (50.0)
Week 4 after 2nd adm.	88	51 (58.0)	48	33 (68.8)
Week 16 after 2nd adm.	85	43 (50.6)	48	31 (64.6)
Week 4 after 3rd adm.	84	53 (63.1)	48	34 (70.8)
Week 16 after 3rd adm.	81	43 (53.1)	46	30 (65.2)
Week 4 after 4th adm.	77	51 (66.2)	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	41 (55.4)	-	-
50%以上減少				
Week 4 after 1st adm.	73	21 (28.8)	56	20 (35.7)
Week 8 after 1st adm.	72	20 (27.8)	55	15 (27.3)
Week 12 after 1st adm.	72	16 (22.2)	55	14 (25.5)
Week 16 after 1st adm.	72	13 (18.1)	54	15 (27.8)
Week 4 after 2nd adm.	88	36 (40.9)	48	21 (43.8)
Week 16 after 2nd adm.	85	33 (38.8)	48	20 (41.7)
Week 4 after 3rd adm.	84	35 (41.7)	48	29 (60.4)
Week 16 after 3rd adm.	81	30 (37.0)	46	22 (47.8)
Week 4 after 4th adm.	77	32 (41.6)	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	31 (41.9)	-	-

海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 4-1-1-1-1、Table 4-2-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-10］

2.7.3.3.2.2　全般印象度の変化スケール（GICS）

2.7.3.3.2.2.1　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

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-16 に示す。

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 であった。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、NT 201 100 U 群でプラセボ群より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。

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 は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群に比べて小さかった。

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（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	N	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 1 after 1st adm.	36	0.47 (0.70)	74	0.76 (0.82)	57	0.46 (0.96)	34	0.68 (0.84)	91	0.54 (0.92)
Week 2 after 1st adm.	35	0.63 (0.84)	74	0.91 (0.85)	57	0.58 (1.05)	34	0.76 (0.96)	91	0.65 (1.02)
Week 4 after 1st adm.	36	0.47 (0.84)	73	1.04 (1.03)	56	0.55 (1.19)	32	0.81 (0.82)	88	0.65 (1.07)
Week 8 after 1st adm.	35	0.26 (0.82)	72	1.13 (0.92)	55	0.33 (1.22)	33	0.76 (1.06)	88	0.49 (1.17)
Week 12 after 1st adm.	36	0.36 (0.90)	72	1.00 (1.09)	55	0.60 (0.97)	33	0.45 (1.15)	88	0.55 (1.04)
Week 16 after 1st adm.	35	0.20 (1.08)	72	0.72 (1.05)	54	0.56 (1.06)	30	0.67 (1.06)	84	0.60 (1.05)

SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-13］

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 が改善方向の値を示した被験者の割合を表 2.7.3-17 に示す。

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 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 NT 201 100 U 群で 72.6%（53/73 名）、プラセボ群で 44.4%（16/36 名）、1 回目投与 16 週後では NT 201 100 U 群で 59.7%（43/72 名）、プラセボ群で 40.0%（14/35 名）であった。GICS が 2 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 NT 201 100 U 群で 34.2%（25/73 名）、プラセボ群で 11.1%（4/36 名）、1 回目投与 16 週後では NT 201 100 U 群で 26.4%（19/72 名）、プラセボ群で 8.6%（3/35 名）であった。

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 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 55.4%（31/56 名）、1 回目投与 16 週後で 57.4%（31/54 名）であった。GICS が 2 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 21.4%（12/56 名）、1 回目投与 16 週後で 16.7%（9/54 名）であった。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と国内 301 試験のグループ A で、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。

表 2.7.3-17 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 が改善方向の値を示した被験者の割合（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
GICS が+1 以上										
Week 1 after 1st adm.	36	13 (36.1)	74	44 (59.5)	57	30 (52.6)	34	20 (58.8)	91	50 (54.9)
Week 2 after 1st adm.	35	17 (48.6)	74	49 (66.2)	57	31 (54.4)	34	22 (64.7)	91	53 (58.2)
Week 4 after 1st adm.	36	16 (44.4)	73	53 (72.6)	56	31 (55.4)	32	24 (75.0)	88	55 (62.5)
Week 8 after 1st adm.	35	10 (28.6)	72	55 (76.4)	55	28 (50.9)	33	23 (69.7)	88	51 (58.0)
Week 12 after 1st adm.	36	14 (38.9)	72	51 (70.8)	55	35 (63.6)	33	17 (51.5)	88	52 (59.1)
Week 16 after 1st adm.	35	14 (40.0)	72	43 (59.7)	54	31 (57.4)	30	17 (56.7)	84	48 (57.1)
GICS が+2 以上										
Week 1 after 1st adm.	36	4 (11.1)	74	15 (20.3)	57	4 (7.0)	34	4 (11.8)	91	8 (8.8)
Week 2 after 1st adm.	35	5 (14.3)	74	19 (25.7)	57	9 (15.8)	34	6 (17.6)	91	15 (16.5)
Week 4 after 1st adm.	36	4 (11.1)	73	25 (34.2)	56	12 (21.4)	32	5 (15.6)	88	17 (19.3)
Week 8 after 1st adm.	35	3 (8.6)	72	26 (36.1)	55	8 (14.5)	33	6 (18.2)	88	14 (15.9)
Week 12 after 1st adm.	36	4 (11.1)	72	26 (36.1)	55	8 (14.5)	33	6 (18.2)	88	14 (15.9)
Week 16 after 1st adm.	35	3 (8.6)	72	19 (26.4)	54	9 (16.7)	30	6 (20.0)	84	15 (17.9)

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 7-1-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-15］

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点における被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS を表 2.7.3-18 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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 1.04 ± 1.03、2 回目投与 4 週後で 1.18 ± 1.16、3 回目投与 4 週後で 1.13 ± 1.34、4 回目投与 4 週後で 1.40 ± 1.14 であった。

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、2 回目投与 4 週後で 0.60 ± 0.96、3 回目投与 4 週後で 0.44 ± 1.07 であった。

表 2.7.3-18 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（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 1 after 1st adm.	74	0.76 (0.82)	57	0.46 (0.96)	34	0.68 (0.84)	91	0.54 (0.92)
Week 2 after 1st adm.	74	0.91 (0.85)	57	0.58 (1.05)	34	0.76 (0.96)	91	0.65 (1.02)
Week 4 after 1st adm.	73	1.04 (1.03)	56	0.55 (1.19)	32	0.81 (0.82)	88	0.65 (1.07)
Week 8 after 1st adm.	72	1.13 (0.92)	55	0.33 (1.22)	33	0.76 (1.06)	88	0.49 (1.17)
Week 12 after 1st adm.	72	1.00 (1.09)	55	0.60 (0.97)	33	0.45 (1.15)	88	0.55 (1.04)
Week 16 after 1st adm.	72	0.72 (1.05)	54	0.56 (1.06)	30	0.67 (1.06)	84	0.60 (1.05)
Week 1 after 2nd adm.	89	0.98 (1.02)	48	0.63 (0.96)	25	0.96 (0.89)	73	0.74 (0.94)
Week 2 after 2nd adm.	88	1.28 (0.88)	48	0.58 (0.99)	25	0.96 (1.17)	73	0.71 (1.06)
Week 4 after 2nd adm.	88	1.18 (1.16)	48	0.60 (0.96)	24	0.71 (1.00)	72	0.64 (0.97)
Week 8 after 2nd adm.	88	1.27 (1.01)	48	0.38 (1.00)	24	0.67 (1.05)	72	0.47 (1.02)
Week 16 after 2nd adm.	85	0.62 (1.41)	48	0.52 (0.99)	22	0.73 (0.88)	70	0.59 (0.96)
Week 4 after 3rd adm.	84	1.13 (1.34)	48	0.44 (1.07)	21	0.76 (1.04)	69	0.54 (1.07)
Week 8 after 3rd adm.	84	1.23 (1.21)	47	0.34 (1.03)	20	0.90 (0.79)	67	0.51 (0.99)
Week 16 after 3rd adm.	81	0.86 (1.36)	46	0.50 (1.03)	19	0.63 (1.07)	65	0.54 (1.03)
Week 4 after 4th adm.	77	1.40 (1.14)	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	77	1.40 (1.10)	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	1.36 (1.14)	-	-	-	-	-	-

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-1、Table 5-2-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-13］

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点において被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が改善方向の値を示した被験者の割合を表 2.7.3-19 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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 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 72.6%（53/73 名）、2 回目投与 4 週後で 81.8%（72/88 名）、3 回目投与 4 週後で 72.6%（61/84 名）、4 回目投与 4 週後で 77.9%（60/77 名）であった。GICS が 2 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34.2%（25/73名）、2回目投与4週後で40.9%（36/88名）、3回目投与4週後で47.6%（40/84名）、4回目投与4週後で53.2%（41/77名）であった。

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55.4%（31/56名）、2回目投与4週後で62.5%（30/48名）、3回目投与4週後で52.1%（25/48名）であった。GICSが2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21.4%（12/56名）、2回目投与4週後で12.5%（6/48名）、3回目投与4週後で12.5%（6/48名）であった。

海外3090試験及び国内301試験共に、2回目投与以降も被験者（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た。

表 2.7.3-19 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 が改善方向の値を示した被験者の割合（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		Group B		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
GICS が+1 以上								
Week 1 after 1st adm.	74	44 (59.5)	57	30 (52.6)	34	20 (58.8)	91	50 (54.9)
Week 2 after 1st adm.	74	49 (66.2)	57	31 (54.4)	34	22 (64.7)	91	53 (58.2)
Week 4 after 1st adm.	73	53 (72.6)	56	31 (55.4)	32	24 (75.0)	88	55 (62.5)
Week 8 after 1st adm.	72	55 (76.4)	55	28 (50.9)	33	23 (69.7)	88	51 (58.0)
Week 12 after 1st adm.	72	51 (70.8)	55	35 (63.6)	33	17 (51.5)	88	52 (59.1)
Week 16 after 1st adm.	72	43 (59.7)	54	31 (57.4)	30	17 (56.7)	84	48 (57.1)
Week 1 after 2nd adm.	89	62 (69.7)	48	25 (52.1)	25	16 (64.0)	73	41 (56.2)
Week 2 after 2nd adm.	88	71 (80.7)	48	27 (56.3)	25	16 (64.0)	73	43 (58.9)
Week 4 after 2nd adm.	88	72 (81.8)	48	30 (62.5)	24	13 (54.2)	72	43 (59.7)
Week 8 after 2nd adm.	88	69 (78.4)	48	22 (45.8)	24	13 (54.2)	72	35 (48.6)
Week 16 after 2nd adm.	85	52 (61.2)	48	26 (54.2)	22	15 (68.2)	70	41 (58.6)
Week 4 after 3rd adm.	84	61 (72.6)	48	25 (52.1)	21	12 (57.1)	69	37 (53.6)
Week 8 after 3rd adm.	84	61 (72.6)	47	19 (40.4)	20	14 (70.0)	67	33 (49.3)
Week 16 after 3rd adm.	81	51 (63.0)	46	23 (50.0)	19	10 (52.6)	65	33 (50.8)
Week 4 after 4th adm.	77	60 (77.9)	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	77	60 (77.9)	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	55 (74.3)	-	-	-	-	-	-
GICS が+2 以上								
Week 1 after 1st adm.	74	15 (20.3)	57	4 (7.0)	34	4 (11.8)	91	8 (8.8)
Week 2 after 1st adm.	74	19 (25.7)	57	9 (15.8)	34	6 (17.6)	91	15 (16.5)
Week 4 after 1st adm.	73	25 (34.2)	56	12 (21.4)	32	5 (15.6)	88	17 (19.3)
Week 8 after 1st adm.	72	26 (36.1)	55	8 (14.5)	33	6 (18.2)	88	14 (15.9)
Week 12 after 1st adm.	72	26 (36.1)	55	8 (14.5)	33	6 (18.2)	88	14 (15.9)
Week 16 after 1st adm.	72	19 (26.4)	54	9 (16.7)	30	6 (20.0)	84	15 (17.9)
Week 1 after 2nd adm.	89	26 (29.2)	48	9 (18.8)	25	7 (28.0)	73	16 (21.9)
Week 2 after 2nd adm.	88	37 (42.0)	48	7 (14.6)	25	9 (36.0)	73	16 (21.9)
Week 4 after 2nd adm.	88	36 (40.9)	48	6 (12.5)	24	5 (20.8)	72	11 (15.3)
Week 8 after 2nd adm.	88	41 (46.6)	48	7 (14.6)	24	5 (20.8)	72	12 (16.7)
Week 16 after 2nd adm.	85	26 (30.6)	48	6 (12.5)	22	2 (9.1)	70	8 (11.4)
Week 4 after 3rd adm.	84	40 (47.6)	48	6 (12.5)	21	5 (23.8)	69	11 (15.9)
Week 8 after 3rd adm.	84	46 (54.8)	47	5 (10.6)	20	3 (15.0)	67	8 (11.9)
Week 16 after 3rd adm.	81	35 (43.2)	46	7 (15.2)	19	3 (15.8)	65	10 (15.4)
Week 4 after 4th adm.	77	41 (53.2)	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	77	41 (53.2)	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	74	38 (51.4)	-	-	-	-	-	-

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

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 7-1-1-1-1、Table 7-2-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-15］

2.7.3.3.2.2.2　介護者の評価による GICS

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の介護者の評価による GICS を表 2.7.3-20 に示す。

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）であった。介護者の評価による GICS は、NT 201 100 U 群でプラセボ群より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。

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 は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群に比べて小さかった。

表 2.7.3-20 介護者の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 1 after 1st adm.	30	0.57 (0.82)	59	0.69 (0.93)	23	0.30 (0.93)	28	0.64 (0.83)	51	0.49 (0.88)
Week 2 after 1st adm.	30	0.67 (0.84)	59	0.90 (0.90)	24	0.38 (0.92)	28	0.64 (0.99)	52	0.52 (0.96)
Week 4 after 1st adm.	29	0.48 (0.83)	58	1.14 (0.98)	22	0.32 (1.32)	25	0.64 (1.04)	47	0.49 (1.18)
Week 8 after 1st adm.	28	0.32 (0.86)	59	1.20 (0.87)	23	0.13 (1.32)	26	0.88 (0.71)	49	0.53 (1.10)
Week 12 after 1st adm.	27	0.30 (0.87)	60	1.05 (1.02)	23	0.43 (1.04)	25	0.40 (0.96)	48	0.42 (0.99)
Week 16 after 1st adm.	27	0.41 (0.97)	57	0.95 (0.99)	23	0.35 (1.07)	23	0.43 (1.04)	46	0.39 (1.04)

SD：標準偏差
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 32］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-18］

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の介護者の評価による GICS を表 2.7.3-21 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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 1.14 ± 0.98（n=58）、2 回目投与 4 週後で 1.22 ± 1.28（n=67）、3 回目投与 4 週後で 1.28 ± 1.22（n=65）、4 回目投与 4 週後で 1.42 ± 1.12（n=59）であった。

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）、2 回目投与 4 週後で 0.90 ± 1.14（n=21）、3 回目投与 4 週後で 0.67 ± 1.15（n=21）であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、2 回目投与以降も介護者の評価による GICS は改善方向の値を示した。

表 2.7.3-21 介護者の評価による GICS（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 1 after 1st adm.	59	0.69 (0.93)	23	0.30 (0.93)	28	0.64 (0.83)	51	0.49 (0.88)
Week 2 after 1st adm.	59	0.90 (0.90)	24	0.38 (0.92)	28	0.64 (0.99)	52	0.52 (0.96)
Week 4 after 1st adm.	58	1.14 (0.98)	22	0.32 (1.32)	25	0.64 (1.04)	47	0.49 (1.18)
Week 8 after 1st adm.	59	1.20 (0.87)	23	0.13 (1.32)	26	0.88 (0.71)	49	0.53 (1.10)
Week 12 after 1st adm.	60	1.05 (1.02)	23	0.43 (1.04)	25	0.40 (0.96)	48	0.42 (0.99)
Week 16 after 1st adm.	57	0.95 (0.99)	23	0.35 (1.07)	23	0.43 (1.04)	46	0.39 (1.04)
Week 1 after 2nd adm.	69	1.07 (1.02)	19	0.84 (0.76)	20	0.85 (0.75)	39	0.85 (0.74)
Week 2 after 2nd adm.	69	1.36 (1.01)	19	0.89 (0.81)	20	0.95 (0.94)	39	0.92 (0.87)
Week 4 after 2nd adm.	67	1.22 (1.28)	21	0.90 (1.14)	19	0.58 (0.90)	40	0.75 (1.03)
Week 8 after 2nd adm.	69	1.33 (1.02)	20	0.80 (0.83)	19	0.53 (0.84)	39	0.67 (0.84)
Week 16 after 2nd adm.	65	0.65 (1.35)	21	0.86 (0.85)	18	0.83 (0.92)	39	0.85 (0.87)
Week 4 after 3rd adm.	65	1.28 (1.22)	21	0.67 (1.15)	18	0.78 (1.00)	39	0.72 (1.07)
Week 8 after 3rd adm.	67	1.27 (1.29)	20	0.60 (0.94)	18	1.00 (0.77)	38	0.79 (0.87)
Week 16 after 3rd adm.	63	0.79 (1.43)	19	0.79 (0.98)	17	0.41 (0.87)	36	0.61 (0.93)
Week 4 after 4th adm.	59	1.42 (1.12)	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	61	1.44 (1.04)	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	56	1.38 (1.09)	-	-	-	-	-	-

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 32、Table 47］、［5.3.5.2-2　国外 301 試験　表 11-18］

2.7.3.3.2.3　Drooling severity and frequency scale（DSFS）

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の 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）の変化量を表 2.7.3-22 に示す。

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。サブスコアについては、重症度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−0.86 ± 1.05、プラセボ群で−0.31 ± 0.75、1 回目投与 16 週後では、NT 201 100 U 群で−0.67 ± 0.95、プラセボ群で−0.40 ± 0.91 であった。頻度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−0.71 ± 0.70、プラセボ群で−0.22 ± 0.64、1 回目投与 16 週後では、NT 201 100 U 群で−0.43 ± 0.69、プラセボ群で−0.37 ± 0.55 であった。いずれのサブスコアも 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、重症度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

−0.73 ± 1.09、1 回目投与 16 週後で−0.76 ± 1.13、頻度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−0.38 ± 0.80、1 回目投与 16 週後で−0.59 ± 0.77 であった。

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。

表 2.7.3-22 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（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Total DSFS										
Week 4 after 1st adm.	36	-0.53 (1.11)	73	-1.58 (1.54)	56	-1.11 (1.61)	33	-1.79 (2.07)	89	-1.36 (1.82)
Week 8 after 1st adm.	35	-0.71 (1.15)	72	-1.89 (1.52)	55	-1.44 (1.61)	-	-	55	-1.44 (1.61)
Week 12 after 1st adm.	36	-1.03 (1.46)	72	-1.54 (1.49)	55	-1.45 (1.54)	-	-	55	-1.45 (1.54)
Week 16 after 1st adm.	35	-0.77 (1.24)	72	-1.10 (1.37)	54	-1.35 (1.58)	30	-1.47 (2.15)	84	-1.39 (1.79)
Drooling severity										
Week 4 after 1st adm.	36	-0.31 (0.75)	73	-0.86 (1.05)	56	-0.73 (1.09)	33	-1.00 (1.35)	89	-0.83 (1.19)
Week 8 after 1st adm.	35	-0.37 (0.77)	72	-1.06 (1.03)	55	-0.89 (1.07)	-	-	55	-0.89 (1.07)
Week 12 after 1st adm.	36	-0.64 (0.87)	72	-0.92 (1.00)	55	-0.85 (1.18)	-	-	55	-0.85 (1.18)
Week 16 after 1st adm.	35	-0.40 (0.91)	72	-0.67 (0.95)	54	-0.76 (1.13)	30	-0.87 (1.25)	84	-0.80 (1.17)
Drooling frequency										
Week 4 after 1st adm.	36	-0.22 (0.64)	73	-0.71 (0.70)	56	-0.38 (0.80)	33	-0.79 (0.96)	89	-0.53 (0.88)
Week 8 after 1st adm.	35	-0.34 (0.59)	72	-0.83 (0.73)	55	-0.55 (0.90)	-	-	55	-0.55 (0.90)
Week 12 after 1st adm.	36	-0.39 (0.69)	72	-0.63 (0.72)	55	-0.60 (0.81)	-	-	55	-0.60 (0.81)
Week 16 after 1st adm.	35	-0.37 (0.55)	72	-0.43 (0.69)	54	-0.59 (0.77)	30	-0.60 (1.00)	84	-0.60 (0.85)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-21］

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点における 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）のベースラインからの変化量を表 2.7.3-23 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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−1.58 ± 1.54、2 回目投与 4 週後で−2.34 ± 1.55、3 回目投与 4 週後で−2.64 ± 1.56、4 回目投与 4 週後で−3.04 ± 1.71 であった。

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、2 回目投与 4 週後で−1.77 ± 1.51、3 回目投与 4 週後で−1.92 ± 1.69 であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、2 回目投与以降も DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-23 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（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		国内 301 試験 Group B		国内 301 試験 Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Total DSFS								
Week 4 after 1st adm.	73	-1.58 (1.54)	56	-1.11 (1.61)	33	-1.79 (2.07)	89	-1.36 (1.82)
Week 8 after 1st adm.	72	-1.89 (1.52)	55	-1.44 (1.61)	-	-	55	-1.44 (1.61)
Week 12 after 1st adm.	72	-1.54 (1.49)	55	-1.45 (1.54)	-	-	55	-1.45 (1.54)
Week 16 after 1st adm.	72	-1.10 (1.37)	54	-1.35 (1.58)	30	-1.47 (2.15)	84	-1.39 (1.79)
Week 4 after 2nd adm.	88	-2.34 (1.55)	48	-1.77 (1.51)	-	-	48	-1.77 (1.51)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	48	-1.60 (1.62)	22	-1.59 (1.92)	70	-1.60 (1.71)
Week 4 after 3rd adm.	84	-2.64 (1.56)	48	-1.92 (1.69)	-	-	48	-1.92 (1.69)
Week 16 after 3rd adm.	-	-	46	-1.96 (1.74)	19	-1.74 (1.56)	65	-1.89 (1.68)
Week 4 after 4th adm.	77	-3.04 (1.71)	-	-	-	-	-	-
Drooling severity								
Week 4 after 1st adm.	73	-0.86 (1.05)	56	-0.73 (1.09)	33	-1.00 (1.35)	89	-0.83 (1.19)
Week 8 after 1st adm.	72	-1.06 (1.03)	55	-0.89 (1.07)	-	-	55	-0.89 (1.07)
Week 12 after 1st adm.	72	-0.92 (1.00)	55	-0.85 (1.18)	-	-	55	-0.85 (1.18)
Week 16 after 1st adm.	72	-0.67 (0.95)	54	-0.76 (1.13)	30	-0.87 (1.25)	84	-0.80 (1.17)
Week 4 after 2nd adm.	88	-1.28 (1.05)	48	-1.00 (1.07)	-	-	48	-1.00 (1.07)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	48	-0.94 (1.10)	22	-0.91 (1.31)	70	-0.93 (1.16)
Week 4 after 3rd adm.	84	-1.50 (1.12)	48	-1.10 (1.22)	-	-	48	-1.10 (1.22)
Week 16 after 3rd adm.	-	-	46	-1.11 (1.27)	19	-1.00 (1.11)	65	-1.08 (1.22)
Week 4 after 4th adm.	77	-1.70 (1.08)	-	-	-	-	-	-
Drooling frequency								
Week 4 after 1st adm.	73	-0.71 (0.70)	56	-0.38 (0.80)	33	-0.79 (0.96)	89	-0.53 (0.88)
Week 8 after 1st adm.	72	-0.83 (0.73)	55	-0.55 (0.90)	-	-	55	-0.55 (0.90)
Week 12 after 1st adm.	72	-0.63 (0.72)	55	-0.60 (0.81)	-	-	55	-0.60 (0.81)
Week 16 after 1st adm.	72	-0.43 (0.69)	54	-0.59 (0.77)	30	-0.60 (1.00)	84	-0.60 (0.85)
Week 4 after 2nd adm.	88	-1.06 (0.75)	48	-0.77 (0.78)	-	-	48	-0.77 (0.78)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	48	-0.67 (0.88)	22	-0.68 (0.84)	70	-0.67 (0.86)
Week 4 after 3rd adm.	84	-1.14 (0.70)	48	-0.81 (0.79)	-	-	48	-0.81 (0.79)
Week 16 after 3rd adm.	-	-	46	-0.85 (0.84)	19	-0.74 (0.73)	65	-0.82 (0.81)
Week 4 after 4th adm.	77	-1.34 (0.87)	-	-	-	-	-	-

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-1、Table 9-2-1-1-1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-21］

2.7.3.3.2.4　mROMP speech symptoms（発話機能）

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-24 に示す。

海外 3090 試験では、mROMP speech symptoms 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−0.11 ± 2.65、プラセボ群で−0.56 ± 2.57、1 回目投与 16 週後では NT 201 100 U 群で−0.29 ± 3.20、プラセボ群で

−0.63 ± 3.41 であった。mROMP speech symptoms スコアの範囲が 8～40 であることを踏まえると、いずれの群でもスコアはわずかだが減少（改善）し、投与群間で大きな差はなかった。

国内 301 試験では、mROMP speech symptoms 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−1.75 ± 5.25、1 回目投与 16 週後で−0.88 ± 4.91 であり、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同様に、スコアはわずかだが減少（改善）した。

表 2.7.3-24 mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	36	19.08 (7.15)	74	17.20 (6.37)	57	18.02 (7.73)
Change from Baseline						
Week 4 after 1st adm.	36	-0.56 (2.57)	72	-0.11 (2.65)	55	-1.75 (5.25)
Week 8 after 1st adm.	35	-0.43 (3.62)	72	-0.50 (2.73)	55	-1.11 (4.96)
Week 12 after 1st adm.	35	-0.34 (2.92)	72	-0.75 (2.96)	55	-1.16 (5.00)
Week 16 after 1st adm.	35	-0.63 (3.41)	72	-0.29 (3.20)	52	-0.88 (4.91)

SD：標準偏差
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 33、End-of-text table 14.2.5.1］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-26］

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点における mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-25 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、mROMP speech symptoms 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−0.11 ± 2.65、2 回目投与 4 週後で−0.68 ± 3.70、3 回目投与 4 週後で 0.00 ± 3.93、4 回目投与 4 週後で−0.39 ± 4.47 であった。

国内 301 試験では、mROMP speech symptoms 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−1.75 ± 5.25、2 回目投与 4 週後で−1.08 ± 5.70、3 回目投与 4 週後で−1.26 ± 5.51 であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、2 回目投与以降も mROMP speech symptoms スコアはわずかだが減少（改善）した。

表 2.7.3-25 mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 4 after 1st adm.	72	-0.11 (2.65)	55	-1.75 (5.25)
Week 8 after 1st adm.	72	-0.50 (2.73)	55	-1.11 (4.96)
Week 12 after 1st adm.	72	-0.75 (2.96)	55	-1.16 (5.00)
Week 16 after 1st adm.	72	-0.29 (3.20)	52	-0.88 (4.91)
Week 4 after 2nd adm.	88	-0.68 (3.70)	48	-1.08 (5.70)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	47	-1.21 (5.03)
Week 4 after 3rd adm.	84	0.00 (3.93)	47	-1.26 (5.51)
Week 16 after 3rd adm.	-	-	45	-1.18 (6.07)
Week 4 after 4th adm.	77	-0.39 (4.47)	-	-

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 33、Table 49］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-26］

2.7.3.3.2.5　mROMP drooling（流涎症状）

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-26 に示す。

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。全 9 項目の質問項目のうち、大きく改善を認めた質問項目は、「A：（過去 7 日間）目覚めている間にどの程度よだれが垂れる傾向がありましたか」［スコア（範囲：1〜5）の変化量：−0.63〜−0.95］及び「B：（過去 7 日間）日中どの程度よだれが出ましたか」［スコア（範囲：1〜5）の変化量：−0.89〜−1.13］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-12-1-3］。

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。

表 2.7.3-26 mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験 Placebo		海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	36	24.67 (6.08)	74	24.76 (5.68)	57	24.68 (5.54)
Change from Baseline						
Week 4 after 1st adm.	36	-1.00 (4.71)	73	-5.66 (6.16)	56	-3.91 (6.28)
Week 8 after 1st adm.	35	-1.26 (4.91)	72	-6.58 (5.90)	55	-3.85 (6.30)
Week 12 after 1st adm.	35	-1.77 (4.54)	72	-6.40 (5.20)	55	-4.16 (6.28)
Week 16 after 1st adm.	35	-1.46 (5.03)	70	-4.61 (5.40)	54	-4.26 (6.32)

SD：標準偏差
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 34、End-of-text table 14.2.5.3]、[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-26]

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点における mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-27 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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−5.66±6.16、2 回目投与 4 週後で−8.43±6.48、3 回目投与 4 週後で−9.07±7.70、4 回目投与 4 週後で−10.38±7.56 であった。

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、2 回目投与 4 週後で−5.00±6.44、3 回目投与 4 週後で−5.79±6.22 であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、2 回目投与以降も mROMP drooling スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-27 mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量（OC）[海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS]

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 4 after 1st adm.	73	-5.66 (6.16)	56	-3.91 (6.28)
Week 8 after 1st adm.	72	-6.58 (5.90)	55	-3.85 (6.30)
Week 12 after 1st adm.	72	-6.40 (5.20)	55	-4.16 (6.28)
Week 16 after 1st adm.	70	-4.61 (5.40)	54	-4.26 (6.32)
Week 4 after 2nd adm.	88	-8.43 (6.48)	48	-5.00 (6.44)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	48	-5.50 (6.11)
Week 4 after 3rd adm.	84	-9.07 (7.70)	48	-5.79 (6.22)
Week 16 after 3rd adm.	-	-	46	-6.07 (4.92)
Week 4 after 4th adm.	77	-10.38 (7.56)	-	-

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 34、Table 50]、[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-26]

2.7.3.3.2.6　EQ-5D

（1）単回投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の EQ-5D の VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-28 に示す。

海外 3090 試験では、VAS 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 ± 13.29、プラセボ群で−2.20 ± 12.82、1 回目投与 16 週後では NT 201 100 U 群で 1.26 ± 16.70、プラセボ群で 0.44 ± 19.12 であった。VAS スコアの範囲が 0〜100 であり、ベースラインが約 60 であることを踏まえると、投与群間で大きな差はなかったが、NT 201 100 U 群では VAS スコアはわずかだが増加（改善）した。

国内 301 試験では、VAS 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 2.50 ± 15.47、1 回目投与 16 週後で 3.70 ± 16.33 であり、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群と同様に、VAS スコアはわずかだが増加（改善）した。

表 2.7.3-28 EQ-5D の VAS スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	35	59.31 (18.00)	74	58.62 (17.08)	57	63.44 (16.62)
Change from Baseline						
Week 4 after 1st adm.	35	-2.20 (12.82)	73	1.58 (13.29)	56	2.50 (15.47)
Week 8 after 1st adm.	34	2.03 (15.82)	72	2.72 (14.01)	55	1.49 (19.23)
Week 12 after 1st adm.	35	-4.03 (17.89)	72	3.65 (15.74)	55	0.42 (15.35)
Week 16 after 1st adm.	34	0.44 (19.12)	72	1.26 (16.70)	54	3.70 (16.33)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 35、End-of-text table 14.2.6.21］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-29］

（2）反復投与

海外 3090 試験及び国内 301 試験の各検査時点における EQ-5D の VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-29 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、VAS 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 1.58 ± 13.29、2 回目投与 4 週後で 4.49 ± 18.33、3 回目投与 4 週後で 0.88 ± 19.36、4 回目投与 4 週後で 3.61 ± 16.69 であった。

国内 301 試験では、VAS 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 2.50 ± 15.47、2 回目投与 4 週後で 2.63 ± 18.24、3 回目投与 4 週後で 3.67 ± 20.70 であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、2 回目投与以降も VAS スコアはわずかだが増加（改善）した。

表 2.7.3-29 EQ-5D の VAS スコアのベースラインからの変化量（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Week 4 after 1st adm.	73	1.58 (13.29)	56	2.50 (15.47)
Week 8 after 1st adm.	72	2.72 (14.01)	55	1.49 (19.23)
Week 12 after 1st adm.	72	3.65 (15.74)	55	0.42 (15.35)
Week 16 after 1st adm.	72	1.26 (16.70)	54	3.70 (16.33)
Week 4 after 2nd adm.	88	4.49 (18.33)	48	2.63 (18.24)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	48	4.69 (18.71)
Week 4 after 3rd adm.	84	0.88 (19.36)	48	3.67 (20.70)
Week 16 after 3rd adm.	-	-	46	3.04 (17.04)
Week 4 after 4th adm.	77	3.61 (16.69)	-	-

SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 35、Table 51］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-29］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　慢性流涎の原因と推定される疾患

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、慢性流涎の原因と推定される疾患別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-30 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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）の平均値は、パーキンソン病で−0.11（n=53）、非定型パーキンソニズムで−0.07（n=5）、脳卒中後で−0.20（n=13）、外傷性脳損傷後で−0.12（n=2）であった。

国内 301 試験では、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）の平均値は、パーキンソン病で−0.08（n=49）、非定型パーキンソニズムで−0.11（n=4）、脳卒中後で−0.08（n=3）、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）］で−0.01（n=1）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。

パーキンソン病以外の慢性流涎の原因と推定される疾患は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、慢性流涎の原因と推定される疾患によらず、uSFR は減少した。

表 2.7.3-30 慢性流涎の原因と推定される疾患別の uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験 Placebo		海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
パーキンソン病						
Week 4 after 1st adm.	26	-0.04 (0.24)	53	-0.11 (0.20)	49	-0.08 (0.09)
Week 8 after 1st adm.	25	-0.01 (0.13)	52	-0.10 (0.19)	48	-0.06 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	25	-0.01 (0.16)	52	-0.10 (0.20)	48	-0.06 (0.11)
Week 16 after 1st adm.	24	0.00 (0.22)	52	-0.09 (0.17)	47	-0.06 (0.12)
非定型パーキンソニズム						
Week 4 after 1st adm.	3	-0.03 (0.23)	5	-0.07 (0.04)	4	-0.11 (0.06)
Week 8 after 1st adm.	3	-0.05 (0.19)	5	-0.04 (0.09)	4	-0.16 (0.15)
Week 12 after 1st adm.	3	-0.19 (0.12)	5	0.02 (0.07)	4	-0.03 (0.08)
Week 16 after 1st adm.	3	0.05 (0.41)	5	-0.08 (0.11)	4	-0.11 (0.14)
脳卒中						
Week 4 after 1st adm.	7	0.03 (0.11)	13	-0.20 (0.28)	3	-0.08 (0.06)
Week 8 after 1st adm.	7	0.04 (0.10)	13	-0.28 (0.25)	3	-0.07 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	7	0.04 (0.14)	13	-0.25 (0.30)	3	-0.07 (0.07)
Week 16 after 1st adm.	7	0.04 (0.15)	13	-0.23 (0.32)	3	-0.07 (0.08)
外傷性脳損傷						
Week 4 after 1st adm.	1	-0.02(-)	2	-0.12 (0.10)	0	-
Week 8 after 1st adm.	1	0.15 (-)	2	-0.13 (0.11)	0	-
Week 12 after 1st adm.	1	0.20 (-)	2	0.07 (0.06)	0	-
Week 16 after 1st adm.	1	0.14 (-)	2	0.01 (0.01)	0	-
その他						
Week 4 after 1st adm.	0	-	0	-	1	-0.01 (-)
Week 8 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.04 (-)
Week 12 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.01 (-)
Week 16 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.03 (-)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。
uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-2］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-2-3］

（2）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 試験及び国内 301 試験における、慢性流涎の原因と推定される疾患別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-31 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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 の平均値は、パーキンソン病で 0.91（n=53）、非定型パーキンソニズムで 1.00（n=5）、脳卒中後で 1.31（n=13）、外傷性脳損傷後で 3.00（n=2）であった。

国内 301 試験のグループ A 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 の平均値は、パーキンソン病で 0.55（n=49）、非定型パーキンソニズムで 1.00（n=4）、脳卒中後で 0.00（n=3）、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)］で1.00（n=1）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。

パーキンソン病以外の慢性流涎の原因と推定される疾患は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、慢性流涎の原因と推定される疾患によらず、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た。

表 2.7.3-31 慢性流涎の原因と推定される疾患別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
パーキンソン病										
Week 1 after 1st adm.	26	0.50 (0.71)	53	0.66 (0.85)	50	0.44 (0.97)	25	0.72 (0.74)	75	0.53 (0.91)
Week 2 after 1st adm.	25	0.60 (0.91)	53	0.77 (0.87)	50	0.62 (1.09)	25	0.84 (0.75)	75	0.69 (0.99)
Week 4 after 1st adm.	26	0.42 (0.86)	53	0.91 (1.06)	49	0.55 (1.19)	23	0.83 (0.83)	72	0.64 (1.09)
Week 8 after 1st adm.	25	0.16 (0.75)	52	1.04 (0.88)	48	0.31 (1.13)	24	0.83 (0.82)	72	0.49 (1.06)
Week 12 after 1st adm.	26	0.31 (0.88)	52	0.77 (1.04)	48	0.56 (0.99)	24	0.54 (1.02)	72	0.56 (0.99)
Week 16 after 1st adm.	25	0.08 (1.04)	52	0.56 (1.09)	47	0.57 (1.10)	24	0.67 (1.01)	71	0.61 (1.06)
非定型パーキンソニズム										
Week 1 after 1st adm.	3	0.67 (1.15)	5	0.80 (0.45)	4	0.75 (1.26)	1	0.00 (-)	5	0.60 (1.14)
Week 2 after 1st adm.	3	1.33 (0.58)	5	1.20 (0.84)	4	0.75 (0.50)	1	1.00 (-)	5	0.80 (0.45)
Week 4 after 1st adm.	3	0.33 (0.58)	5	1.00 (0.71)	4	1.00 (1.41)	1	1.00 (-)	5	1.00 (1.22)
Week 8 after 1st adm.	3	0.00 (1.00)	5	0.80 (1.10)	4	1.25 (0.50)	1	1.00 (-)	5	1.20 (0.45)
Week 12 after 1st adm.	3	-0.33 (0.58)	5	1.20 (1.48)	4	1.00 (0.00)	1	2.00 (-)	5	1.20 (0.45)
Week 16 after 1st adm.	3	-0.33 (1.53)	5	0.60 (0.89)	4	1.00 (0.00)	0	-	4	1.00 (0.00)
脳卒中										
Week 1 after 1st adm.	7	0.43 (0.53)	14	0.93 (0.73)	3	0.33 (0.58)	0	-	3	0.33 (0.58)
Week 2 after 1st adm.	7	0.57 (0.53)	14	1.14 (0.66)	3	-0.33 (0.58)	0	-	3	-0.33 (0.58)
Week 4 after 1st adm.	7	0.43 (1.40)	13	1.31 (0.75)	3	0.00 (1.00)	0	-	3	0.00 (1.00)
Week 8 after 1st adm.	7	0.71 (0.95)	13	1.46 (0.97)	3	-0.67 (2.52)	0	-	3	-0.67 (2.52)
Week 12 after 1st adm.	7	1.00 (0.82)	13	1.69 (0.85)	3	0.67 (1.53)	0	-	3	0.67 (1.53)
Week 16 after 1st adm.	7	1.00 (0.82)	13	1.31 (0.75)	3	-0.33 (0.58)	0	-	3	-0.33 (0.58)
外傷性脳損傷										
Week 1 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	2.00 (0.00)	0	-	0	-	0	-
Week 2 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	2.00 (0.00)	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	3.00 (0.00)	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	2.00 (0.00)	0	-	0	-	0	-
Week 12 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	2.00 (0.00)	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	1.50 (0.71)	0	-	0	-	0	-

表 2.7.3-31 慢性流涎の原因と推定される疾患別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）
（続き）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
その他										
Week 1 after 1st adm.	0	-	0	-	1	1.00 (-)	2	0.00 (1.41)	3	0.33 (1.15)
Week 2 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.00 (-)	2	0.00 (1.41)	3	0.00 (1.00)
Week 4 after 1st adm.	0	-	0	-	1	1.00 (-)	2	0.00 (1.41)	3	0.33 (1.15)
Week 8 after 1st adm.	0	-	0	-	1	-3.00 (-)	2	1.00 (0.00)	3	-0.33 (2.31)
Week 12 after 1st adm.	0	-	0	-	1	-1.00 (-)	2	1.00 (0.00)	3	0.33 (1.15)
Week 16 after 1st adm.	0	-	0	-	1	-1.00 (-)	1	1.00 (-)	2	0.00 (1.41)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-2］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-2-1-3］

（3）DSFS

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、慢性流涎の原因と推定される疾患別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアの変化量を表 2.7.3-32 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、1 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、パーキンソン病で−1.55（n=53）、非定型パーキンソニズムで−1.60（n=5）、脳卒中後で−1.62（n=13）、外傷性脳損傷後で−2.00（n=2）であった。

国内 301 試験のグループ A では、1 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、パーキンソン病で−1.02（n=49）、非定型パーキンソニズムで−1.00（n=4）、脳卒中後で−2.67（n=3）、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）］で−1.00（n=1）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。

パーキンソン病以外の慢性流涎の原因と推定される疾患は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、慢性流涎の原因と推定される疾患によらず、DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-32 慢性流涎の原因と推定される疾患別の DSFS の合計スコアの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
パーキンソン病										
Week 4 after 1st adm.	26	-0.38 (1.13)	53	-1.55 (1.67)	49	-1.02 (1.55)	24	-1.29 (2.10)	73	-1.11 (1.74)
Week 8 after 1st adm.	25	-0.88 (1.30)	52	-1.83 (1.64)	48	-1.31 (1.52)	-	-	48	-1.31 (1.52)
Week 12 after 1st adm.	26	-1.12 (1.68)	52	-1.31 (1.49)	48	-1.46 (1.53)	-	-	48	-1.46 (1.53)
Week 16 after 1st adm.	25	-0.56 (1.19)	52	-0.98 (1.49)	47	-1.34 (1.58)	24	-1.38 (2.16)	71	-1.35 (1.78)
非定型パーキンソニズム										
Week 4 after 1st adm.	3	-1.33 (0.58)	5	-1.60 (1.82)	4	-1.00 (2.00)	1	-3.00 (-)	5	-1.40 (1.95)
Week 8 after 1st adm.	3	-0.33 (0.58)	5	-1.40 (1.14)	4	-1.75 (1.71)	-	-	4	-1.75 (1.71)
Week 12 after 1st adm.	3	-1.00 (0.00)	5	-2.20 (2.49)	4	-1.00 (0.82)	-	-	4	-1.00 (0.82)
Week 16 after 1st adm.	3	-2.33 (1.53)	5	-1.20 (1.30)	4	-1.00 (0.82)	0	-	4	-1.00 (0.82)
脳卒中										
Week 4 after 1st adm.	7	-0.71 (1.11)	13	-1.62 (1.04)	3	-2.67 (2.08)	0	-	3	-2.67 (2.08)
Week 8 after 1st adm.	7	-0.29 (0.49)	13	-2.15 (1.21)	3	-3.00 (2.65)	-	-	3	-3.00 (2.65)
Week 12 after 1st adm.	7	-1.14 (1.07)	13	-2.15 (0.90)	3	-2.00 (2.65)	-	-	3	-2.00 (2.65)
Week 16 after 1st adm.	7	-1.14 (0.90)	13	-1.62 (0.77)	3	-2.00 (2.65)	0	-	3	-2.00 (2.65)
外傷性脳損傷										
Week 4 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	-2.00 (0.00)	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	-3.00 (0.00)	0	-	-	-	0	-
Week 12 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	-2.00 (0.00)	0	-	-	-	0	-
Week 16 after 1st adm.	1	0.00 (-)	2	-0.50 (0.71)	0	-	0	-	0	-
その他										
Week 4 after 1st adm.	0	-	0	-	1	-1.00 (-)	2	-3.00 (1.41)	3	-2.33 (1.53)
Week 8 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.00 (-)	-	-	1	0.00 (-)
Week 12 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.00 (-)	-	-	1	0.00 (-)
Week 16 after 1st adm.	0	-	0	-	1	0.00 (-)	1	0.00 (-)	2	0.00 (0.00)

慢性流涎の原因と推定される疾患は重複集計とした。

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-2］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-2-1-3］

2.7.3.3.3.2　投与部位の特定方法

（1）uSFR

海外3090試験及び国内301試験における、1回目投与時の投与部位の特定方法別のuSFRのベースラインからの変化量を表 2.7.3-33 に示す。

海外3090試験のNT 201 100 U群では、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）の平均値は、超音波検査を使用した被験者で−0.15（n=41）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で−0.09（n=32）であった。

国内301試験では、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）の平均値は、超音波検査を使用した被験者で−0.08（n=53）、解剖学的ランドマークを使用した被験者で−0.08（n=3）であった。

国内301試験では、解剖学的ランドマークを用い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、uSFRは減少した。

表 2.7.3-33　1回目投与時の投与部位の特定方法別のuSFRのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外3090試験				国内301試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Ultrasonography (echo)						
Week 4 after 1st adm.	18	-0.05 (0.23)	41	-0.15 (0.22)	53	-0.08 (0.09)
Week 8 after 1st adm.	18	0.00 (0.14)	40	-0.15 (0.21)	52	-0.07 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	18	-0.02 (0.17)	41	-0.12 (0.26)	52	-0.06 (0.10)
Week 16 after 1st adm.	17	-0.05 (0.26)	41	-0.11 (0.24)	51	-0.07 (0.12)
Anatomical landmarks						
Week 4 after 1st adm.	18	0.00 (0.20)	32	-0.09 (0.19)	3	-0.08 (0.08)
Week 8 after 1st adm.	17	-0.01 (0.13)	32	-0.10 (0.20)	3	0.01 (0.03)
Week 12 after 1st adm.	17	0.01 (0.15)	31	-0.11 (0.17)	3	-0.04 (0.05)
Week 16 after 1st adm.	17	0.08 (0.15)	31	-0.11 (0.15)	3	-0.04 (0.09)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD用有効性解析　Table 2-1-1-1-3］、［5.3.5.2-2　国内301試験　Table 14.2.2-1-3-3］

（2）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試験及び国内301試験における、1回目投与時の投与部位の特定方法別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価によるGICSを表 2.7.3-34 に示す。

海外3090試験のNT 201 100 U群では、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の平均値は、超音波検査を用いた被験者で1.22（n=41）、解剖学的ランドマークを用いた被験者で0.81（n=32）であった。

国内301試験のグループA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の平均値は、超音波検査を用いた被験者で0.53（n=53）、解剖学的ランドマークを用いた被験者で1.00（n=3）であった。

国内 301 試験では、解剖学的ランドマークを用い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、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た。

表 2.7.3-34 １回目投与時の投与部位の特定方法別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Ultrasonography (echo)										
Week 1 after 1st adm.	18	0.33 (0.59)	41	0.95 (0.89)	54	0.41 (0.92)	32	0.69 (0.86)	86	0.51 (0.90)
Week 2 after 1st adm.	18	0.50 (0.62)	41	1.10 (0.92)	54	0.54 (1.02)	32	0.81 (0.97)	86	0.64 (1.00)
Week 4 after 1st adm.	18	0.44 (0.70)	41	1.22 (1.19)	53	0.53 (1.15)	31	0.81 (0.83)	84	0.63 (1.05)
Week 8 after 1st adm.	18	0.28 (0.96)	40	1.25 (1.01)	52	0.31 (1.23)	32	0.78 (1.07)	84	0.49 (1.19)
Week 12 after 1st adm.	18	0.56 (0.78)	41	1.17 (1.26)	52	0.60 (0.98)	32	0.47 (1.16)	84	0.55 (1.05)
Week 16 after 1st adm.	17	0.41 (0.87)	41	0.73 (1.16)	51	0.55 (1.01)	29	0.69 (1.07)	80	0.60 (1.03)
Anatomical landmarks										
Week 1 after 1st adm.	18	0.61 (0.78)	33	0.52 (0.67)	3	1.33 (1.53)	2	0.50 (0.71)	5	1.00 (1.22)
Week 2 after 1st adm.	17	0.76 (1.03)	33	0.67 (0.69)	3	1.33 (1.53)	2	0.00 (0.00)	5	0.80 (1.30)
Week 4 after 1st adm.	18	0.50 (0.99)	32	0.81 (0.74)	3	1.00 (2.00)	1	1.00 (-)	4	1.00 (1.63)
Week 8 after 1st adm.	17	0.24 (0.66)	32	0.97 (0.78)	3	0.67 (1.15)	1	0.00 (-)	4	0.50 (1.00)
Week 12 after 1st adm.	18	0.17 (0.99)	31	0.77 (0.76)	3	0.67 (1.15)	1	0.00 (-)	4	0.50 (1.00)
Week 16 after 1st adm.	18	0.00 (1.24)	31	0.71 (0.90)	3	0.67 (2.08)	1	0.00 (-)	4	0.50 (1.73)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-3］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-3-1-3］

（3）DSFS

海外3090試験及び国内301試験における、1回目投与時の投与部位の特定方法別のDSFSの合計スコアの変化量を表 2.7.3-35 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、1 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、超音波検査を用いた被験者で−1.93（n=41）、解剖学的ランドマークを用いた被験者で−1.13（n=32）であった。

国内 301 試験のグループ A では、1 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、超音波検査を用いた被験者で−1.09（n=53）、解剖学的ランドマークを用いた被験者で−1.33（n=3）であった。

国内 301 試験では、解剖学的ランドマークを用い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、DSFS の合計スコアの減少（改善）を認めた。

表 2.7.3-35 1 回目投与時の投与部位の特定方法別の DSFS の合計スコアの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Ultrasonography (echo)										
Week 4 after 1st adm.	18	-0.72 (1.18)	41	-1.93 (1.42)	53	-1.09 (1.66)	32	-1.84 (2.08)	85	-1.38 (1.85)
Week 8 after 1st adm.	18	-1.00 (1.33)	40	-1.98 (1.59)	52	-1.35 (1.56)	-	-	52	-1.35 (1.56)
Week 12 after 1st adm.	18	-1.17 (1.50)	41	-1.83 (1.46)	52	-1.44 (1.46)	-	-	52	-1.44 (1.46)
Week 16 after 1st adm.	17	-1.06 (1.39)	41	-1.20 (1.25)	51	-1.27 (1.48)	29	-1.52 (2.16)	80	-1.36 (1.75)
Anatomical landmarks										
Week 4 after 1st adm.	18	-0.33 (1.03)	32	-1.13 (1.60)	3	-1.33 (0.58)	1	0.00 (-)	4	-1.00 (0.82)
Week 8 after 1st adm.	17	-0.41 (0.87)	32	-1.78 (1.45)	3	-3.00 (2.00)	-	-	3	-3.00 (2.00)
Week 12 after 1st adm.	18	-0.89 (1.45)	31	-1.16 (1.46)	3	-1.67 (3.06)	-	-	3	-1.67 (3.06)
Week 16 after 1st adm.	18	-0.50 (1.04)	31	-0.97 (1.52)	3	-2.67 (2.89)	1	0.00 (-)	4	-2.00 (2.71)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-3］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-3-1-3］

2.7.3.3.3.3　性別

（1）uSFR

海外3090試験及び国内301試験における、性別による1回目投与下（投与16週後まで）のuSFRのベースラインからの変化量を表2.7.3-36に示す。

海外3090試験及び国内301試験共に、NT 201の投与により、性別によらず、uSFRは減少した。

表 2.7.3-36 性別のuSFRのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外3090試験 Placebo		海外3090試験 NT 201 100 U		国内301試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Male						
Week 4 after 1st adm.	28	-0.04 (0.23)	52	-0.14 (0.21)	43	-0.08 (0.09)
Week 8 after 1st adm.	27	0.00 (0.15)	51	-0.14 (0.22)	42	-0.07 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	27	-0.01 (0.18)	51	-0.13 (0.23)	42	-0.06 (0.10)
Week 16 after 1st adm.	26	0.00 (0.24)	51	-0.13 (0.21)	41	-0.07 (0.12)
Female						
Week 4 after 1st adm.	8	0.04 (0.12)	21	-0.07 (0.20)	13	-0.06 (0.08)
Week 8 after 1st adm.	8	-0.01 (0.05)	21	-0.11 (0.18)	13	-0.07 (0.13)
Week 12 after 1st adm.	8	0.02 (0.08)	21	-0.07 (0.19)	13	-0.06 (0.10)
Week 16 after 1st adm.	8	0.05 (0.14)	21	-0.06 (0.21)	13	-0.06 (0.12)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：[5.3.5.3-2　CTD用有効性解析　Table 2-1-1-1-4]、[5.3.5.2-2　国内301試験　Table 14.2.2-1-4-3]

（2）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試験及び国内301試験における、性別による1回目投与下（投与16週後まで）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を表2.7.3-37に示す。

海外3090試験及び国内301試験共に、NT 201の投与により、性別によらず、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た。

表 2.7.3-37 性別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Male										
Week 1 after 1st adm.	28	0.46 (0.69)	52	0.77 (0.85)	43	0.51 (0.98)	26	0.73 (0.87)	69	0.59 (0.94)
Week 2 after 1st adm.	28	0.68 (0.90)	52	0.90 (0.87)	43	0.67 (1.06)	26	0.77 (0.95)	69	0.71 (1.02)
Week 4 after 1st adm.	28	0.46 (0.92)	52	0.96 (1.10)	43	0.70 (1.15)	24	0.83 (0.70)	67	0.75 (1.01)
Week 8 after 1st adm.	27	0.15 (0.82)	51	1.00 (0.94)	42	0.38 (1.21)	25	0.68 (0.99)	67	0.49 (1.13)
Week 12 after 1st adm.	28	0.36 (0.87)	51	0.86 (1.11)	42	0.79 (0.87)	25	0.48 (1.19)	67	0.67 (1.01)
Week 16 after 1st adm.	27	0.11 (1.19)	51	0.59 (1.12)	41	0.68 (0.96)	23	0.57 (0.99)	64	0.64 (0.97)
Female										
Week 1 after 1st adm.	8	0.50 (0.76)	22	0.73 (0.77)	14	0.29 (0.91)	8	0.50 (0.76)	22	0.36 (0.85)
Week 2 after 1st adm.	7	0.43 (0.53)	22	0.91 (0.81)	14	0.29 (0.99)	8	0.75 (1.04)	22	0.45 (1.01)
Week 4 after 1st adm.	8	0.50 (0.53)	21	1.24 (0.83)	13	0.08 (1.26)	8	0.75 (1.16)	21	0.33 (1.24)
Week 8 after 1st adm.	8	0.63 (0.74)	21	1.43 (0.81)	13	0.15 (1.28)	8	1.00 (1.31)	21	0.48 (1.33)
Week 12 after 1st adm.	8	0.38 (1.06)	21	1.33 (0.97)	13	0.00 (1.08)	8	0.38 (1.06)	21	0.14 (1.06)
Week 16 after 1st adm.	8	0.50 (0.53)	21	1.05 (0.80)	13	0.15 (1.28)	7	1.00 (1.29)	20	0.45 (1.32)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-4］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-4-1-3］

（3）DSFS

海外3090試験及び国内301試験における、性別による1回目投与下（投与16週後まで）のDSFSの合計スコアのベースラインからの変化量を表2.7.3-38に示す。

海外3090試験及び国内301試験共に、NT 201の投与により、性別によらず、DSFSの合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-38 性別の DSFS の合計スコアの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Male										
Week 4 after 1st adm.	28	-0.46 (1.04)	52	-1.77 (1.63)	43	-1.12 (1.66)	25	-1.92 (1.89)	68	-1.41 (1.78)
Week 8 after 1st adm.	27	-0.56 (1.15)	51	-1.84 (1.64)	42	-1.48 (1.69)	-	-	42	-1.48 (1.69)
Week 12 after 1st adm.	28	-0.89 (1.59)	51	-1.45 (1.57)	42	-1.55 (1.67)	-	-	42	-1.55 (1.67)
Week 16 after 1st adm.	27	-0.52 (1.22)	51	-1.04 (1.41)	41	-1.44 (1.67)	23	-1.70 (2.16)	64	-1.53 (1.85)
Female										
Week 4 after 1st adm.	8	-0.75 (1.39)	21	-1.10 (1.22)	13	-1.08 (1.50)	8	-1.38 (2.67)	21	-1.19 (1.97)
Week 8 after 1st adm.	8	-1.25 (1.04)	21	-2.00 (1.22)	13	-1.31 (1.38)	-	-	13	-1.31 (1.38)
Week 12 after 1st adm.	8	-1.50 (0.76)	21	-1.76 (1.30)	13	-1.15 (0.99)	-	-	13	-1.15 (0.99)
Week 16 after 1st adm.	8	-1.63 (0.92)	21	-1.24 (1.26)	13	-1.08 (1.26)	7	-0.71 (2.06)	20	-0.95 (1.54)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-4］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-4-1-3］

2.7.3.3.3.4　　ベースライン時の抗ボツリヌス毒素抗体

海外 3090 試験では本項目の評価は行わなかった。

国内 301 試験では、ベースライン時の抗ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者はいなかったため、本解析は実施しなかった。

2.7.3.3.3.5　　ベースライン時の流涎の重症度

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

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

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、ベースライン時の流涎の重症度別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-39 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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）の平均値は、流涎の重症度が中等度の被験者で−0.09（n=34）、高度の被験者で−0.16（n=39）であった。

国内 301 試験では、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）の平均値は、流涎の重症度が中等度の被験者で−0.16（n=7）、高度の被験者で−0.07（n=49）であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、ベースライン時の流涎の重症度によらず、uSFR は減少した。

表 2.7.3-39 ベースライン時の流涎の重症度別の uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験 Placebo		海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Mild [total DSFS: 2-4]						
Week 4 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-
Week 12 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-
Moderate [total DSFS: 5-6]						
Week 4 after 1st adm.	16	-0.02 (0.09)	34	-0.09 (0.21)	7	-0.16 (0.13)
Week 8 after 1st adm.	15	0.03 (0.10)	34	-0.12 (0.20)	7	-0.11 (0.07)
Week 12 after 1st adm.	16	-0.02 (0.10)	34	-0.09 (0.22)	7	-0.13 (0.13)
Week 16 after 1st adm.	15	0.02 (0.11)	34	-0.10 (0.21)	7	-0.12 (0.10)
Severe [total DSFS: 7-9]						
Week 4 after 1st adm.	20	-0.03 (0.28)	39	-0.16 (0.21)	49	-0.07 (0.08)
Week 8 after 1st adm.	20	-0.02 (0.15)	38	-0.14 (0.21)	48	-0.06 (0.11)
Week 12 after 1st adm.	19	0.01 (0.20)	38	-0.14 (0.22)	48	-0.05 (0.09)
Week 16 after 1st adm.	19	0.01 (0.28)	38	-0.12 (0.21)	47	-0.06 (0.12)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：[5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-5]、[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-6-3]

（2）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 試験及び国内 301 試験における、ベースライン時の流涎の重症度別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-40 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、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 の平均値は、流涎の重症度が中等度の被験者で 1.26（n=34）、高度の被験者で 0.85（n=39）であった。

国内 301 試験のグループ A 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 の平均値は、流涎の重症度が中等度の被験者で 0.43（n=7）、高度の被験者で 0.57（n=49）であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、ベースライン時の流涎の重症度によらず、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た。

表 2.7.3-40 ベースライン時の流涎の重症度別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Mild [total DSFS: 2-4]										
Week 1 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 2 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 12 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Moderate [total DSFS: 5-6]										
Week 1 after 1st adm.	16	0.44 (0.73)	34	0.74 (0.79)	7	0.29 (0.76)	6	0.00 (0.63)	13	0.15 (0.69)
Week 2 after 1st adm.	15	0.67 (0.98)	34	0.94 (0.78)	7	0.57 (1.13)	6	0.50 (0.55)	13	0.54 (0.88)
Week 4 after 1st adm.	16	0.63 (0.62)	34	1.26 (0.90)	7	0.43 (0.98)	6	0.50 (1.22)	13	0.46 (1.05)
Week 8 after 1st adm.	15	0.47 (0.74)	34	1.29 (0.80)	7	0.43 (1.13)	6	1.00 (1.41)	13	0.69 (1.25)
Week 12 after 1st adm.	16	0.50 (0.89)	34	1.18 (0.94)	7	1.00 (0.82)	6	0.83 (1.17)	13	0.92 (0.95)
Week 16 after 1st adm.	15	0.33 (0.98)	34	0.94 (0.92)	7	0.57 (0.98)	6	1.33 (1.37)	13	0.92 (1.19)
Severe [total DSFS: 7-9]										
Week 1 after 1st adm.	20	0.50 (0.69)	40	0.78 (0.86)	50	0.48 (0.99)	28	0.82 (0.82)	78	0.60 (0.94)
Week 2 after 1st adm.	20	0.60 (0.75)	40	0.88 (0.91)	50	0.58 (1.05)	28	0.82 (1.02)	78	0.67 (1.04)
Week 4 after 1st adm.	20	0.35 (0.99)	39	0.85 (1.11)	49	0.57 (1.22)	26	0.88 (0.71)	75	0.68 (1.08)
Week 8 after 1st adm.	20	0.10 (0.85)	38	0.97 (1.00)	48	0.31 (1.24)	27	0.70 (0.99)	75	0.45 (1.17)
Week 12 after 1st adm.	20	0.25 (0.91)	38	0.84 (1.20)	48	0.54 (0.99)	27	0.37 (1.15)	75	0.48 (1.04)
Week 16 after 1st adm.	20	0.10 (1.17)	38	0.53 (1.13)	47	0.55 (1.08)	24	0.50 (0.93)	71	0.54 (1.03)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-5］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-6-1-3］

（3）DSFS

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、ベースライン時の流涎の重症度別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-41 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、1 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量は、流涎の重症度が中等度の被験者で−0.97（n=34）、高度の被験者で−2.10（n=39）であった。

国内 301 試験のグループ A では、1 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量は、流涎の重症度が中等度の被験者で−0.14（n=7）、高度の被験者で−1.24（n=49）であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、ベースライン時の流涎の重症度によらず、DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-41 ベースライン時の流涎の重症度別の DSFS の合計スコアの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Mild [total DSFS: 2-4]										
Week 4 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	-	-	0	-
Week 12 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	-	-	0	-
Week 16 after 1st adm.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Moderate [total DSFS: 5-6]										
Week 4 after 1st adm.	16	-0.44 (0.89)	34	-0.97 (1.24)	7	-0.14 (1.46)	6	-0.17 (2.48)	13	-0.15 (1.91)
Week 8 after 1st adm.	15	-0.67 (1.23)	34	-1.50 (1.11)	7	-1.14 (1.86)	-	-	7	-1.14 (1.86)
Week 12 after 1st adm.	16	-0.56 (1.46)	34	-1.21 (1.07)	7	-0.71 (1.60)	-	-	7	-0.71 (1.60)
Week 16 after 1st adm.	15	-0.40 (1.06)	34	-0.85 (1.08)	7	-0.57 (1.40)	6	-0.67 (2.34)	13	-0.62 (1.80)
Severe [total DSFS: 7-9]										
Week 4 after 1st adm.	20	-0.60 (1.27)	39	-2.10 (1.60)	49	-1.24 (1.60)	27	-2.15 (1.83)	76	-1.57 (1.73)
Week 8 after 1st adm.	20	-0.75 (1.12)	38	-2.24 (1.76)	48	-1.48 (1.58)	-	-	48	-1.48 (1.58)
Week 12 after 1st adm.	20	-1.40 (1.39)	38	-1.84 (1.75)	48	-1.56 (1.51)	-	-	48	-1.56 (1.51)
Week 16 after 1st adm.	20	-1.05 (1.32)	38	-1.32 (1.56)	47	-1.47 (1.59)	24	-1.67 (2.10)	71	-1.54 (1.76)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-5］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-6-1-3］

2.7.3.3.3.6　慢性流涎の罹病期間（月）

慢性流涎の罹病期間の中央値は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 16.7 ヵ月、プラセボ群で 19.8 ヵ月、国内 301 試験のグループ A で 21.1 ヵ月、グループ B で 14.7 ヵ月であった。

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、慢性流涎の罹病期間（中央値未満、中央値以上）別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-42 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、慢性流涎の罹病期間によらず、uSFR は減少した。

表 2.7.3-42 慢性流涎の罹病期間別の uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
中央値未満						
Week 4 after 1st adm.	9	0.01 (0.15)	25	-0.10 (0.19)	12	-0.09 (0.11)
Week 8 after 1st adm.	9	-0.04 (0.09)	25	-0.08 (0.21)	13	-0.09 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	9	-0.03 (0.17)	25	-0.12 (0.19)	13	-0.08 (0.11)
Week 16 after 1st adm.	9	-0.01 (0.22)	25	-0.10 (0.20)	13	-0.06 (0.11)
中央値以上						
Week 4 after 1st adm.	12	-0.05 (0.18)	23	-0.13 (0.24)	16	-0.05 (0.09)
Week 8 after 1st adm.	11	0.01 (0.16)	23	-0.16 (0.24)	16	-0.05 (0.09)
Week 12 after 1st adm.	11	0.01 (0.14)	22	-0.10 (0.24)	16	-0.03 (0.11)
Week 16 after 1st adm.	10	0.02 (0.16)	22	-0.09 (0.22)	15	-0.06 (0.14)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-6］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-15-3］

（2）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 試験及び国内 301 試験における、慢性流涎の罹病期間（中央値未満、中央値以上）別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-43 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、慢性流涎の罹病期間によらず、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た。

表 2.7.3-43 慢性流涎の罹病期間別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
中央値未満										
Week 1 after 1st adm.	9	0.44 (0.73)	25	0.48 (0.71)	13	0.23 (1.36)	9	0.78 (0.44)	22	0.45 (1.10)
Week 2 after 1st adm.	9	0.67 (0.71)	25	0.72 (0.84)	13	0.31 (1.44)	9	0.89 (0.60)	22	0.55 (1.18)
Week 4 after 1st adm.	9	0.33 (0.50)	25	0.80 (0.82)	12	0.33 (1.61)	9	0.78 (0.83)	21	0.52 (1.33)
Week 8 after 1st adm.	9	0.44 (0.73)	25	0.96 (0.79)	13	-0.08 (1.38)	9	0.33 (1.22)	22	0.09 (1.31)
Week 12 after 1st adm.	9	0.44 (0.73)	25	0.80 (0.96)	13	0.31 (1.11)	9	0.56 (0.73)	22	0.41 (0.96)
Week 16 after 1st adm.	9	0.56 (0.73)	25	0.80 (0.96)	13	0.69 (1.18)	9	0.67 (0.87)	22	0.68 (1.04)
中央値以上										
Week 1 after 1st adm.	12	0.83 (0.83)	24	0.88 (0.90)	16	0.81 (0.91)	7	0.86 (0.69)	23	0.83 (0.83)
Week 2 after 1st adm.	11	0.82 (1.08)	24	1.04 (0.75)	16	0.94 (0.93)	7	0.71 (0.49)	23	0.87 (0.81)
Week 4 after 1st adm.	12	1.00 (0.74)	23	1.39 (0.84)	16	1.00 (0.97)	6	1.00 (0.00)	22	1.00 (0.82)
Week 8 after 1st adm.	11	0.64 (0.81)	23	1.48 (0.85)	16	0.63 (1.20)	6	1.33 (1.03)	22	0.82 (1.18)
Week 12 after 1st adm.	12	0.58 (1.08)	22	1.27 (1.12)	16	0.63 (0.89)	6	0.17 (1.17)	22	0.50 (0.96)
Week 16 after 1st adm.	11	0.18 (1.40)	22	0.64 (1.14)	15	0.60 (1.06)	6	1.00 (1.10)	21	0.71 (1.06)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-6］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-15-1-3］

（3）DSFS

海外3090試験及び国内301試験における、慢性流涎の罹病期間（中央値未満、中央値以上）別の1回目投与下（投与16週後まで）のDSFSの合計スコアのベースラインからの変化量を表2.7.3-44に示す。

海外3090試験及び国内301試験共に、NT 201の投与により、慢性流涎の罹病期間によらず、DSFSの合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-44 慢性流涎の罹病期間別の DSFS の合計スコアの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
中央値未満										
Week 4 after 1st adm.	9	-0.56 (1.33)	25	-1.16 (1.60)	12	-0.42 (0.67)	9	-0.89 (2.15)	21	-0.62 (1.47)
Week 8 after 1st adm.	9	-0.44 (1.13)	25	-1.40 (1.26)	13	-1.15 (1.46)	-	-	13	-1.15 (1.46)
Week 12 after 1st adm.	9	-0.78 (1.79)	25	-1.04 (1.37)	13	-1.15 (1.52)	-	-	13	-1.15 (1.52)
Week 16 after 1st adm.	9	-1.00 (1.66)	25	-1.12 (1.24)	13	-1.23 (1.64)	9	-1.33 (2.83)	22	-1.27 (2.14)
中央値以上										
Week 4 after 1st adm.	12	-0.67 (0.98)	23	-1.65 (1.34)	16	-1.06 (1.48)	6	-2.50 (2.17)	22	-1.45 (1.77)
Week 8 after 1st adm.	11	-0.73 (0.90)	23	-1.96 (1.52)	16	-1.56 (1.55)	-	-	16	-1.56 (1.55)
Week 12 after 1st adm.	12	-0.83 (1.19)	22	-1.77 (1.02)	16	-1.00 (1.03)	-	-	16	-1.00 (1.03)
Week 16 after 1st adm.	11	-0.82 (1.17)	22	-1.09 (1.19)	15	-1.07 (1.16)	6	-1.00 (1.10)	21	-1.05 (1.12)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-6］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-15-1-3］

2.7.3.3.3.7　年齢

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、年齢のカテゴリー別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-45 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、18 歳以上 50 歳以下の被験者が少ないため比較は困難であるが、NT 201 の投与により、年齢によらず、uSFR は減少した。

表 2.7.3-45 年齢のカテゴリー別の uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
18 歳以上 50 歳以下						
Week 4 after 1st adm.	2	0.00 (0.02)	6	-0.13 (0.14)	4	-0.08 (0.08)
Week 8 after 1st adm.	2	0.08 (0.10)	6	-0.19 (0.20)	3	-0.01 (0.13)
Week 12 after 1st adm.	2	0.11 (0.12)	6	-0.12 (0.28)	3	-0.12 (0.09)
Week 16 after 1st adm.	2	0.10 (0.06)	6	-0.13 (0.21)	3	-0.11 (0.04)
51 歳以上 65 歳以下						
Week 4 after 1st adm.	18	-0.07 (0.24)	22	-0.11 (0.25)	16	-0.10 (0.10)
Week 8 after 1st adm.	18	-0.03 (0.15)	22	-0.12 (0.26)	16	-0.06 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	17	-0.04 (0.15)	22	-0.13 (0.24)	16	-0.08 (0.14)
Week 16 after 1st adm.	17	0.00 (0.26)	22	-0.08 (0.24)	15	-0.08 (0.15)
66 歳以上						
Week 4 after 1st adm.	16	0.02 (0.20)	45	-0.13 (0.19)	36	-0.07 (0.08)
Week 8 after 1st adm.	15	0.03 (0.10)	44	-0.13 (0.18)	36	-0.08 (0.11)
Week 12 after 1st adm.	16	0.02 (0.18)	44	-0.11 (0.21)	36	-0.04 (0.08)
Week 16 after 1st adm.	15	0.02 (0.18)	44	-0.12 (0.19)	36	-0.06 (0.11)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-7］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-18-3］

（2）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 試験及び国内 301 試験における、年齢のカテゴリー別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-46 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、18 歳以上 50 歳以下の被験者が少ないため比較は困難であるが、NT 201 の投与により、年齢によらず、ほとんどの時点で被験者（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た。

表 2.7.3-46 年齢のカテゴリー別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
18 歳以上 50 歳以下										
Week 1 after 1st adm.	2	0.00 (0.00)	6	1.00 (0.89)	4	0.50 (1.29)	5	0.80 (1.48)	9	0.67 (1.32)
Week 2 after 1st adm.	2	0.00 (0.00)	6	1.17 (0.75)	4	0.50 (0.58)	5	0.40 (1.95)	9	0.44 (1.42)
Week 4 after 1st adm.	2	0.50 (0.71)	6	1.67 (1.03)	4	-0.25 (1.71)	5	0.60 (1.14)	9	0.22 (1.39)
Week 8 after 1st adm.	2	0.50 (0.71)	6	1.33 (0.52)	3	-0.67 (0.58)	5	0.40 (1.34)	8	0.00 (1.20)
Week 12 after 1st adm.	2	0.50 (0.71)	6	1.67 (0.52)	3	-0.33 (1.15)	5	0.40 (0.89)	8	0.13 (0.99)
Week 16 after 1st adm.	2	0.50 (0.71)	6	1.17 (0.41)	3	-0.33 (1.15)	4	0.00 (0.82)	7	-0.14 (0.90)
51 歳以上 65 歳以下										
Week 1 after 1st adm.	18	0.33 (0.69)	23	0.87 (0.63)	16	0.56 (0.81)	3	0.67 (0.58)	19	0.58 (0.77)
Week 2 after 1st adm.	17	0.41 (0.71)	23	1.00 (0.74)	16	0.69 (0.87)	3	0.67 (1.15)	19	0.68 (0.89)
Week 4 after 1st adm.	18	0.44 (0.62)	22	1.05 (0.79)	16	0.88 (1.09)	3	1.00 (0.00)	19	0.89 (0.99)
Week 8 after 1st adm.	18	0.22 (0.81)	22	1.23 (0.97)	16	0.44 (1.41)	3	-0.33 (1.53)	19	0.32 (1.42)
Week 12 after 1st adm.	18	0.22 (0.88)	22	1.09 (0.97)	16	0.81 (0.75)	3	-0.67 (2.08)	19	0.58 (1.12)
Week 16 after 1st adm.	18	0.22 (1.06)	22	1.00 (1.02)	15	0.93 (0.88)	2	0.50 (0.71)	17	0.88 (0.86)
66 歳以上										
Week 1 after 1st adm.	16	0.69 (0.70)	45	0.67 (0.90)	37	0.41 (1.01)	26	0.65 (0.75)	63	0.51 (0.91)
Week 2 after 1st adm.	16	0.94 (0.93)	45	0.82 (0.91)	37	0.54 (1.17)	26	0.85 (0.67)	63	0.67 (1.00)
Week 4 after 1st adm.	16	0.50 (1.10)	45	0.96 (1.13)	36	0.50 (1.16)	24	0.83 (0.82)	60	0.63 (1.04)
Week 8 after 1st adm.	15	0.27 (0.88)	44	1.05 (0.94)	36	0.36 (1.15)	25	0.96 (0.89)	61	0.61 (1.08)
Week 12 after 1st adm.	16	0.50 (0.97)	44	0.86 (1.17)	36	0.58 (1.02)	25	0.60 (1.04)	61	0.59 (1.02)
Week 16 after 1st adm.	15	0.13 (1.19)	44	0.52 (1.09)	36	0.47 (1.08)	24	0.79 (1.10)	60	0.60 (1.09)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-7］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-18-1-3］

（3）DSFS

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、年齢のカテゴリー別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-47 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、18 歳以上 50 歳以下の被験者が少ないため比較は困難であるが、NT 201 の投与により、年齢によらず、DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-47 年齢のカテゴリー別の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
18 歳以上 50 歳以下										
Week 4 after 1st adm.	2	-1.00 (1.41)	6	-1.83 (1.17)	4	-0.25 (0.96)	5	-3.20 (1.30)	9	-1.89 (1.90)
Week 8 after 1st adm.	2	-1.50 (2.12)	6	-2.67 (1.03)	3	-0.67 (0.58)	-	-	3	-0.67 (0.58)
Week 12 after 1st adm.	2	-1.00 (1.41)	6	-2.17 (1.33)	3	-1.67 (0.58)	-	-	3	-1.67 (0.58)
Week 16 after 1st adm.	2	-0.50 (0.71)	6	-1.17 (1.17)	3	-1.67 (1.15)	4	-1.00 (1.15)	7	-1.29 (1.11)
51 歳以上 65 歳以下										
Week 4 after 1st adm.	18	-0.72 (1.02)	22	-1.18 (1.50)	16	-1.81 (2.04)	3	-2.00 (2.65)	19	-1.84 (2.06)
Week 8 after 1st adm.	18	-0.39 (0.85)	22	-1.86 (1.46)	16	-2.19 (1.97)	-	-	16	-2.19 (1.97)
Week 12 after 1st adm.	18	-0.94 (1.16)	22	-1.68 (1.55)	16	-1.81 (2.01)	-	-	16	-1.81 (2.01)
Week 16 after 1st adm.	18	-1.00 (1.19)	22	-1.32 (1.52)	15	-1.73 (1.62)	2	-1.50 (2.12)	17	-1.71 (1.61)
66 歳以上										
Week 4 after 1st adm.	16	-0.25 (1.18)	45	-1.73 (1.60)	36	-0.89 (1.37)	25	-1.48 (2.08)	61	-1.13 (1.71)
Week 8 after 1st adm.	15	-1.00 (1.31)	44	-1.80 (1.61)	36	-1.17 (1.38)	-	-	36	-1.17 (1.38)
Week 12 after 1st adm.	16	-1.13 (1.82)	44	-1.39 (1.48)	36	-1.28 (1.34)	-	-	36	-1.28 (1.34)
Week 16 after 1st adm.	15	-0.53 (1.36)	44	-0.98 (1.32)	36	-1.17 (1.59)	24	-1.54 (2.32)	60	-1.32 (1.91)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-7］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-18-1-3］

2.7.3.3.3.8　体重

体重の中央値は、海外 3090 試験の NT 201 100 U 群で 79.0 kg、プラセボ群で 81.4 kg、国内 301 試験のグループ A で 58.3 kg であった。

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、体重（中央値未満、中央値以上）別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-48 に示す。

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、uSFR は減少した。

表 2.7.3-48 体重別の uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
中央値未満						
Week 4 after 1st adm.	14	0.02 (0.23)	36	-0.10 (0.18)	26	-0.06 (0.08)
Week 8 after 1st adm.	13	0.01 (0.14)	35	-0.12 (0.17)	26	-0.07 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	13	0.04 (0.16)	36	-0.11 (0.16)	26	-0.05 (0.08)
Week 16 after 1st adm.	12	0.08 (0.14)	36	-0.07 (0.17)	25	-0.05 (0.10)
中央値以上						
Week 4 after 1st adm.	22	-0.05 (0.21)	37	-0.15 (0.23)	30	-0.09 (0.10)
Week 8 after 1st adm.	22	-0.01 (0.13)	37	-0.14 (0.24)	29	-0.07 (0.11)
Week 12 after 1st adm.	22	-0.03 (0.17)	36	-0.12 (0.27)	29	-0.07 (0.12)
Week 16 after 1st adm.	22	-0.02 (0.25)	36	-0.15 (0.24)	29	-0.08 (0.14)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：[5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-8]、[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-19-3]

（2）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 試験及び国内 301 試験における、体重（中央値未満、中央値以上）別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-49 に示す。

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、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た。

表 2.7.3-49 体重別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
中央値未満										
Week 1 after 1st adm.	14	0.64 (0.84)	36	0.67 (0.72)	27	0.41 (0.97)	0	-	27	0.41 (0.97)
Week 2 after 1st adm.	14	0.71 (1.07)	36	0.81 (0.79)	27	0.59 (1.01)	0	-	27	0.59 (1.01)
Week 4 after 1st adm.	14	0.71 (0.83)	36	0.86 (1.07)	26	0.62 (1.13)	0	-	26	0.62 (1.13)
Week 8 after 1st adm.	13	0.31 (0.95)	35	1.03 (0.86)	26	0.38 (1.06)	0	-	26	0.38 (1.06)
Week 12 after 1st adm.	14	0.29 (0.91)	36	0.92 (1.02)	26	0.42 (1.06)	0	-	26	0.42 (1.06)
Week 16 after 1st adm.	13	0.15 (0.99)	36	0.58 (1.02)	25	0.56 (1.19)	0	-	25	0.56 (1.19)
中央値以上										
Week 1 after 1st adm.	22	0.36 (0.58)	38	0.84 (0.92)	30	0.50 (0.97)	0	-	30	0.50 (0.97)
Week 2 after 1st adm.	21	0.57 (0.68)	38	1.00 (0.90)	30	0.57 (1.10)	0	-	30	0.57 (1.10)
Week 4 after 1st adm.	22	0.32 (0.84)	37	1.22 (0.98)	30	0.50 (1.25)	0	-	30	0.50 (1.25)
Week 8 after 1st adm.	22	0.23 (0.75)	37	1.22 (0.98)	29	0.28 (1.36)	0	-	29	0.28 (1.36)
Week 12 after 1st adm.	22	0.41 (0.91)	36	1.08 (1.16)	29	0.76 (0.87)	0	-	29	0.76 (0.87)
Week 16 after 1st adm.	22	0.23 (1.15)	36	0.86 (1.07)	29	0.55 (0.95)	0	-	29	0.55 (0.95)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-8］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-19-1-3］

（3）DSFS

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、体重（中央値未満、中央値以上）別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-50 に示す。

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、DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-50 体重別の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
中央値未満										
Week 4 after 1st adm.	14	-0.86 (1.35)	36	-1.33 (1.59)	26	-1.27 (1.64)	0	-	26	-1.27 (1.64)
Week 8 after 1st adm.	13	-1.08 (1.38)	35	-1.74 (1.22)	26	-1.62 (1.68)	-	-	26	-1.62 (1.68)
Week 12 after 1st adm.	14	-1.21 (1.25)	36	-1.53 (1.56)	26	-1.54 (1.61)	-	-	26	-1.54 (1.61)
Week 16 after 1st adm.	13	-0.85 (1.34)	36	-1.03 (1.23)	25	-1.60 (1.73)	0	-	25	-1.60 (1.73)
中央値以上										
Week 4 after 1st adm.	22	-0.32 (0.89)	37	-1.81 (1.49)	30	-0.97 (1.61)	0	-	30	-0.97 (1.61)
Week 8 after 1st adm.	22	-0.50 (0.96)	37	-2.03 (1.77)	29	-1.28 (1.56)	-	-	29	-1.28 (1.56)
Week 12 after 1st adm.	22	-0.91 (1.60)	36	-1.56 (1.44)	29	-1.38 (1.50)	-	-	29	-1.38 (1.50)
Week 16 after 1st adm.	22	-0.73 (1.20)	36	-1.17 (1.50)	29	-1.14 (1.43)	0	-	29	-1.14 (1.43)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-8］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-19-1-3］

2.7.3.3.3.9　　無歯顎の該当有無

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、無歯顎の該当有無別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-51 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、無歯顎の該当有無によらず、uSFR は減少した。

表 2.7.3-51 無歯顎の該当有無別の uSFR のベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験	
	Placebo		NT 201 100 U		Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
No						
Week 4 after 1st adm.	26	-0.04 (0.23)	55	-0.14 (0.19)	40	-0.08 (0.09)
Week 8 after 1st adm.	25	-0.01 (0.14)	54	-0.13 (0.21)	39	-0.07 (0.10)
Week 12 after 1st adm.	25	-0.02 (0.17)	54	-0.12 (0.20)	39	-0.06 (0.10)
Week 16 after 1st adm.	25	0.02 (0.24)	54	-0.11 (0.19)	38	-0.06 (0.12)
Yes						
Week 4 after 1st adm.	10	0.02 (0.16)	18	-0.08 (0.25)	16	-0.07 (0.10)
Week 8 after 1st adm.	10	0.02 (0.11)	18	-0.14 (0.20)	16	-0.07 (0.12)
Week 12 after 1st adm.	10	0.03 (0.15)	18	-0.09 (0.27)	16	-0.05 (0.10)
Week 16 after 1st adm.	9	0.00 (0.17)	18	-0.12 (0.27)	16	-0.08 (0.14)

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-1-1-1-9］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-20-3］

（2）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 試験及び国内 301 試験における、無歯顎の該当有無別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）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 を表 2.7.3-52 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、無歯顎の該当有無によらず、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た。

表 2.7.3-52 無歯顎の該当有無別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
No										
Week 1 after 1st adm.	26	0.35 (0.63)	55	0.75 (0.87)	41	0.44 (1.00)	21	0.52 (0.87)	62	0.47 (0.95)
Week 2 after 1st adm.	25	0.56 (0.92)	55	0.84 (0.86)	41	0.63 (1.09)	21	0.57 (1.03)	62	0.61 (1.06)
Week 4 after 1st adm.	26	0.38 (0.80)	55	0.96 (1.09)	40	0.63 (1.29)	20	0.65 (0.93)	60	0.63 (1.18)
Week 8 after 1st adm.	25	0.16 (0.62)	54	1.13 (0.89)	39	0.38 (1.37)	20	0.80 (1.11)	59	0.53 (1.29)
Week 12 after 1st adm.	26	0.08 (0.74)	54	0.96 (1.05)	39	0.72 (0.97)	20	0.50 (0.89)	59	0.64 (0.94)
Week 16 after 1st adm.	26	0.15 (0.92)	54	0.70 (1.08)	38	0.74 (1.11)	19	0.58 (1.22)	57	0.68 (1.14)
Yes										
Week 1 after 1st adm.	10	0.80 (0.79)	19	0.79 (0.71)	16	0.50 (0.89)	13	0.92 (0.76)	29	0.69 (0.85)
Week 2 after 1st adm.	10	0.80 (0.63)	19	1.11 (0.81)	16	0.44 (0.96)	13	1.08 (0.76)	29	0.72 (0.92)
Week 4 after 1st adm.	10	0.70 (0.95)	18	1.28 (0.83)	16	0.38 (0.89)	12	1.08 (0.51)	28	0.68 (0.82)
Week 8 after 1st adm.	10	0.50 (1.18)	18	1.11 (1.02)	16	0.19 (0.75)	13	0.69 (1.03)	29	0.41 (0.91)
Week 12 after 1st adm.	10	1.10 (0.88)	18	1.11 (1.23)	16	0.31 (0.95)	13	0.38 (1.50)	29	0.34 (1.20)
Week 16 after 1st adm.	9	0.33 (1.50)	18	0.78 (1.00)	16	0.13 (0.81)	11	0.82 (0.75)	27	0.41 (0.84)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-1-1-1-9］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-20-1-3］

（3）DSFS

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、無歯顎の該当有無別の 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-53 に示す。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、無歯顎の該当有無によらず、DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-53 無歯顎の該当有無別の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（単回投与）（OC）（FAS）

	海外 3090 試験				国内 301 試験					
	Placebo		NT 201 100 U		Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
No										
Week 4 after 1st adm.	26	-0.35 (1.02)	55	-1.55 (1.54)	40	-1.23 (1.69)	20	-1.70 (2.23)	60	-1.38 (1.88)
Week 8 after 1st adm.	25	-0.60 (1.12)	54	-1.93 (1.54)	39	-1.77 (1.68)	-	-	39	-1.77 (1.68)
Week 12 after 1st adm.	26	-0.73 (1.43)	54	-1.39 (1.42)	39	-1.59 (1.63)	-	-	39	-1.59 (1.63)
Week 16 after 1st adm.	26	-0.62 (1.20)	54	-1.00 (1.40)	38	-1.63 (1.60)	19	-1.63 (2.41)	57	-1.63 (1.89)
Yes										
Week 4 after 1st adm.	10	-1.00 (1.25)	18	-1.67 (1.61)	16	-0.81 (1.42)	13	-1.92 (1.89)	29	-1.31 (1.71)
Week 8 after 1st adm.	10	-1.00 (1.25)	18	-1.78 (1.52)	16	-0.63 (1.09)	-	-	16	-0.63 (1.09)
Week 12 after 1st adm.	10	-1.80 (1.32)	18	-2.00 (1.64)	16	-1.13 (1.26)	-	-	16	-1.13 (1.26)
Week 16 after 1st adm.	9	-1.22 (1.30)	18	-1.39 (1.24)	16	-0.69 (1.35)	11	-1.18 (1.66)	27	-0.89 (1.48)

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-1-1-1-9］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-20-1-3］

2.7.3.3.3.10　投与間隔

投与間隔（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）による部分集団解析では、2 回目投与下は 1 回目から 2 回目の投与間隔のカテゴリーごと、3 回目投与下は 2 回目から 3 回目の投与間隔のカテゴリーごと、4 回目投与下は 3 回目から 4 回目の投与間隔のカテゴリーごとに集計した。

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。

（1）uSFR

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、投与間隔別の 2 回目投与以降の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.3-54 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、2 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で−0.17（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で−0.14（n=63）、18 週間超で 0.04（n=4）であった。3 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で−0.24（n=23）、16 週間以上 18 週間以下で−0.14（n=60）、18 週間超で−0.23（n=1）であった。

国内 301 試験では、2 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で−0.11（n=14）、16 週間以上 18 週間以下で−0.09（n=34）であった。3 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で−0.07（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で−0.16（n=27）であった。

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、uSFR は減少した。

表 2.7.3-54 投与間隔別の uSFR のベースラインからの変化量（OC）（海外 3090 試験：EP の安全性解析対象集団、国内 301 試験：FAS）

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
14 週間未満				
Week 4 after 2nd adm.	0	-	0	-
Week 16 after 2nd adm.	0	-	0	-
Week 4 after 3rd adm.	0	-	0	-
Week 16 after 3rd adm.	0	-	0	-
Week 4 after 4th adm.	0	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	0	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満				
Week 4 after 2nd adm.	21	-0.17 (0.25)	14	-0.11 (0.11)
Week 16 after 2nd adm.	21	-0.22 (0.25)	14	-0.11 (0.12)
Week 4 after 3rd adm.	23	-0.24 (0.24)	21	-0.07 (0.08)
Week 16 after 3rd adm.	22	-0.26 (0.22)	20	-0.06 (0.08)
Week 4 after 4th adm.	28	-0.20 (0.23)	-	-
Week 16 after 4th adm.	27	-0.19 (0.23)	-	-
16 週間以上 18 週間以下				
Week 4 after 2nd adm.	63	-0.14 (0.28)	34	-0.09 (0.14)
Week 16 after 2nd adm.	60	-0.13 (0.24)	34	-0.09 (0.16)
Week 4 after 3rd adm.	60	-0.14 (0.25)	27	-0.16 (0.16)
Week 16 after 3rd adm.	58	-0.13 (0.23)	26	-0.13 (0.15)
Week 4 after 4th adm.	49	-0.20 (0.21)	-	-
Week 16 after 4th adm.	47	-0.14 (0.22)	-	-
18 週間超				
Week 4 after 2nd adm.	4	0.04 (0.06)	0	-
Week 16 after 2nd adm.	4	0.04 (0.12)	0	-
Week 4 after 3rd adm.	1	-0.23 (-)	0	-
Week 16 after 3rd adm.	1	-0.25 (-)	0	-
Week 4 after 4th adm.	0	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	0	-	-	-

uSFR is given in g/min.
SD：標準偏差
海外 3090 試験の 2 回目投与以降の被験者数には、1 回目にプラセボが投与された被験者（MP でプラセボ群）も含まれる。
出典：[5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 2-2-1-1-10]、[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-1-21-3]

（2）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 試験及び国内 301 試験における、投与間隔別の 2 回目投与以降の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS を表 2.7.3-55 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、2 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 の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で 0.76（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で 1.30（n=63）、18 週間超で 1.50（n=4）であった。3 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 の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で 0.83（n=23）、16 週間以上 18 週間以下で 1.23（n=60）、18 週間超で 2.00（n=1）であった。

国内 301 試験のグループ A では、2 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 の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で 0.50（n=14）、16 週間以上 18 週間以下で 0.65（n=34）であった。3 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 の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で 0.38（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で 0.48（n=27）であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、投与間隔によらず、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た。

表 2.7.3-55 投与間隔別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（OC）（海外 3090 試験：EP の安全性解析対象集団、国内 301 試験：FAS）

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
14 週間未満								
Week 1 after 2nd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 2 after 2nd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 2nd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 2nd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 2nd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 3rd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 3rd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 3rd adm.	0	-	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満								
Week 1 after 2nd adm.	22	0.55 (1.22)	14	0.71 (0.73)	10	0.90 (0.88)	24	0.79 (0.78)
Week 2 after 2nd adm.	21	0.90 (0.70)	14	0.57 (0.85)	10	0.80 (1.32)	24	0.67 (1.05)
Week 4 after 2nd adm.	21	0.76 (1.00)	14	0.50 (0.76)	10	0.70 (1.16)	24	0.58 (0.93)
Week 8 after 2nd adm.	21	1.00 (0.95)	14	0.21 (0.80)	10	0.90 (1.20)	24	0.50 (1.02)
Week 16 after 2nd adm.	21	0.71 (1.38)	14	0.43 (0.76)	9	0.78 (1.09)	23	0.57 (0.90)
Week 4 after 3rd adm.	23	0.83 (1.37)	21	0.38 (1.24)	10	1.10 (0.88)	31	0.61 (1.17)
Week 8 after 3rd adm.	23	0.87 (1.01)	20	0.25 (1.16)	9	1.00 (0.71)	29	0.48 (1.09)
Week 16 after 3rd adm.	22	0.82 (1.22)	20	0.45 (1.10)	8	0.88 (0.83)	28	0.57 (1.03)
Week 4 after 4th adm.	28	1.11 (1.31)	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	28	1.07 (1.21)	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	28	1.00 (1.15)	-	-	-	-	-	-

表 2.7.3-55 投与間隔別の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（OC）（海外 3090 試験：EP の安全性解析対象集団、国内 301 試験：FAS）（続き）

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
16 週間以上 18 週間以下								
Week 1 after 2nd adm.	63	1.13 (0.92)	34	0.59 (1.05)	15	1.00 (0.93)	49	0.71 (1.02)
Week 2 after 2nd adm.	63	1.43 (0.91)	34	0.59 (1.05)	15	1.07 (1.10)	49	0.73 (1.08)
Week 4 after 2nd adm.	63	1.30 (1.21)	34	0.65 (1.04)	14	0.71 (0.91)	48	0.67 (1.00)
Week 8 after 2nd adm.	63	1.33 (1.05)	34	0.44 (1.08)	14	0.50 (0.94)	48	0.46 (1.03)
Week 16 after 2nd adm.	60	0.55 (1.45)	34	0.56 (1.08)	13	0.69 (0.75)	47	0.60 (0.99)
Week 4 after 3rd adm.	60	1.23 (1.33)	27	0.48 (0.94)	11	0.45 (1.13)	38	0.47 (0.98)
Week 8 after 3rd adm.	60	1.35 (1.26)	27	0.41 (0.93)	11	0.82 (0.87)	38	0.53 (0.92)
Week 16 after 3rd adm.	58	0.86 (1.42)	26	0.54 (0.99)	11	0.45 (1.21)	37	0.51 (1.04)
Week 4 after 4th adm.	49	1.57 (1.00)	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	49	1.59 (1.00)	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	46	1.59 (1.09)	-	-	-	-	-	-
18 週間超								
Week 1 after 2nd adm.	4	1.00 (0.82)	0	-	0	-	0	-
Week 2 after 2nd adm.	4	1.00 (0.82)	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 2nd adm.	4	1.50 (0.58)	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 2nd adm.	4	1.75 (0.50)	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 2nd adm.	4	1.25 (0.50)	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 3rd adm.	1	2.00 (-)	0	-	0	-	0	-
Week 8 after 3rd adm.	1	2.00 (-)	0	-	0	-	0	-
Week 16 after 3rd adm.	1	2.00 (-)	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-

SD：標準偏差

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

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 5-2-1-1-10］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4-21-1-3］

（3）DSFS

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、投与間隔別の 2 回目投与以降の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-56 に示す。

海外 3090 試験の NT 201 100 U 群では、2 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で−2.05（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で−2.37（n=63）、18 週間超で−3.50（n=4）であった。3 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で−2.35（n=23）、16 週間以上 18 週間以下で−2.72（n=60）、18 週間超で−5.00（n=1）であった。

国内 301 試験のグループ A では、2 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で−1.86（n=14）、16 週間以上 18 週間以下で−1.74（n=34）であった。3 回目投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（g/min）の平均値は、14 週間以上 16 週間未満で−2.24（n=21）、16 週間以上 18 週間以下で−1.67（n=27）であった。

海外 3090 試験及び国内 301 試験共に、NT 201 の投与により、投与間隔によらず、DSFS の合計スコアは減少（改善）した。

表 2.7.3-56 投与間隔別の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（OC）（海外 3090 試験：EP の安全性解析対象集団、国内 301 試験：FAS）

	海外 3090 試験 NT 201 100 U		国内 301 試験 Group A		Group B		Total	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
14 週間未満								
Week 4 after 2nd adm.	0	-	0	-	-	-	0	-
Week 16 after 2nd adm.	-	-	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 3rd adm.	0	-	0	-	-	-	0	-
Week 4 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-
14 週間以上 16 週間未満								
Week 4 after 2nd adm.	21	-2.05 (1.83)	14	-1.86 (1.46)	-	-	14	-1.86 (1.46)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	14	-1.00 (1.30)	9	-1.00 (2.29)	23	-1.00 (1.71)
Week 4 after 3rd adm.	23	-2.35 (1.61)	21	-2.24 (1.97)	-	-	21	-2.24 (1.97)
Week 4 after 4th adm.	28	-2.96 (2.05)	-	-	-	-	-	-
16 週間以上 18 週間以下								
Week 4 after 2nd adm.	63	-2.37 (1.43)	34	-1.74 (1.54)	-	-	34	-1.74 (1.54)
Week 16 after 2nd adm.	-	-	34	-1.85 (1.69)	13	-2.00 (1.58)	47	-1.89 (1.64)
Week 4 after 3rd adm.	60	-2.72 (1.52)	27	-1.67 (1.41)	-	-	27	-1.67 (1.41)
Week 4 after 4th adm.	49	-3.08 (1.51)	-	-	-	-	-	-
18 週間超								
Week 4 after 2nd adm.	4	-3.50 (1.73)	0	-	-	-	0	-
Week 16 after 2nd adm.	-	-	0	-	0	-	0	-
Week 4 after 3rd adm.	1	-5.00 (-)	0	-	-	-	0	-
Week 4 after 4th adm.	0	-	-	-	-	-	-	-

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 9-2-1-1-10］、［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-10-21-1-3］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　効能・効果及び用法・用量

効能又は効果（案）、用法及び用量（案）は以下のとおりとする。

効能又は効果（案）	慢性流涎
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。

2.7.3.4.2　効能・効果及び用法・用量の設定根拠

（1）効能又は効果の設定根拠

NT 201 は、海外 3090 試験の結果をもとに、米国では「慢性流涎」、欧州では「神経系疾患による慢性的な流涎症状」に対する適応が承認されている［表 2.7.3-57］。

表 2.7.3-57 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.

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 群では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 試験において、海外 3090 試験成績を支持する 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 の変化量及び 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、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た。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た。以上から、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。

(3) 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 週以上とすることは妥当と

考えた。

一方、国内 301 試験のグループを併合した集団で、1 回目投与後に GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の 29.4%及び DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者の 20.9%は効果の持続期間が 14 週間未満であり、16 週間よりも短い投与間隔を必要とする慢性流涎患者が一定の割合で存在することを確認した［表 2.7.3-58、表 2.7.3-59］。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］。

以上より、本邦における慢性流涎に対する用法は、欧米の用法と同様に、NT 201 を分割して唾液腺（耳下腺、顎下腺）に投与することとし、投与間隔は 16 週間以上とした。また、NT 201 を 16 週間よりも短い投与間隔を必要とする慢性流涎患者に NT 201 による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 週まで短縮できる」ことを付記した。

2.7.3.5　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］。

国内 301 試験にて、投与回ごとに、直近の投与前から投与 16 週後までに GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者を対象に、直近の投与日から GICS が初めて 0 以下になった日までの期間を効果持続期間として集計した。GICS が 2 以上の改善方向の値を示した被験者についても同様に集計した［2.7.6.2.4.2.2 項］。

グループを併合した集団において、1 回目投与下で GICS が 1 以上の改善方向の値を 16 週間以上持続した被験者の割合は 22.2%（18/81 名）、2 以上の改善方向の値を 16 週間以上持続した被験者の割合は 28.3%（13/46 名）であった。

グループを併合した集団において、1 回目投与下で GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の 35.8%（29/81 名）、2 以上の改善方向の値を示した被験者の 21.7%（10/46 名）は、効果持続期間が 2 週間未満であった。本解析では、GICS が改善方向の値を示すまでに 0 以下の測定値があった場合、その時点までの期間を効果持続期間として算出する方法とした。GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者で効果持続期間が 2 週間未満であった 29 名のうち 24 名は、GICS が 1 以上の改善方向の値を示すまでに 0 以下の測定値があった被験者であった。GICS が 2 以上の改善方向の値を示した被験者で効果持続期間が 2 週間未満であった 10 名はいずれも、GICS が 2 以上の改善方向の値を示すまでに 0 以下の測定値があった被験者であった。

そこで、効果発現後の効果消失を捉えることが効果の持続期間を評価する目的により合致すると考え、本剤の効果が発現後、持続する最後の時点までを効果持続期間とした解析を海外 3090 試験及び国内 301 試験にて新たに実施した。

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、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 の効果持続期間のカテゴリー集計を表 2.7.3-58 に示す。

投与回ごとに、各投与前から投与 16 週後までの GICS に欠測データがなく、かつ直近の投与前から投与 16 週後までに GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者を対象に、直近の投与から GICS が 1 以上であった最後の時点までの期間を効果持続期間として集計した。GICS が 2 以上の改善方向の値を示した被験者についても同様に集計した。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）、GICS が 2 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 83.3%（35/42 名）、プラセボ群で 54.5%（6/11 名）、国内 301 試験のグループ A で 85.7%（18/21 名）、グループ B で 92.3%（12/13 名）であった。

表 2.7.3-58 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 の効果持続期間のカテゴリー集計（OC）［海外 3090 試験：FAS（1 回目投与下）、EP の安全性解析対象集団（2 回目投与以降）、国内 301 試験：FAS］

	1 以上の改善方向の値を示した被験者					2 以上の改善方向の値を示した被験者				
	海外 3090 試験		国内 301 試験			海外 3090 試験		国内 301 試験		
	Placebo	NT 201 100 U	Group A	Group B	Total	Placebo	NT 201 100 U	Group A	Group B	Total
1st Injection Period										
N	24	64	42	26	68	11	42	21	13	34
4 週間未満［n (%)］	2 (8.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (1.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 週間以上 8 週間未満［n (%)］	2 (8.3)	4 (6.3)	6 (14.3)	2 (7.7)	8 (11.8)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 週間以上 12 週間未満［n (%)］	4 (16.7)	4 (6.3)	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (4.4)	3 (27.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.9)
12 週間以上 14 週間未満［n (%)］	3 (12.5)	12 (18.8)	5 (11.9)	3 (11.5)	8 (11.8)	1 (9.1)	4 (9.5)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.8)
14 週間以上［n (%)］	13 (54.2)	43 (67.2)	31 (73.8)	17 (65.4)	48 (70.6)	6 (54.5)	35 (83.3)	18 (85.7)	12 (92.3)	30 (88.2)
2nd Injection Period										
N	-	85	41	20	61	-	62	15	8	23
4 週間未満［n (%)］	-	7 (8.2)	4 (9.8)	2 (10.0)	6 (9.8)	-	1 (1.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.3)
4 週間以上 8 週間未満［n (%)］	-	8 (9.4)	5 (12.2)	1 (5.0)	6 (9.8)	-	4 (6.5)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.3)
8 週間以上 14 週間未満［n (%)］	-	18 (21.2)	6 (14.6)	2 (10.0)	8 (13.1)	-	14 (22.6)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (13.0)
14 週間以上［n (%)］	-	52 (61.2)	26 (63.4)	15 (75.0)	41 (67.2)	-	43 (69.4)	10 (66.7)	8 (100.0)	18 (78.3)
3rd Injection Period										
N	-	69	29	14	43	-	57	9	5	14
8 週間未満［n (%)］	-	5 (7.2)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (4.7)	-	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 週間以上 14 週間未満［n (%)］	-	13 (18.8)	4 (13.8)	4 (28.6)	8 (18.6)	-	9 (15.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.1)
14 週間以上［n (%)］	-	51 (73.9)	23 (79.3)	10 (71.4)	33 (76.7)	-	46 (80.7)	8 (88.9)	5 (100.0)	13 (92.9)
4th Injection Period										
N	-	69	-	-	-	-	50	-	-	-
8 週間未満［n (%)］	-	2 (2.9)	-	-	-	-	1 (2.0)	-	-	-
8 週間以上 14 週間未満［n (%)］	-	12 (17.4)	-	-	-	-	6 (12.0)	-	-	-
14 週間以上［n (%)］	-	55 (79.7)	-	-	-	-	43 (86.0)	-	-	-

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

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 13-1、Table 15-1-1、Table 15-2-1］

国内 301 試験にて、投与回ごとに、直近の投与前から投与 16 週後までに DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者を対象に、直近の投与日から DSFS の合計スコアの変化量が初めて 0 以上になった日までの期間を効果持続期間として集計した。2 以上減少（改善）した被験者についても同様に集計した［2.7.6.2.4.2.3 項］。

グループを併合した集団において、1 回目投与下で DSFS の合計スコアの 1 以上の減少（改善）が 16 週間以上持続した被験者の割合は 42.5%（34/80 名）、2 以上の減少（改善）が 16 週間以上持続した被験者の割合は 45.3%（29/64 名）であった。

グループを併合した集団において、1 回目投与下で DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者の 20.0%（16/80 名）、2 以上減少（改善）した被験者の 15.6%（10/64 名）は、効果持続期間が 4 週間未満であった。本解析では、DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）するまでに変化量が 0 以上となった場合、その時点までの期間を効果持続期間として算出する方法とした。効果持続期間が 4 週間未満の被験者［DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者 16 名及び 2 以上減少（改善）した被験者 10 名］はいずれも、合計スコアが 1 以上減少（改善）するまでに変化量が 0 以上となった被験者であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-24、Listing 16.2.6-2-2］

そこで、効果発現後の効果消失を捉えることが効果の持続期間を評価する目的により合致すると考え、本剤の効果が発現後、持続する最後の時点までを効果持続期間とした解析を海外 3090 試験及び国内 301 試験にて新たに実施した。

海外 3090 試験及び国内 301 試験における、DSFS の合計スコアの効果持続期間のカテゴリー集計を表 2.7.3-59 に示す。

投与回ごとに、各投与前から投与 16 週後までの DSFS に欠測データがなく、かつ直近の投与前から投与 16 週後までに DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者を対象に、直近の投与前から DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）していた最後の時点までの期間を効果持続期間として集計した。2 以上減少（改善）した被験者についても同様に集計した。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）、2 以上の減少（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 65.4%（34/52 名）、プラセボ群で 75.0%（15/20 名）、国内 301 試験のグループ A で 81.3%（26/32 名）、グループ B で 84.2%（16/19 名）であった。

表 2.7.3-59 DSFS 合計スコアの効果持続期間のカテゴリー集計（OC）（FAS）

	1 以上減少（改善）した被験者					2 以上減少（改善）した被験者				
	海外 3090 試験		国内 301 試験			海外 3090 試験		国内 301 試験		
	Placebo	NT 201 100 U	Group A	Group B	Total	Placebo	NT 201 100 U	Group A	Group B	Total
1st Injection Period										
N	25	68	44	23	67	20	52	32	19	51
8 週間未満［n (%)］	1 (4.0)	4 (5.9)	1 (2.3)	4 (17.4)	5 (7.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (5.9)
8 週間以上 12 週間未満［n (%)］	2 (8.0)	5 (7.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (10.0)	3 (5.8)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
12 週間以上 14 週間未満［n (%)］	4 (16.0)	18 (26.5)	8 (18.2)	0 (0.0)	8 (11.9)	3 (15.0)	14 (26.9)	5 (15.6)	0 (0.0)	5 (9.8)
14 週間以上［n (%)］	18 (72.0)	41 (60.3)	34 (77.3)	19 (82.6)	53 (79.1)	15 (75.0)	34 (65.4)	26 (81.3)	16 (84.2)	42 (82.4)
2nd Injection Period										
N	-	-	24	9	33	-	-	10	5	15
14 週間未満［n (%)］	-	-	9 (37.5)	0 (0.0)	9 (27.3)	-	-	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
14 週間以上［n (%)］	-	-	15 (62.5)	9 (100.0)	24 (72.7)	-	-	7 (70.0)	5 (100.0)	12 (80.0)
3rd Injection Period										
N	-	-	22	6	28	-	-	13	3	16
14 週間未満［n (%)］	-	-	6 (27.3)	0 (0.0)	6 (21.4)	-	-	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (12.5)
14 週間以上［n (%)］	-	-	16 (72.7)	6 (100.0)	22 (78.6)	-	-	11 (84.6)	3 (100.0)	14 (87.5)

出典：［5.3.5.3-2　CTD 用有効性解析　Table 14-1、Table 16-1］

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 名が片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm assay：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［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.2.2、Listing 16.2.3.4.6］。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。

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。