2.7.6.1　成人の慢性流涎患者を対象とした海外第 III 相試験［5.3.5.1-1，海外 3090 試験（評価資料）］

2.7.6.1.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の課題	様々な神経障害により発症する、慢性的で問題となる流涎患者を対象とした NT 201 2 用量の有効性と安全性を検討する、盲検下での実薬継続投与を含む、前向きプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同試験
治験実施計画書番号	MRZ60201_3090_1
開発のフェーズ	第 III 相
目的	パーキンソン病、非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺）、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の慢性流涎患者を対象に、唾液分泌量の減少、重症度、頻度の減少を指標に、プラセボと比較して、NT 201 の異なる 2 用量（1 サイクル当たり 75 U 又は 100 U）の有効性と安全性を評価する。
治験デザイン	本治験は、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る。 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 サイクルからなる（1 サイクル＝治験薬投与＋観察期間）。 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、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。 投与間隔は 16 ± 2 週とし、総観察期間は 64 週間（許容範囲 56～72 週）とした。 治験デザインを図 2.7.6.1-1 に示す。
対象疾患	パーキンソン病、非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺）、脳卒中後、又は外傷性脳損傷後の神経障害により発症する、慢性的で問題となる成人の流涎

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者数	目標被験者数： 合計 180 名を 2：2：1 の比で無作為に割り付ける。 （MP で、NT 201 75 U 群：72 名、NT 201 100 U 群：72 名、プラセボ群：36 名） 登録被験者数： 合計 184 名 NT 201 75 U 群：74 名、NT 201 100 U 群：74 名、プラセボ群：36 名 被験者数の設定根拠： 安全性の評価のために必要な被験者数： 割付け比 2：2：1 で 1 年間の推定脱落率を 30%とし、NT 201 の 100 U 投与例を少なくとも 50 名、1 年後の NT 201 投与例を合計 100 名とすると、ICH E1 ガイドラインに定められた要件を満たすには、NT 201 の各用量群に少なくとも 72 名、プラセボ群に少なくとも 36 名必要である。したがって、合計被験者数は 180 名必要である。 有効性の評価のために必要な被験者数： 被験者数は rimabotulinuntoxin B（Myobloc）[1)] の試験データをもとに推定した。安静時唾液分泌量（Unstimulated Salivary Flow Rate：uSFR）について、rimabotulinuntoxin B 試験では、治験薬投与 4 週後の唾液分泌量の平均変化量 ± 標準偏差は Myobloc（2500 U）群で−0.381 ± 0.34、プラセボ群で−0.052 ± 0.33 であった。投与 4 週後までの脱落率を 5%と仮定すると、ベースラインから投与 4 週後までの唾液分泌量の平均変化量 ± 標準偏差は NT 201 100 U 群では −0.362 ± 0.341、プラセボ群では−0.049 ± 0.322 となる。この仮定で、割付け比を 2：2：1 とした場合、95%の検出力で NT 201 投与群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差（両側有意水準 5%）を認めるためには、各用量群の被験者数は 46 名、プラセボ群は 23 名必要と推定され、合計被験者数は少なくとも 115 名必要である。NT 201 投与群及びプラセボ群の標準偏差が同じで、平均変化量も上記と同じと仮定した場合、安全性評価に必要な被験者数 180 名では、NT 201 投与群の平均変化量は−0.295（プラセボ群との差は 0.246）となり、95%の検出力で NT 201 投与群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差（両側有意水準 5%）が認められる。 全般印象度の変化スケール（Global impression of change scale：GICS）について、rimabotulinuntoxin B 試験では、治験薬投与 4 週後の Clinical Global Impression の平均変化量 ± 標準偏差は Myobloc（2500 U）群で 2.0 ± 1.04、プラセボ群で 4.1 ± 1.03 であった。投与 4 週後までの脱落率を 5%と仮定し、GICS を（−Clinical Global Impression − 変化量 + 4）で概算した場合、投与 4 週後の GICS の平均値 ± 標準偏差は NT 201 投与群で 2.100 ± 1.103、プラセボ群で 1.195 ± 1.344 と推定される。この仮定で、割付け比を 2：2：1 とした場合、95%の検出力で NT 201 投与群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差（両側有意水準 5%）を認めるためには、各用量群の被験者数は 20 名、プラセボ群は 10 名必要と推定され、合計被験者数は少なくとも 50 名必要である。NT 201 投与群及びプラセボ群の標準偏差が同じで、平均変化量も上記と同じと仮定した場合、安全性評価に必要な被験者数 180 名では、NT 201 投与群の平均変化量は 1.06（プラセボ群との差は 0.955）となり、95%の検出力で NT 201 投与群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差（両側有意水準 5%）が認められる。 以上より、上記の 3 つの条件で最も大きな被験者数は安全性評価に必要な 180 名であることから、被験者数は 180 名と設定した。

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主な組入れ基準	主な選択基準： · 18 歳以上 80 歳以下の男女 · 慢性流涎を引き起こす以下のいずれかの神経学的疾患が診断されている患者（少なくともスクリーニングの 6 ヵ月前に発症） i パーキンソン病又は非定型パーキンソニズム（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症） ii 脳卒中後 iii 外傷性脳損傷後 · スクリーニングの少なくとも 3 ヵ月前に以下を満たすパーキンソニズム、脳卒中、又は外傷性脳損傷に関連する慢性流涎がみられ、スクリーニング時及び登録前検査日に以下をすべて満たす患者 - Drooling severity and frequency scale（DSFS）の合計スコアが 6 以上 - DSFS の各項目（重症度及び頻度）のスコアが 2 以上 - Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson's disease（mROMP）drooling A）のスコアが 3 以上 · スクリーニング時及び登録前検査日に mROMP swallowing symptoms A）のスコアが 2 以下、かつ C）のスコアが 3 以下である患者 主な除外基準： · パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、又は外傷性脳損傷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、筋萎縮性側索硬化症、唾液腺又は唾液管の形成異常、胃食道逆流症など） · 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） · 複数回の誤嚥性肺炎の既往歴のある患者 · 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 · スクリーニング前 14 週間以内（流涎に対しては 1 年以内）又はスクリーニング期に、ボツリヌス毒素の治療を受けた患者 · 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のある患者 · 抗パーキンソン病薬を登録前検査日の 4 週間以内に変更した患者 · 流涎を治療するため、手術若しくは放射線照射の既往又はそれらの予定がある患者

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

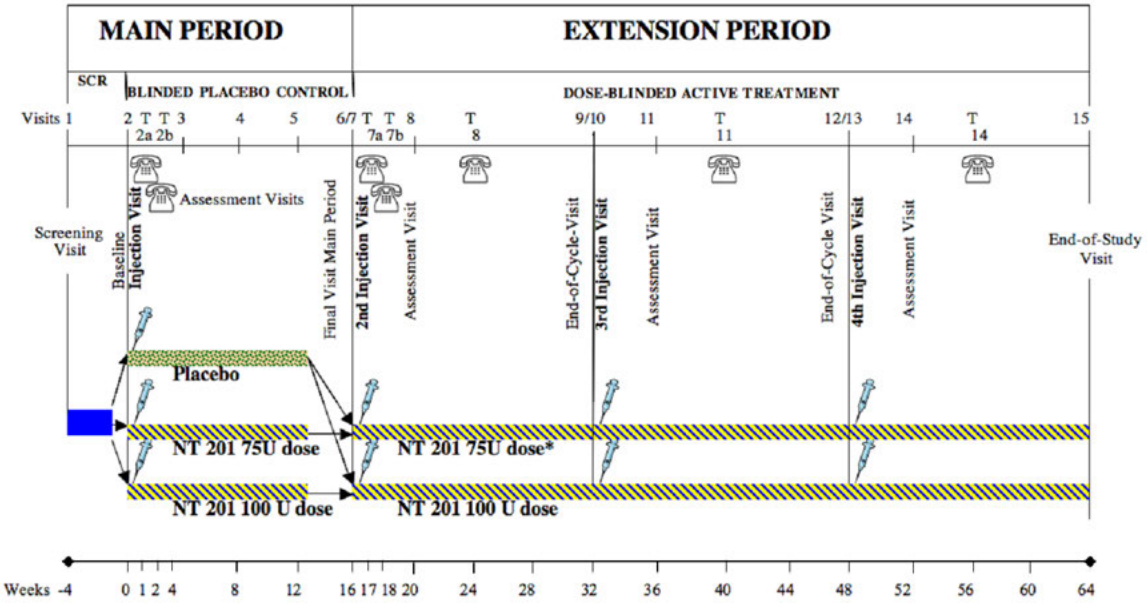
項　　目	内　　容
主な組入れ基準（続き）	EP の投与継続時の適格性基準： · 治療継続の必要性について、被験者と治験責任医師又は治験分担医師が合意している · 「mROMP swallowing symptoms A）のスコアが 2 以下、かつ C）のスコアが 3 以下」に該当する嚥下障害がない · 治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された中等度又は高度の注目すべき有害事象がない · 投与予定部位に感染又は炎症がない · 妊娠検査が陰性である · 治験責任医師又は治験分担医師が重大な自殺のリスクはないと判断している、Electronic Columbia-suicide severity rating scale（eC-SSRS）の自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に対する回答が「いいえ」である、自殺につながる自傷行為がない、又は前回投与から 18 週間以内に自殺行動がない
被験薬	NT 201：インコボツリヌストキシン A を有効成分とする注射剤 1 バイアル当たりインコボツリヌストキシン A を 50 U 又は 100 U 含有
用法・用量	NT 201 75 U 群： 耳下腺：両側に 22.5 U（0.6 mL）ずつ 顎下腺：両側に 15 U（0.4 mL）ずつ NT 201 100 U 群： 耳下腺：両側に 30 U（0.6 mL）ずつ 顎下腺：両側に 20 U（0.4 mL）ずつ プラセボ群（MP のみ）： 耳下腺：両側にプラセボ（0.6 mL） 顎下腺：両側にプラセボ（0.4 mL） MP では、NT 201（75 U 又は 100 U）又はプラセボを 1 回投与した。 EP では、MP で NT 201 を投与した被験者は、EP でも用量（75 U 又は 100 U）を変更せず 3 回投与した。MP でプラセボを投与した被験者は、EP では NT 201 のいずれかの用量（75 U 又は 100 U）に 1：1 の比で無作為に再割り付けし、75 U 又は 100 U を 3 回投与した。 EP の第 3 サイクル及び第 4 サイクルでは、前サイクルで発現した有害事象により投与用量を 25%減量することを 1 回に限り許容した。
観察期間	スクリーニング期間：4 週間以内 MP：16 ± 2 週間 × 1 サイクル EP：16 ± 2 週間 × 3 サイクル 総観察期間：64 週間（許容範囲 52～72 週間）

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
併用禁止薬及び併用制限薬	併用禁止薬： · ボツリヌス毒素（治験薬を除く）：スクリーニング期間中及び治験期間中 · アミノグリコシド系抗生物質、クラーレ様薬剤、又は神経筋機能を妨げる可能性のあるその他の薬剤：治験期間中 · 流涎に対する薬理学的治療又は流涎に影響する併用薬（抗コリン作用薬など）：登録前検査日の 4 週間前から MP 終了時まで · 流涎を引き起こすことが知られている薬物（例：クロザピン）：治験期間中 · 抗凝固剤（例：ワルファリン）（注：血小板凝集阻害剤及びアセチルサリチル酸は許容した）：治験期間中 併用制限薬： · パーキンソン病などの対象疾患を治療するための抗コリン作用を有する薬剤は、スクリーニング 4 週間前から MP 終了時まで、用法・用量の変更を禁止した。 · パーキンソン病又は非定型パーキンソニズムを治療するための薬剤は、スクリーニング 4 週間前から MP 終了時まで、用法・用量の変更を禁止した。
検査・観察項目及び時期	表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。
評価項目	有効性： MP における主要評価項目： · uSFR のベースラインからの変化量：投与 4 週後 · 被験者の評価による GICS*：投与 4 週後 MP における副次評価項目： · uSFR のベースラインからの変化量：投与 8、12 週後 · 被験者の評価による GICS*：投与 1、2、8、12 週後 MP 及び EP におけるその他の評価項目： · uSFR · 被験者の評価による GICS* · 被験者の評価による GICS*が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合 · 介護者の評価による GICS · DSFS · mROMP（speech symptoms、drooling） · EuroQol 5-dimensions questionnaire (3-level version)（EQ-5D-3L） · 投与間隔 * 被験者が回答できない場合は介護者の評価による GICS
	安全性： · 有害事象 · 臨床検査値 · バイタルサイン、体重、Body mass index（BMI） · mROMP（swallowing symptoms） · 歯科医による歯科口腔検査、治験責任医師又は治験分担医師による歯科口腔評価 · eC-SSRS · 心電図検査 · 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体 · 妊娠検査

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法	解析対象集団： MP の安全性解析対象集団（Safety evaluation set：SES）（SES-MP）：少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者の集団 最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）：SES-MP のうち、uSFR のベースライン値を有する被験者の集団 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 EP の安全性解析対象集団（SES-EP）：EP に少なくとも 1 回以上 NT 201 を投与した被験者の集団 有効性の解析： 有効性の主要評価項目（投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量）及び複合主要評価項目（投与 4 週後の被験者の評価による GICS）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、来院を反復因子と設定した。 ベースラインの状態を調整する目的で、主要評価項目の MMRM 解析では uSFR のベースライン値を共変量とした。複合主要評価項目の 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。 検証的解析は、FAS を対象に欠測値を考慮した MMRM 解析により行った。PPS を対象として感度分析も実施した。 また、記述統計量と頻度表（GICS のみ）を示した。 有効性の副次評価項目は、主要評価項目と同様に解析した。 安全性の解析： SES-MP 又は SES-EP を対象に解析した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 19.1 を用いてコード化した。治験薬投与下で発現した有害事象について、器官別大分類（System organ class：SOC）別及び基本語（Preferred term：PT）別に集計した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重、及び BMI について、測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で示し、基準値を超えた被験者数をシフトテーブルで示した。 mROMP swallowing symptoms について、各検査時点のスコア及びベースラインからの変化量を記述統計量で示した。
治験期間	2014 年 4 月 11 日（最初の被験者を登録した日） ～2016 年 11 月 9 日（最後の被験者の観察が終了した日）
実施国	ドイツ、ポーランド



* If dose reduction (still blinded) for subjects receiving 75 U in the MP became necessary in the EP, then for the study analysis a 3rd dose group was introduced (56 U, corresponding to 25% reduction of 75 U). Dose reduction was allowed only once and in only 1 step. Furthermore, it was allowed only at the 3rd/4th injection as an alternative to withdrawal of the subject due to AEs.

図 2.7.6.1-1 治験デザイン

表 2.7.6.1-2 来院スケジュール（MP）

Visit	Screening (Visit 1)	Baseline (Visit 2)	Telephone contact (T2a)	Telephone contact (T2b)	Assess-ment Visit 3	Assess-ment Visit 4	Assess-ment Visit 5	Final visit of MP (Visit 6)
Day	–28 to –3	1	8 ± 3	15 ± 3	29 ± 3	57 ± 7	85 ± 7	113 ± 14
Week	–4 to –1	0	1	2	4	8	12	16
Informed consent	X							
In- & exclusion criteria	X	X [a]						
Demographic data	X							
Medical history	X							
Prior and concomitant medication and treatment	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs (blood pressure, heart rate) [b]	X	X			X	X	X	X
Physical and neurological examination	X							X
12-lead Electrocardio-gram (ECG) recording [c]	X							
Body weight, height [d]	X							X
Clinical chemistry, hematology	X							X
Blood glucose, alkaline phosphatase	X	X			X			X
Pregnancy test	X	X						X
Antibody tests [e]		X						X
uSFR [f, g]	X	X			X	X	X	X
GICS (subject and carer) [g]			X [h]	X [h]	X	X	X	X
DSFS [g]	X	X			X	X	X	X
mROMP Speech, swallowing and drooling [g]	X	X			X	X	X	X
Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Section III 'Motor Examination' [g, i] / modified motor assessment scale (MMAS) [j]		X						X
Recording of ON/OFF state in subjects with motor fluctuations	X	X			X	X	X	X

表 2.7.6.1-2　来院スケジュール（MP）（続き）

Visit	Screening (Visit 1)	Baseline (Visit 2)	Telephone contact (T2a)	Telephone contact (T2b)	Assess-ment Visit 3	Assess-ment Visit 4	Assess-ment Visit 5	Final visit of MP (Visit 6)
Day	–28 to –3	1	8 ± 3	15 ± 3	29 ± 3	57 ± 7	85 ± 7	113 ± 14
Week	–4 to –1	0	1	2	4	8	12	16
EQ-5D-3L		X			X	X	X	X
Dental and oral examination (by a dentist)	X [k]				X [k]			X [k]
Basic dental & oral health monitoring (investigator) using the modified revised oral health assessment guide (mROAG)		X				X	X	
Adverse events [l]	X	X [m]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]
Injection		X						
Eligibility for re-injection								X
eC-SSRS [o]		X			X	X	X	X

a　Final assessments of exclusion criteria, concurrent diseases, which in the judgment of the investigator would have put the subject at risk while in the study and ‘any other condition of clinical finding’ that, in the opinion of the investigator was determined to be ‘unsuitable for enrollment into this study’, as well as urine pregnancy tests were performed at Visit 2 (Day 0).

b　Heart rate and systolic and diastolic blood pressure were measured after 5 minutes in a recumbent position.

c　full standard 12-lead ECG (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1–V6, at least 3 beats per lead, rhythm recorded by a 1-minute single-lead ECG.

d　Height was measured at screening only.

e　Immunogenicity assessment was added in amendment to CSP version 2.0.

f　The average of 2 repeated measurements taken 30 minutes apart was used to provide a direct index of salivary production.

g　For subjects suffering from “On-Off” motor fluctuations, these assessments were to be performed in comparable “ON” states, preferably at the same day and time, at least throughout the MP.

h　Using the telephone version of GICS for subject and carer.

i　Only to be performed on subjects with Parkinson’s disease and atypical parkinsonism.

j　Only to be performed on post-stroke subjects and subjects with traumatic brain injury.

k　Examination by a dentist during the screening period did not have to take place on the same day as the other screening examinations. It was to take place between Day –28 and Day –1 (i.e., the day before baseline) inclusive. This was considered as baseline value for further examinations (dental examination at screening was declared as baseline value in amendment to CSP version 2.0). Examination by a dentist for Visit 3 could take place on the same day as the visit or up to 3 days before or after the visit. Examination by a dentist for Visit 6 could take place on the same day as the visit or up to 7 days earlier than the visit (but not later than the visit as this assessment was decisive for further treatment).

l　AEs occurring after signature of informed consent until injection treatment were defined as non-treatment-emergent adverse events (non-TEAEs) and were to be entered on the ‘adverse events’ pages of the eCRF.

m　Thirty minutes after the injection of study medication, the investigator was to ask the subject if any AEs had occurred since administration.

n　Especial attention was paid to AESIs at the visits shown. Active assessment for signs and symptoms of toxin spread, including focused physical examination (AESI) was performed; if there were positive findings, a complete physical examination was conducted, if possible.

o　Prospective suicidality assessment and monitoring was added in amendment to CSP version 2.0.

出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 1］

表 2.7.6.1-3 来院スケジュール（EP）

Visit	Injection	Telephone	Telephone	Assessment	Telephone	End of cycle	Injection	Assessment	Telephone	End of cycle	Injection	Assessment	Telephone	End of study
Visit no.	V7	T7a	T7b	V8	T8	V9	V10	V11	T11	V12	V13	V14	T14	V15
Day	113 ±14	120 ±3	127 ±3	141 ±7	169 ±7	225 ±14	225 ±14	253 ±7	281 ±7	337 ±14	337 ±14	365 ±7	393 ±7	449 ±14
Week	16	17	18	20	24	32	32	36	40	48	48	52	56	64
Concomitant medication and treatment	(X)	X	X	X	X	X	(X)	X	X	X	(X)	X	X	X
Vital signs (blood pressure, heart rate) [a]	(X)			X		X	(X)	X		X	(X)	X		X
Physical and neurological examination	(X)					X	(X)			X	(X)			X
Body weight														X
Clinical chemistry, hematology						X				X				X
Blood glucose, alkaline phosphatase				X		X		X		X		X		X
Pregnancy test	(X)					X	(X)			X	(X)			
Antibody tests[b]														X
uSFR [c, d]	(X)			X		X	(X)	X		X	(X)	X		X
GICS (subject and carer) [d]		X [e]	X [e]	X	X [e]	X		X	X [e]	X		X	X [e]	X
DSFS				X				X				X		
mROMP Speech, swallowing and drooling				X				X				X		
mROMP Swallowing, items A and C	(X)					X	(X)			X	(X)			
UPDRS Section III ‘Motor Examination’ [f] / MMAS [g]														X
EQ-5D-3L				X				X				X		
Dental and oral examination (by a dentist)						X [h, i]								X [h]
Basic dental and oral health monitoring (investigator) using the mROAG				X				X		X		X		
Adverse events	X [j, k]	X	X	X [k]	X	X [k]	X [j, k]	X [k]	X	X [k]	X [j, k]	X [k]	X	X [k]
Injection	X						X				X			
Eligibility for re-injection	(X)					X	(X)			X	(X)			
eC-SSRS [l]	(X)			X		X	(X)	X		X	(X)	X		X

Procedures shown in brackets for V7/V10/V13 were not conducted if the visit took place on the same day as the previous visit.

a Heart rate and systolic and diastolic blood pressure were measured after 5 minutes in a recumbent position.

b Immunogenicity assessment was added in amendment to CSP version 2.0.

c The average of 2 repeated measurements taken 30 minutes apart was used to provide a direct index of salivary production.

d For subjects suffering from “On-Off” motor fluctuations, efficacy assessments had to be performed in comparable

"ON" states, preferably at the same day and time, at least throughout the MP.

e Using the telephone version of GICS for subject and carer.

f Only to be performed on subjects with Parkinson's disease and atypical parkinsonism.

g Only to be performed on post-stroke subjects and subjects with traumatic brain injury.

h Examination by a dentist for Visit 9 could take place on the same day as the visit or up to 7 days earlier than the visit (but not later than the visit as this assessment was decisive for further treatment). Examination by a dentist for Visit 15 could take place on the same day as the visit or up to 7 days earlier than the visit (but not later than the visit).

i Dental examination by a dentist at week 32 was added to the already planned dental monitoring in amendment to CSP version 2.0.

j Thirty minutes after injection of study medication, the investigator asked the subject if any AEs had occurred since administration.

k Especial attention was paid to AESIs at the visits shown. Active assessment for signs and symptoms of toxin spread, including focused physical examination (AESI) was performed; if there were positive findings, a complete physical examination was conducted, if possible.

l Prospective suicidality assessment and monitoring was added in amendment to CSP version 2.0.

出典：［5.3.5.1-1 海外 3090 試験 Table 2］

2.7.6.1.2　被験者の内訳

（1）MP

MP の被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に示す。

スクリーニング検査を受けた 216 名のうち、184 名（プラセボ群：36 名、NT 201 75 U 群：74 名、NT 201 100 U 群：74 名）を MP に登録し、治験薬を投与した。このうち、173 名（プラセボ群：32 名、NT 201 75 U 群：69 名、NT 201 100 U 群：72 名）が MP を完了し、11 名（プラセボ群：4 名、NT 201 75 U 群：5 名、NT 201 100 U 群：2 名）が MP を中止した。

治験薬を投与した 184 名を SES-MP 及び FAS に採用し、PPS には 165 名（プラセボ群：33 名、NT 201 75 U 群：69 名、NT 201 100 U 群：63 名）を採用した［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 6］。

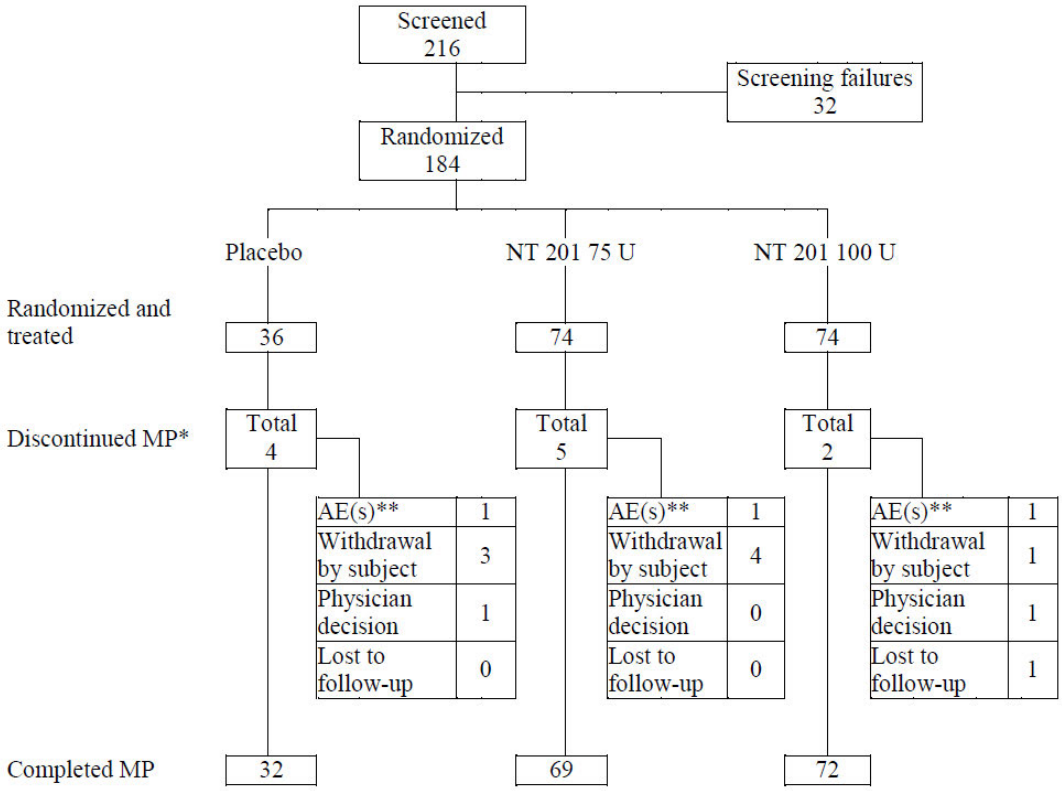


図 2.7.6.1-2　被験者の内訳（MP）

* Multiple entries possible.
** AEs were not treatment related.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Figure 2］

（2）EP

EP の被験者の内訳を図 2.7.6.1-3 に示す。

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

EP に移行した 173 名を SES-EP に採用した［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 8］。

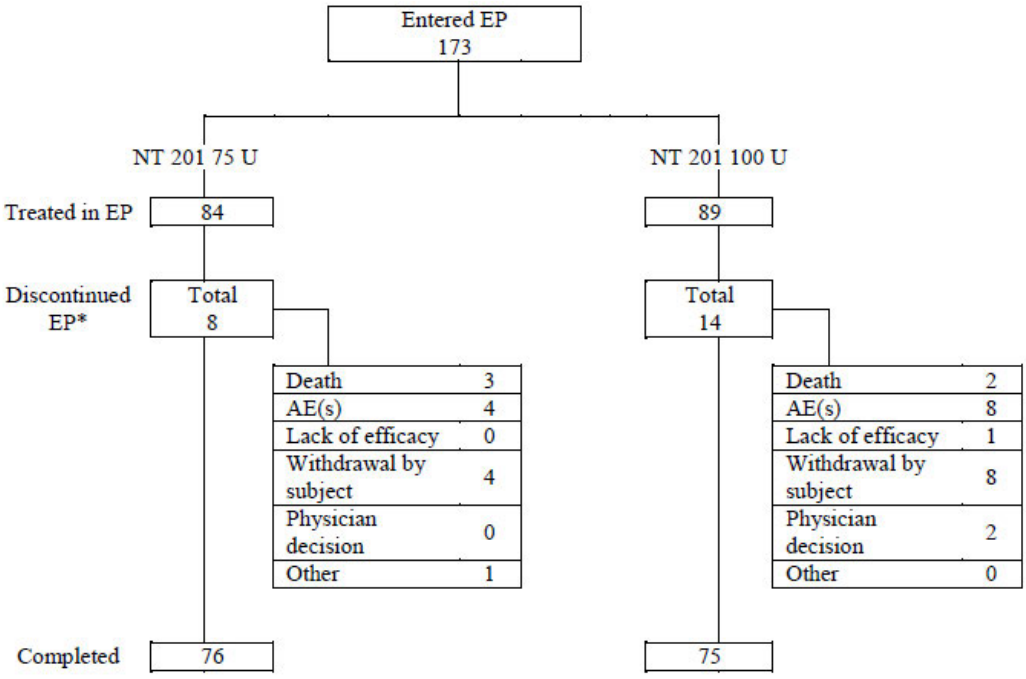


図 2.7.6.1-3　被験者の内訳（EP）

* Multiple entries possible.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Figure 3］

2.7.6.1.3　被験者背景

2.7.6.1.3.1　人口統計学的及びその他のベースライン特性

（1）MP

SES-MP 及び FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-4 に示す。

SES-MP 全体では、男性が多く（70.7%）、年齢の平均値は 65.2 歳であった。人種はアジア系 1 名以外すべて白人であった。投与群間で人口統計学的特性に大きな差はなかった。

PPS の人口統計学的特性は、SES-MP 及び FAS と同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.3.3］。

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性（MP）（SES-MP／FAS）

	Placebo (N=36)	NT 201 75 U (N=74)	NT 201 100 U (N=74)	Total (N=184)
Sex (n [%])				
Male	28 (77.8)	50 (67.6)	52 (70.3)	130 (70.7)
Female	8 (22.2)	24 (32.4)	22 (29.7)	54 (29.3)
Age (years)				
n	36	74	74	184
Mean (SD)	63.5 (10.6)	65.2 (11.7)	66.0 (11.6)	65.2 (11.4)
Median	64.0	67.0	67.5	66.5
Min, max	23, 80	27, 80	21, 80	21, 80
Age group (n [%])				
18-64 years	19 (52.8)	30 (40.5)	28 (37.8)	77 (41.8)
65-84 years	17 (47.2)	44 (59.5)	46 (62.2)	107 (58.2)
≥85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race (n [%])				
White	36 (100.0)	74 (100.0)	73 (98.6)	183 (99.5)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Ethnicity (n [%])				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Not Hispanic or Latino	36 (100.0)	74 (100.0)	73 (98.6)	183 (99.5)
Weight (kg)				
n	36	74	74	184
Mean (SD)	80.6 (16.4)	78.4 (17.1)	79.8 (14.0)	79.4 (15.7)
Median	81.4	78.0	79.0	79.0
Min, max	50, 128	37, 127	49, 116	37, 128
BMI (kg/m^2)				
n	36	74	74	184
Mean (SD)	28.5 (6.0)	26.7 (5.2)	27.7 (3.8)	27.5 (4.9)
Median	28.3	26.4	27.5	27.5
Min, max	19, 41	14, 51	19, 35	14, 51

Age as documented in the eCRF.
100% base = N = number of subjects in respective treatment group.
SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 11］

（2）EP

SES-EP の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-5 に示す。

SES-EP 全体では、男性が多く（71.7%）、年齢の平均値は 65.2 歳であった。人種はアジア系 1 名以外すべて白人であった。投与群間で人口統計学的特性に大きな差はなかった。

表 2.7.6.1-5　人口統計学的特性（EP）（SES-EP）

	NT 201 75 U (N=84)	NT 201 100 U (N=89)	Total NT 201 (N=173)
Sex (n [%])			
Male	59 (70.2)	65 (73.0)	124 (71.7)
Female	25 (29.8)	24 (27.0)	49 (28.3)
Age (years)			
n	84	89	173
Mean (SD)	65.0 (11.0)	65.3 (11.8)	65.2 (11.4)
Median	66.0	67.0	67.0
Min, max	27, 80	21, 80	21, 80
Age group (n [%])			
18-64 years	39 (46.4)	34 (38.2)	73 (42.2)
65-84 years	45 (53.6)	55 (61.8)	100 (57.8)
≥85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race (n [%])			
White	84 (100.0)	88 (98.9)	172 (99.4)
Asian	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Ethnicity (n [%])			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Not Hispanic or Latino	84 (100.0)	88 (98.9)	172 (99.4)
Weight (kg)			
n	84	89	173
Mean (SD)	79.8 (15.9)	80.5 (14.8)	80.2 (15.3)
Median	79.5	79.9	79.9
Min, max	37, 127	49, 128	37, 128
BMI (kg/m^2)			
n	84	89	173
Mean (SD)	27.5 (5.0)	28.0 (4.6)	27.7 (4.8)
Median	27.5	27.5	27.5
Min, max	14, 51	19, 41	14, 51

Age as documented in the eCRF.
100% base = N = number of subjects in respective treatment group.
Randomized treatment group was used.
SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 12］

2.7.6.1.3.2　慢性流涎の原因疾患

（1）MP

FAS 全体では、慢性流涎の主な原因疾患はパーキンソン病（70.7%）が最も多く、非定型パーキンソニズムは 8.7%、脳卒中後は 17.9%、外傷性脳損傷後は 2.7%であった。ほとんどの被験者が無歯顎ではなかった（73.4%）。慢性流涎の原因に投与群間で大きな差はなかった（表 2.7.6.1-6）。

表 2.7.6.1-6　慢性流涎の原因（MP）（FAS）

	Placebo (N=36)	NT 201 75 U (N=74)	NT 201 100 U (N=74)	Total (N=184)
Diseases causing sialorrhea (n [%])[1]				
Parkinson's disease or atypical parkinsonism [2]	29 (80.6)	59 (79.7)	58 (78.4)	146 (79.3)
Parkinson's disease パーキンソン病	26 (72.2)	51 (68.9)	53 (71.6)	130 (70.7)
Atypical parkinsonism 非定型パーキンソニズム	3 (8.3)	8 (10.8)	5 (6.8)	16 (8.7)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	1 (2.8)	6 (8.1)	3 (4.1)	10 (5.4)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	2 (5.6)	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (2.7)
Stroke 脳卒中	7 (19.4)	14 (18.9)	14 (18.9)	35 (19.0)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	1 (2.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	5 (2.7)
Primary reason for sialorrhea (n [%])				
Parkinson's disease パーキンソン病	26 (72.2)	51 (68.9)	53 (71.6)	130 (70.7)
Atypical parkinsonism 非定型パーキンソニズム	3 (8.3)	8 (10.8)	5 (6.8)	16 (8.7)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	1 (2.8)	6 (8.1)	3 (4.1)	10 (5.4)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	2 (5.6)	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (2.7)
Stroke 脳卒中	6 (16.7)	13 (17.6)	14 (18.9)	33 (17.9)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	1 (2.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	5 (2.7)
Duration since 1st diagnosis of sialorrhea at screening (months)				
N	21	47	49	117
Mean (SD)	37.1 (38.7)	29.6 (28.3)	33.7 (38.4)	32.7 (34.5)
Median	19.8	15.9	16.7	17.4
Min, max	5, 157	5, 119	3, 171	3, 171
Edentulous (n [%])				
Yes	10 (27.8)	20 (27.0)	19 (25.7)	49 (26.6)
Wears dentures/prostheses	8 (22.2)	17 (23.0)	15 (20.3)	40 (21.7)
Wears no dentures/prostheses	2 (5.6)	3 (4.1)	4 (5.4)	9 (4.9)
No	26 (72.2)	54 (73.0)	55 (74.3)	135 (73.4)

1 Multiple entries possible.
2 Please note that the percentages were calculated manually.
100% base = N = number of subjects in respective treatment group.
SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 13］

（2）EP

SES-EP 全体では、慢性流涎の主な原因疾患はパーキンソン病（71.1%）が最も多く、非定型パーキンソニズムは 8.7%、脳卒中後は 17.3%、外傷性脳損傷後は 2.9%であった。ほと

んどの被験者が無歯顎ではなかった（73.4%）。慢性流涎の原因に投与群間で大きな差はなかった（表 2.7.6.1-7）。

表 2.7.6.1-7　慢性流涎の原因（EP）（SES-EP）

	NT 201 75 U (N=84)	NT 201 100 U (N=89)	Total NT 201 (N=173)
Diseases causing sialorrhea (n [%])[1]			
Parkinson's disease or atypical parkinsonism [2]	67 (79.8)	71 (79.8)	138 (79.8)
Parkinson's disease パーキンソン病	57 (67.9)	66 (74.2)	123 (71.1)
Atypical parkinsonism 非定型パーキンソニズム	10 (11.9)	5 (5.6)	15 (8.7)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	6 (7.1)	3 (3.4)	9 (5.2)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	4 (4.8)	1 (1.1)	5 (2.9)
Stroke 脳卒中	16 (19.0)	16 (18.0)	32 (18.5)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	2 (2.4)	3 (3.4)	5 (2.9)
Primary reason for sialorrhea (n [%])			
Parkinson's disease パーキンソン病	57 (67.9)	66 (74.2)	123 (71.1)
Atypical parkinsonism 非定型パーキンソニズム	10 (11.9)	5 (5.6)	15 (8.7)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	6 (7.1)	3 (3.4)	9 (5.2)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	4 (4.8)	1 (1.1)	5 (2.9)
Stroke 脳卒中	15 (17.9)	15 (16.9)	30 (17.3)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	2 (2.4)	3 (3.4)	5 (2.9)
Duration since 1st diagnosis of sialorrhea at screening (months)			
n	51	56	107
Mean (SD)	28.5 (29.0)	33.2 (36.6)	31.0 (33.1)
Median	15.5	17.0	16.2
Min, max	5, 119	3, 171	3, 171
Edentulous (n [%])			
Yes	22 (26.2)	24 (27.0)	46 (26.6)
Wears dentures/prostheses	18 (21.4)	19 (21.3)	37 (21.4)
Wears no dentures/prostheses	4 (4.8)	5 (5.6)	9 (5.2)
No	62 (73.8)	65 (73.0)	127 (73.4)

1 Multiple entries possible.
2 Please note that the percentages were calculated manually.
100% base = N = number of subjects in respective treatment group.
Randomized treatment group was used.
SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 14］

2.7.6.1.3.3　既往歴・合併症

2.7.6.1.3.3.1　既往歴

SES-MP では、既往歴のある被験者の割合は 72.8%（プラセボ群：72.2%、NT 201 75 U 群：67.6%、NT 201 100 U 群：78.4%）であった。よくみられた既往歴（各群 10%以上）は、プラセボ群では脳血管発作（6 名、16.7%）及び深部脳刺激（5 名、13.9%）、NT 201 75 U 群では脳血管発作（13 名、17.6%）及び深部脳刺激（8 名、10.8%）、NT 201 100 U 群では深部脳刺激（18 名、24.3%）及び脳血管発作（8 名、10.8%）であった。既往歴に投与群間で大きな差はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.3.5］。

2.7.6.1.3.3.2　合併症

（1）MP

SES-MP では、すべての被験者が合併症を有していた。慢性流涎の原因疾患となる合併症以外でよくみられた合併症（各群 20%以上）は、プラセボ群では高血圧（19 名、52.8%）、NT 201 75 U 群では高血圧（37 名、50.0%）及び良性前立腺肥大症（16 名、21.6%）、NT 201 100 U 群では高血圧（39 名、52.7%）、便秘（20 名、27.0%）、及び構語障害（15 名、20.3%）であった。

投与群間で差があった合併症は、構語障害（プラセボ群：8.3%、NT 201 75 U 群：14.9%、NT 201 100 U 群：20.3%）、便秘（プラセボ群：11.1%、NT 201 75 U 群：10.8%、NT 201 100 U 群：27.0%）、及び良性前立腺肥大症（プラセボ群：11.1%、NT 201 75 U 群：21.6%、NT 201 100 U 群：13.5%）であった。総じて、合併症に投与群間で顕著な差はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.3.6］。

（2）EP

SES-EP で慢性流涎の原因疾患となる合併症以外でよくみられた合併症（各群 20%以上）は、NT 201 75 U 群では高血圧（42 名、50.0%）、NT 201 100 U 群では高血圧（46 名、51.7%）、便秘（23 名、25.8%）、及び構語障害（18 名、20.2%）であった。便秘は NT 201 100 U 群（25.8%）で NT 201 75 U 群（8.3%）より多くみられたが、合併症プロファイルは投与群間で同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.3.7］。

2.7.6.1.3.4　前治療及び併用療法

2.7.6.1.3.4.1　前治療

SES-MP において、スクリーニング前 4 週間以内（ボツリヌス毒素による治療歴は 1 年以内）に薬物治療歴のある被験者の割合は、プラセボ群で 5.6%、NT 201 75 U 群で 6.8%、NT 201 100 U 群で 10.8%であった。各群 3 名以上で使用した前治療薬［世界保健機関の解剖治療化学分類法（Anatomical Therapeutic Chemical classification system of the World Health Organization：ATC）分類のクラス 2 又は 3］はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.1］。ボツリヌス

毒素（ボツリヌス毒素 A）による治療歴のある被験者は 2 名（NT 201 75 U 群 1 名、NT 201 100 U 群 1 名）で、このうち 1 名は慢性流涎に対する使用であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.3、Section 16.2.1.4.1］。

慢性流涎に関連する薬物療法以外の治療歴のある被験者の割合は、プラセボ群で 2.8%、NT 201 75 U 群で 1.4%、NT 201 100 U 群で 4.1%であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.11］。

2.7.6.1.3.4.2　　併用薬及び併用療法

（1）MP

SES-MP では、ほとんどの被験者が併用薬を使用していた（プラセボ群：100%、NT 201 75 U 群：98.6%、NT 201 100 U 群：100%）。よくみられた併用薬（ATC 分類クラス 2）は抗パーキンソン薬（プラセボ群：77.8%、NT 201 75 U 群：77.0%、NT 201 100 U 群：79.7%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（プラセボ群：44.4%、NT 201 75 U 群：37.8%、NT 201 100 U 群：44.6%）、及び抗血栓薬（プラセボ群：41.7%、NT 201 75 U 群：40.5%、NT 201 100 U 群：37.8%）であった。［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.5］。

薬物療法以外の併用療法を実施していた被験者の割合は、プラセボ群で 22.2%、NT 201 75 U 群で 21.6%、NT 201 100 U 群で 36.5%であった。よくみられた薬物療法以外の併用療法は深部脳刺激（プラセボ群：13.9%、NT 201 75 U 群：10.8%、NT 201 100 U 群：24.3%）及び理学療法（プラセボ群：5.6%、NT 201 75 U 群：6.8%、NT 201 100 U 群：6.8%）であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.12］。

（2）EP

SES-EP では、MP と同様にほとんどの被験者が併用薬を使用していた（NT 201 75 U 群：98.8%、NT 201 100 U 群：98.9%）。よくみられた併用薬は（ATC 分類クラス 2）は抗パーキンソン薬（NT 201 75 U 群：76.2%、NT 201 100 U 群：80.9%）、レニン・アンジオテンシン系作用薬（NT 201 75 U 群：36.9%、NT 201 100 U 群：43.8%）、及び抗血栓薬（NT 201 75 U 群：39.3%、NT 201 100 U 群：38.2%）であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.7］。

薬物療法以外の併用療法を実施していた被験者の割合は、NT 201 75 U 群で 34.5%、NT 201 100 U 群で 33.7%であった。よくみられた薬物療法以外の併用療法は深部脳刺激（NT 201 75 U 群：11.9%、NT 201 100 U 群：23.6%）及び理学療法（NT 201 75 U 群：11.9%、NT 201 100 U 群：6.7%）であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.1.4.14］。

2.7.6.1.3.5　　投与部位の特定方法

投与部位の特定には超音波検査又は解剖学的ランドマークを用いた。

（1）MP

MP では、半数以上の被験者（56.5%）が投与部位の特定に超音波検査を用いた。超音波検査を用いた被験者の割合に投与群間で大きな差はなかった（プラセボ群：50.0%、NT 201 75 U 群：60.8%、NT 201 100 U 群：55.4%）［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 15］。

（2）EP

EP では、いずれの投与サイクルでも半数以上の被験者が投与部位の特定に超音波検査を用いた（サイクル 2：56.4%、サイクル 3：54.6%、サイクル 4：55.4%）［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 16］。

2.7.6.1.4　有効性

2.7.6.1.4.1　MP における有効性主要評価項目

検定の多重性を考慮するために固定順序法を用いた。NT 201 100 U 群がプラセボ群に対して二つの主要評価項目で共に統計的に有意な差を示した場合、NT 201 75 U 群とプラセボ群を検証することとした。

2.7.6.1.4.1.1　uSFR のベースラインからの変化量：投与 4 週後

FAS における、投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-8 に示す。

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）。

NT 201 75 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 75 U 群で−0.06 ± 0.027、プラセボ群で−0.04 ± 0.033 であった。NT 201 75 U 群とプラセボ群の差は−0.02 ± 0.030（95%信頼区間：−0.08、0.04）であり、NT 201 75 U 群でプラセボ群に比べて減少したが、NT 201 75 U 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差を認めなかった（P=0.542）。

表 2.7.6.1-8　uSFR のベースラインからの変化量：投与 4 週後（MP）（FAS、MMRM）

		n	NT 201 100 U	n	NT 201 75 U	n	Placebo
Baseline	Mean (SD)	74	0.40 (0.27)	74	0.42 (0.28)	36	0.38 (0.23)
Week 4	Mean (SD)	73	0.27 (0.18)	73	0.36 (0.25)	36	0.36 (0.19)
Change	Mean (SD)	73	-0.12 (0.21)	73	-0.07 (0.15)	36	-0.03 (0.21)
	LS-Mean (SE)	73	-0.13 (0.026)	73	-0.06 (0.027)	36	-0.04 (0.033)
	(95% CI)		(-0.18; -0.08)		(-0.11; -0.01)		(-0.11; 0.03)
LS-Mean difference versus placebo		73	-0.09 (0.031) (-0.15; -0.03)	73	-0.02 (0.030) (-0.08; 0.04)		-
	p-value		0.004		0.542		-

uSFR is given in g/min.
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and uSFR at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
CI: confidence interval, LS: least square, SD: standard deviation, SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 21]

感度分析：

PPS を対象とした結果は FAS と同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.1.2］。

FAS 及び PPS を対象とした、ベースライン値による欠測値の補完（Baseline observation carried forward approach：BOCF）法及び欠測値を補完しない（Observed cases：OC）解析による共分散分析（Analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いた感度分析の結果は、MMRM 解析の結果と同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.1.1、14.2.1.2］。また、Wilcoxon rank-sum test（BOCF 法、OC 解析）を用いた感度分析の結果は、MMRM 解析の結果と同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.1.27、14.2.1.28］。

2.7.6.1.4.1.2　被験者の評価による GICS：投与 4 週後

被験者又は介護者の評価による GICS では、慢性流涎に対する治療後の機能的変化を 7 段階のリッカート尺度［−3（すごく大幅に悪くなった）、−2（大幅に悪くなった）、−1（少し悪くなった）、0（変わらなかった）、+1（少し良くなった）、+2（大幅に良くなった）、+3（すごく大幅に良くなった）］を用いて評価した。

FAS における、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 を表 2.7.6.1-9 に示す。

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）。

NT 201 75 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 75 U 群で 1.02 ± 0.148、プラセボ群で 0.67 ± 0.186 であった。NT 201 75 U 群とプラセボ群の差は 0.35 ± 0.181（95%信頼区間：−0.01、0.71）であり、NT 201 75 U 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差を認めなかった（P=0.055）。

表 2.7.6.1-9　被験者の評価による GICS：投与 4 週後（MP）（FAS、MMRM）

		n	NT 201 100 U	n	NT 201 75 U	n	Placebo
Week 4	Mean (SD)	73	1.04 (1.03)	73	0.84 (0.78)	36	0.47 (0.84)
	LS-Mean (SE)	74	1.25 (0.144)	74	1.02 (0.148)	36	0.67 (0.186)
	(95% CI)		(0.97; 1.53)		(0.73; 1.31)		(0.30; 1.04)
LS-Mean difference versus placebo		74	0.58 (0.183) (0.22; 0.94)	74	0.35 (0.181) (-0.01; 0.71)		-
	p-value		0.002		0.055		-

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available.
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and DSFS sum score at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
CI: confidence interval, LS: least square, SD: standard deviation, SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 22]

感度分析：

PPS を対象とした結果は FAS と同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.2.2］。FAS 及び PPS を対象とした ANCOVA モデルを用いた感度分析（BOCF 法、OC 解析）の結果は MMRM 解析の結果と同様であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.2.1、14.2.2.2］。

FAS における、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 のカテゴリー集計（OC 解析）を表 2.7.6.1-10 に示す。

被験者の評価による GICS が+3（すごく大幅に良くなった）であった被験者の割合は NT 201 100 U 群で 5.4%、NT 201 75 U 群で 1.4%、プラセボ群で 0.0%、+2（大幅に良くなった）であった被験者の割合は、NT 201 100 U 群で 28.4%、NT 201 75 U 群で 17.6%、プラセボ群で 11.1%、+1（少し良くなった）であった被験者の割合は、NT 201 100 U 群で 37.8%、NT 201 75 U 群で 44.6%、プラセボ群で 33.3%であり、GICS が改善方向の値を示した被験者の割合は NT 201 100 U 群及び NT 201 75 U 群でプラセボ群に比べて高かった。GICS が 0（変わらなかった）であった被験者の割合は、NT 201 100 U 群（20.3%）及び NT 201 75 U 群（33.8%）でプラセボ群（50.0%）に比べて低かった。

表 2.7.6.1-10　被験者の評価による GICS のカテゴリー集計：投与 4 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Week 4						
Missing	0/36	(0.0)	1/74	(1.4)	1/74	(1.4)
-3	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-2	1/36	(2.8)	0/74	(0.0)	1/74	(1.4)
-1	1/36	(2.8)	1/74	(1.4)	4/74	(5.4)
0	18/36	(50.0)	25/74	(33.8)	15/74	(20.3)
+1	12/36	(33.3)	33/74	(44.6)	28/74	(37.8)
+2	4/36	(11.1)	13/74	(17.6)	21/74	(28.4)
+3	0/36	(0.0)	1/74	(1.4)	4/74	(5.4)

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available.
n/N = Number of subjects in respective treatment group and analysis set with respective score at the visit/Number of subjects in the respective treatment group and analysis set.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 23]

2.7.6.1.4.2　MP における有効性副次評価項目

2.7.6.1.4.2.1　uSFR のベースラインからの変化量：投与 8 及び 12 週後

FAS における、投与 8 及び 12 週後の uSFR のベースラインからの変化量を表 2.7.6.1-11 に示す。

投与 8 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−0.02 ± 0.033 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は−0.12 ± 0.030 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<0.001）。

投与 12 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−0.12 ± 0.026、プラセボ群で−0.03 ± 0.033 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は−0.09 ± 0.031 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 2.7.6.1-11　uSFR のベースラインからの変化量：投与 8 及び 12 週後（MP）（FAS、MMRM）

	Change from baseline	Versus Placebo	
	LS-Means (SE), (95% CI)	LS-Mean difference (SE), (95% CI)	p-value
Change from baseline to week 8			
Placebo (n=36)	-0.02 (0.033), (-0.08; 0.05)	-	-
NT 201 75 U (n=73)	-0.08 (0.027), (-0.14; -0.03)	-0.07 (0.029), (-0.13; -0.01)	0.022
NT 201 100 U (n=73)	-0.13 (0.026), (-0.19; -0.08)	-0.12 (0.030), (-0.18; -0.06)	<0.001
Change from baseline to week 12			
Placebo (n=36)	-0.03 (0.033), (-0.09; 0.04)	-	-
NT 201 75 U (n=73)	-0.10 (0.027), (-0.15; -0.05)	-0.07 (0.031), (-0.13; -0.01)	0.019
NT 201 100 U (n=73)	-0.12 (0.026), (-0.17; -0.07)	-0.09 (0.031), (-0.15; -0.03)	0.004

uSFR is given in g/min.
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and uSFR at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
CI: confidence interval, LS: least square, SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 24]

2.7.6.1.4.2.2　被験者の評価による GICS：投与 1、2、8、及び 12 週後

FAS における、投与 1、2、8、及び 12 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS を表 2.7.6.1-12 に示す。

投与 1、2、8、及び 12 週後の GICS の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、投与 1 週後は NT 201 100 U 群で 0.96 ± 0.133、プラセボ群で 0.67 ± 0.170、投与 2 週後は NT 201 100 U 群で 1.11 ± 0.139、プラセボ群で 0.83 ± 0.178、投与 8 週後は NT 201 100 U 群で 1.30 ± 0.148、プラセボ群で 0.47 ± 0.192、投与 12 週後は NT 201 100 U 群で 1.21 ± 0.152、プラセボ群で 0.56 ± 0.197 であり、いずれの検査時点でも改善方向の値を示し、投与 8 及び 12 週後では、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも P<0.05）。

表 2.7.6.1-12　被験者の評価による GICS：投与 1、2、8、及び 12 週後（MP）（FAS、MMRM）

		Versus Placebo	
	LS-Means (SE), (95% CI)	LS-Mean difference (SE), (95% CI)	p-value
Week 1			
Placebo (n=36)	0.67 (0.170), (0.34; 1.00)		-
NT 201 75 U (n=74)	0.73 (0.138), (0.46; 1.00)	0.06 (0.156), (-0.25; 0.37)	0.689
NT 201 100 U (n=74)	0.96 (0.133), (0.70; 1.23)	0.29 (0.158), (-0.02; 0.60)	0.065
Week 2			
Placebo (n=36)	0.83 (0.178), (0.47; 1.18)		-
NT 201 75 U (n=74)	0.91 (0.143), (0.63; 1.19)	0.08 (0.170), (-0.25; 0.42)	0.626
NT 201 100 U (n=74)	1.11 (0.139), (0.84; 1.38)	0.29 (0.171), (-0.05; 0.62)	0.096
Week 8			
Placebo (n=36)	0.47 (0.192), (0.09; 0.84)		
NT 201 75 U (n=74)	1.07 (0.151), (0.77; 1.37)	0.61 (0.190), (0.23; 0.98)	0.002
NT 201 100 U (n=74)	1.30 (0.148), (1.01; 1.59)	0.84 (0.192), (0.46; 1.21)	<0.001
Week 12			
Placebo (n=36)	0.56 (0.197), (0.17; 0.95)		
NT 201 75 U (n=74)	0.98 (0.156), (0.68; 1.29)	0.42 (0.200), (0.03; 0.82)	0.035
NT 201 100 U (n=74)	1.21 (0.152), (0.91; 1.51)	0.65 (0.201), (0.25; 1.04)	0.001

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and DSFS sum score at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
CI: confidence interval, LS: least square, SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 25]

FAS における、投与 1、2、8、及び 12 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS のカテゴリー集計（OC 解析）を表 2.7.6.1-13 に示す。

GICS が+2（大幅に良くなった）であった被験者の割合は、投与 1 週後は NT 201 100 U 群で 20.3%、プラセボ群で 11.1%、投与 2 週後は NT 201 100 U 群で 24.3%、プラセボ群で 11.1%、投与 8 週後は NT 201 100 U 群で 31.1%、プラセボ群で 8.3%、投与 12 週後は NT 201 100 U 群で 31.1%、プラセボ群で 11.1%であり、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高かった。

GICS が+1（少し良くなった）であった被験者の割合は、投与 1 週後は NT 201 100 U 群で 39.2%、プラセボ群で 25.0%、投与 2 週後は NT 201 100 U 群で 40.5%、プラセボ群で 33.3%、投与 8 週後は NT 201 100 U 群で 39.2%、プラセボ群で 19.4%、投与 12 週後は NT 201 100 U 群で 33.8%、プラセボ群で 27.8%であり、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高かった。

GICS が 0（変わらなかった）であった被験者の割合は、投与 1 週後は NT 201 100 U 群で 36.5%、プラセボ群で 63.9%、投与 2 週後は NT 201 100 U 群で 31.1%、プラセボ群で 47.2%、投与 8 週後は NT 201 100 U 群で 18.9%、プラセボ群で 61.1%、投与 12 週後は NT 201 100 U 群で 20.3%、プラセボ群で 50.0%であり、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低かった。

表 2.7.6.1-13　被験者の評価による GICS のカテゴリー集計：投与 1、2、8、及び 12 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Week 1						
Missing	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-3	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-2	0/36	(0.0)	1/74	(1.4)	0/74	(0.0)
-1	0/36	(0.0)	1/74	(1.4)	3/74	(4.1)
0	23/36	(63.9)	34/74	(45.9)	27/74	(36.5)
+1	9/36	(25.0)	34/74	(45.9)	29/74	(39.2)
+2	4/36	(11.1)	3/74	(4.1)	15/74	(20.3)
+3	0/36	(0.0)	1/74	(1.4)	0/74	(0.0)
Week 2						
Missing	1/36	(2.8)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-3	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-2	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-1	1/36	(2.8)	4/74	(5.4)	2/74	(2.7)
0	17/36	(47.2)	24/74	(32.4)	23/74	(31.1)
+1	12/36	(33.3)	36/74	(48.6)	30/74	(40.5)
+2	4/36	(11.1)	9/74	(12.2)	18/74	(24.3)
+3	1/36	(2.8)	1/74	(1.4)	1/74	(1.4)
Week 8						
Missing	1/36	(2.8)	2/74	(2.7)	2/74	(2.7)
-3	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-2	1/36	(2.8)	1/74	(1.4)	0/74	(0.0)
-1	2/36	(5.6)	3/74	(4.1)	3/74	(4.1)
0	22/36	(61.1)	19/74	(25.7)	14/74	(18.9)
+1	7/36	(19.4)	32/74	(43.2)	29/74	(39.2)
+2	3/36	(8.3)	14/74	(18.9)	23/74	(31.1)
+3	0/36	(0.0)	3/74	(4.1)	3/74	(4.1)
Week 12						
Missing	0/36	(0.0)	4/74	(5.4)	2/74	(2.7)
-3	0/36	(0.0)	0/74	(0.0)	0/74	(0.0)
-2	1/36	(2.8)	1/74	(1.4)	2/74	(2.7)
-1	3/36	(8.3)	2/74	(2.7)	4/74	(5.4)
0	18/36	(50.0)	26/74	(35.1)	15/74	(20.3)
+1	10/36	(27.8)	24/74	(32.4)	25/74	(33.8)
+2	4/36	(11.1)	16/74	(21.6)	23/74	(31.1)
+3	0/36	(0.0)	1/74	(1.4)	3/74	(4.1)

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available.
n/N = Number of subjects in respective treatment group and analysis set with respective score at the visit/Number of subjects in the respective treatment group and analysis set.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 26]

2.7.6.1.4.3　その他の有効性評価項目

2.7.6.1.4.3.1　MP

（1）被験者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合

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、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高かった。投与 4 及び 8 週後では、NT 201 100 U 群はいずれも 70%以上（4 週後：72.6%、8 週後：76.4%）で、プラセボ群ではいずれも 50%未満（4 週後：44.4%、8 週後：28.6%）であった（表 2.7.6.1-14）。

表 2.7.6.1-14　被験者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合（MP）（FAS、OC）

	Placebo		NT 201 75 U			NT 201 100 U		
	n/N	Percentage of responders (%)	n/N	Percentage of responders (%)	p-value*	n/N	Percentage of responders (%)	p-value*
Week 1 (TC)	13/36	(36.1)	38/74	(51.4)	0.157	44/74	(59.5)	0.026
Week 2 (TC)	17/35	(48.6)	46/74	(62.2)	0.215	49/74	(66.2)	0.095
Week 4	16/36	(44.4)	47/73	(64.4)	0.064	53/73	(72.6)	0.006
Week 8	10/35	(28.6)	49/72	(68.1)	<0.001	55/72	(76.4)	<0.001
Week 12	14/36	(38.9)	41/70	(58.6)	0.066	51/72	(70.8)	0.002
Week 16	14/35	(40.0)	28/68	(41.2)	1.000	43/72	(59.7)	0.065

* Fisher's exact test.
Responder: GICS entry of at least +1 (minimally improved function).
Carer's GICS entry is used if subject's GICS is not available.
For worst case imputation a subject with missing values is considered as non-responder.
n/N = Number of subjects showing response at the visit/Number of subjects treated in respective treatment group, analysis set and missing value handling set.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 27]

（2）DSFS

ベースラインの DSFS の合計スコアの平均値 ± 標準偏差は、NT 201 100 U 群で 6.78 ± 0.90、プラセボ群で 6.97 ± 1.06 であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.4.2］。

投与 4、8、及び 12 週後の 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、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きく、統計学的に有意な改善を認めた（いずれも P<0.05）。投与 16 週後の 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、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きかったが、統計学的に有意な差を認めなかった（P=0.116）（表 2.7.6.1-15）。

表 2.7.6.1-15　DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量：投与 4、8、12、及び 16 週後（MP）（FAS、MMRM）

	Change from baseline	Versus Placebo	
	LS-Means (SE), (95% CI)	LS-Mean difference (SE), (95% CI)	p-value
Change from baseline to week 4			
Placebo (n=36)	-0.50 (0.296), (-1.08; 0.09)		
NT 201 75 U (n=73)	-1.37 (0.240), (-1.85; -0.90)	-0.88 (0.275), (-1.42; -0.33)	0.002
NT 201 100 U (n=73)	-1.66 (0.234), (-2.12; -1.20)	-1.17 (0.278), (-1.71; -0.62)	<0.001
Change from baseline to week 8			
Placebo (n=36)	-0.68 (0.305), (-1.28; -0.08)		
NT 201 75 U (n=73)	-1.60 (0.244), (-2.08; -1.12)	-0.93 (0.289), (-1.50; -0.36)	0.002
NT 201 100 U (n=73)	-1.97 (0.239), (-2.44; -1.49)	-1.29 (0.291), (-1.86; -0.71)	<0.001
Change from baseline to week 12			
Placebo (n=36)	-1.00 (0.301), (-1.59; -0.40)		
NT 201 75 U (n=73)	-1.77 (0.244), (-2.25; -1.28)	-0.77 (0.284), (-1.33; -0.21)	0.008
NT 201 100 U (n=73)	-1.62 (0.237), (-2.09; -1.16)	-0.63 (0.286), (-1.19; -0.06)	0.030
Change from baseline to week 16			
Placebo (n=36)	-0.75 (0.294), (-1.33; -0.17)		
NT 201 75 U (n=73)	-1.08 (0.240), (-1.56; -0.61)	-0.33 (0.273), (-0.87; 0.21)	0.223
NT 201 100 U (n=73)	-1.18 (0.232), (-1.64; -0.73)	-0.43 (0.275), (-0.98; 0.11)	0.116

DSFS sum score ranges from 2 (best) to 9 (worst).
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and DSFS sum score at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
n = number of subjects who were used in the corresponding analysis and who were included in the respective treatment group and analysis set
CI: confidence interval, LS: least square, SE: standard error.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 28］

ベースラインの DSFS のサブスコアの平均値 ± 標準偏差は、重症度スコアが NT 201 100 U 群で 3.69 ± 0.78、プラセボ群で 3.72 ± 0.85 で、頻度スコアが NT 201 100 U 群で 3.09 ± 0.44、プラセボ群で 3.25 ± 0.44 であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.4.2］。

いずれの群でも、投与 4、8、12、及び 16 週後の DSFS のサブスコアはベースラインと比べて減少（改善）し、ベースラインからの変化量は NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて大きかった（表 2.7.6.1-16）。

表 2.7.6.1-16　DSFS のサブスコアのベースラインからの変化量：投与 4、8、12、及び 16 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Severity						
Week 4	36	-0.31 (0.75)	73	-0.79 (0.91)	73	-0.86 (1.05)
Week 8	35	-0.37 (0.77)	72	-0.85 (0.96)	72	-1.06 (1.03)
Week 12	36	-0.64 (0.87)	70	-0.96 (0.98)	72	-0.92 (1.00)
Week 16	35	-0.40 (0.91)	68	-0.60 (0.88)	72	-0.67 (0.95)
Frequency						
Week 4	36	-0.22 (0.64)	73	-0.58 (0.66)	73	-0.71 (0.70)
Week 8	35	-0.34 (0.59)	72	-0.75 (0.69)	72	-0.83 (0.73)
Week 12	36	-0.39 (0.69)	70	-0.80 (0.71)	72	-0.63 (0.72)
Week 16	35	-0.37 (0.55)	68	-0.47 (0.70)	72	-0.43 (0.69)

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).
Frequency: 1 = Never, 2 = Occasionally (not every day), 3 = Frequently (part of every day), 4 = Constantly.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 29]

（3）uSFR のベースラインからの変化量：投与 16 週後

投与 16 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−0.11 ± 0.027、プラセボ群で−0.01 ± 0.035 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は−0.10 ± 0.033 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 2.7.6.1-17）。

表 2.7.6.1-17　uSFR のベースラインからの変化量：投与 16 週後（MP）（FAS、MMRM）

	Change from baseline	Versus Placebo	
	LS-Means (SE), (95% CI)	LS-Mean difference (SE), (95% CI)	p-value
Placebo (n=36)	-0.01 (0.035), (-0.08; 0.06)		
NT 201 75 U (n=73)	-0.06 (0.028), (-0.11; 0.00)	-0.04 (0.033), (-0.11; 0.02)	0.180
NT 201 100 U (n=73)	-0.11 (0.027), (-0.17; -0.06)	-0.10 (0.033), (-0.17; -0.04)	0.002

uSFR is given in g/min.
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and uSFR at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
CI: confidence interval, LS: least square, SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 30]

（4）被験者の評価による GICS

投与 16 週後の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、NT 201 100 U 群で 0.93 ± 0.152、プラセボ群で 0.41 ± 0.199 であった。NT 201 100 U 群とプラセボ群の差は 0.52 ± 0.203 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=0.011）（表 2.7.6.1-18）。

表 2.7.6.1-18　被験者の評価による GICS：投与 16 週後（MP）（FAS、MMRM）

		Versus Placebo	
	LS-Means (SE), (95% CI)	LS-Mean difference (SE) (95% CI)	p-value
Placebo (n=36)	0.41 (0.199), (0.02; 0.80)		
NT 201 75 U (n=74)	0.54 (0.158), (0.23; 0.85)	0.13 (0.203), (-0.27; 0.53)	0.531
NT 201 100 U (n=74)	0.93 (0.152), (0.63; 1.23)	0.52 (0.203), (0.12; 0.92)	0.011

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available.
LS-Means are from model with treatment, country, gender, use of ultrasound and etiology included as (fixed) factors and DSFS sum score at baseline included as covariate. For MMRM visit*treatment is interaction term and visit is repeated factor.
CI: confidence interval, LS: least square, SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 31]

（5）介護者の評価による GICS

介護者の評価による GICS の平均値は、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高く、その差は投与 4 週後から 12 週後で顕著であった（表 2.7.6.1-19）。

表 2.7.6.1-19　介護者の評価による GICS：投与 1、2、4、8、12、及び 16 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Week 1 (TC)	30	0.57 (0.82)	61	0.66 (0.73)	59	0.69 (0.93)
Week 2 (TC)	30	0.67 (0.84)	62	0.87 (0.76)	59	0.90 (0.90)
Week 4	29	0.48 (0.83)	61	0.95 (0.85)	58	1.14 (0.98)
Week 8	28	0.32 (0.86)	57	0.88 (1.04)	59	1.20 (0.87)
Week 12	27	0.30 (0.87)	52	0.71 (0.94)	60	1.05 (1.02)
Week 16	27	0.41 (0.97)	51	0.47 (0.92)	57	0.95 (0.99)

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 32]

（6）mROMP speech symptoms（発話機能）

ベースラインの mROMP speech symptoms スコアの平均値 ± 標準偏差は、NT 201 100 U 群で 17.20 ± 6.37、プラセボ群で 19.08 ± 7.15 であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.5.1］。

いずれの群でも、投与 4、8、12、及び 16 週後の mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量は小さかったが、わずかに改善した（表 2.7.6.1-20）。

表 2.7.6.1-20　mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量：投与 4、8、12、及び 16 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from study baseline						
Week 4	36	-0.56 (2.57)	73	-0.48 (4.13)	72	-0.11 (2.65)
Week 8	35	-0.43 (3.62)	71	-0.30 (3.49)	72	-0.50 (2.73)
Week 12	35	-0.34 (2.92)	70	-0.47 (3.86)	72	-0.75 (2.96)
Week 16	35	-0.63 (3.41)	68	-0.34 (3.63)	72	-0.29 (3.20)

Score ranges from 8 (best) to 40 (worst).
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 33]

（7）mROMP drooling（流涎症状）

ベースラインの mROMP drooling スコアの平均値 ± 標準偏差は、NT 201 100 U 群で 24.76 ± 5.68、プラセボ群で 24.67 ± 6.08 であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.5.3］。

投与 4、8、12、及び 16 週後の 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 群で改善を認めた（表 2.7.6.1-21）。

表 2.7.6.1-21　mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量：投与 4、8、12、及び 16 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from study baseline						
Week 4	36	-1.00 (4.71)	72	-4.63 (5.26)	73	-5.66 (6.16)
Week 8	35	-1.26 (4.91)	72	-6.29 (6.52)	72	-6.58 (5.90)
Week 12	35	-1.77 (4.54)	70	-6.77 (6.05)	72	-6.40 (5.20)
Week 16	35	-1.46 (5.03)	68	-4.44 (5.56)	70	-4.61 (5.40)

Score ranges from 9 (best) to 45 (worst).
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 34]

（8）EQ-5D-3L

ベースラインの EQ-5D-3L の視覚的アナログ尺度（Visual analogue scale：VAS）スコア［0（最も悪い状態）～100（最も良い状態）］の平均値 ± 標準偏差は、NT 201 100 U 群で 58.62 ± 17.08、プラセボ群で 59.31 ± 18.00 であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.2.6.21］。

いずれの群でも、投与 4、8、12、及び 16 週後の VAS スコアにベースラインからの明らかな変化はなかった（表 2.7.6.1-22）。

表 2.7.6.1-22　VAS スコアのベースラインからの変化量：投与 4、8、12、及び 16 週後（MP）（FAS、OC）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from study baseline						
Week 4	35	-2.20 (12.82)	73	1.62 (17.61)	73	1.58 (13.29)
Week 8	34	2.03 (15.82)	72	1.29 (15.04)	72	2.72 (14.01)
Week 12	35	-4.03 (17.89)	69	-0.09 (14.96)	72	3.65 (15.74)
Week 16	34	0.44 (19.12)	68	0.74 (15.19)	72	1.26 (16.70)

VAS ranges from 0 (= worst imaginable health state) to 100 (= best imaginable health state).
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 35]

（9）投与間隔

MP の投与間隔の平均値 ± 標準偏差は、NT 201 100 U 群で 114.9 ± 8.6 日（約 16.4 週）、プラセボ群で 115.4 ± 7.6 日（約 16.5 週）であった（表 2.7.6.1-23）。

表 2.7.6.1-23　投与間隔（日数）（MP）（FAS、OC）

Treatment group	n obs	Mean (SD)	Median	Min, Max
Placebo (N=32)	32	115.4 (7.6)	113.0	98, 134
NT 201 75 U (N=68)	68	115.3 (6.7)	113.5	101, 129
NT 201 100 U (N=72)	72	114.9 (8.6)	115.0	98, 134

Only subjects with cycle 2 baseline visit included (cycle 2 baseline visit - study baseline visit).
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 36]

（10）部分集団解析

uSFR のベースラインからの変化量、被験者の評価による GICS、及び DSFS について、慢性流涎の原因疾患別（パーキンソン病又は非定型パーキンソニズム、脳卒中後、外傷性脳損傷後）、1 回目投与時の投与部位の特定方法別（超音波検査、解剖学的ランドマーク）、国別（ドイツ、ポーランド）、及び性別（男性、女性）の部分集団解析を実施した。

なお、慢性流涎の原因疾患別については、外傷性脳損傷後の被験者数が少ないため信頼できる結論は出せない。

1）uSFR のベースラインからの変化量

MP 全体の uSFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（MMRM 解析）について、いずれの部分集団でも明らかな違いはなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 Table 37］。

2）被験者の評価による GICS

MP 全体の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値（MMRM 解析）について、いずれの部分集団でも明らかな違いはなかった

［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 39］。

3）DSFS

MP 全体の 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、慢性流涎の原因疾患別では、脳卒中後の被験者でパーキンソン病又は非定型パーキンソニズムの被験者に比べてわずかに大きかった。投与部位の特定方法別では、超音波検査を使用した被験者で解剖学的ランドマークを使用した被験者に比べて大きかった。また、国別ではポーランドでドイツに比べてわずかに大きく、性別では女性で男性に比べてわずかに大きかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 41］。

2.7.6.1.4.3.2　EP

（1）uSFR の変化量

SES-EP における、EP の各投与サイクルの投与前の uSFR を表 2.7.6.1-24 に示す。

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの投与前の uSFR の平均値は、サイクル 2 で最も高く、サイクル 4 で最も低かった。

表 2.7.6.1-24　各投与サイクルの投与前の uSFR（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Cycle 2 Baseline	83	0.38 (0.25)	89	0.30 (0.18)
Cycle 3 Baseline	79	0.31 (0.22)	84	0.24 (0.17)
Cycle 4 Baseline	79	0.28 (0.24)	78	0.23 (0.16)

uSFR is given in g/min.
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 43］

各検査時点の uSFR のベースラインからの変化量及び各投与サイクルの投与前からの変化量を表 2.7.6.1-25 に示す。

NT 201 100 U 群の各検査時点の uSFR は、ベースライン及び各投与サイクルの投与前と比べて減少した。

表 2.7.6.1-25　uSFR のベースラインからの変化量及び各投与サイクルの投与前からの変化量（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from Study Baseline to				
Cycle 2 Baseline	83	-0.06 (0.19)	89	-0.08 (0.21)
Cycle 2 Week 4	83	-0.16 (0.19)	88	-0.14 (0.27)
Cycle 2 Week 16	79	-0.13 (0.22)	85	-0.14 (0.24)
Cycle 3 Baseline	79	-0.13 (0.22)	84	-0.14 (0.24)
Cycle 3 Week 4	78	-0.19 (0.22)	84	-0.17 (0.25)
Cycle 3 Week 16	79	-0.16 (0.20)	81	-0.17 (0.23)
Cycle 4 Baseline	79	-0.16 (0.20)	78	-0.15 (0.21)
Cycle 4 Week 4	78	-0.21 (0.20)	77	-0.20 (0.22)
Cycle 4 Week 16	76	-0.18 (0.23)	74	-0.16 (0.22)
End of study	78	-0.18 (0.23)	80	-0.16 (0.22)
Change from Cycle 2 Baseline to				
Cycle 2 Week 4	83	-0.10 (0.16)	88	-0.06 (0.19)
Cycle 2 Week 16	79	-0.08 (0.19)	85	-0.06 (0.14)
Change from Cycle 3 Baseline to				
Cycle 3 Week 4	78	-0.07 (0.18)	84	-0.03 (0.13)
Cycle 3 Week 16	79	-0.03 (0.18)	81	-0.02 (0.14)
Change from Cycle 4 Baseline to				
Cycle 4 Week 4	78	-0.06 (0.14)	77	-0.05 (0.12)
Cycle 4 Week 16	76	-0.03 (0.13)	74	-0.01 (0.13)

uSFR is given in g/min.
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 44］

（2）被験者の評価による GICS

いずれの検査時点でも、NT 201 100 U 群の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は改善方向の値を示した（表 2.7.6.1-26）。

表 2.7.6.1-26　被験者の評価による GICS（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Cycle 2 Week 1 (TC)	83	0.96 (0.86)	89	0.98 (1.02)
Cycle 2 Week 2 (TC)	83	1.19 (0.88)	88	1.28 (0.88)
Cycle 2 Week 4	83	1.36 (0.98)	88	1.18 (1.16)
Cycle 2 Week 8 (TC)	83	1.23 (0.86)	88	1.27 (1.01)
Cycle 2 Week 16	79	0.85 (1.20)	85	0.62 (1.41)
Cycle 3 Week 4	78	1.45 (1.24)	84	1.13 (1.34)
Cycle 3 Week 8 (TC)	77	1.31 (1.03)	84	1.23 (1.21)
Cycle 3 Week 16	79	1.05 (1.13)	81	0.86 (1.36)
Cycle 4 Week 4	78	1.35 (1.18)	77	1.40 (1.14)
Cycle 4 Week 8 (TC)	77	1.51 (1.05)	77	1.40 (1.10)
Cycle 4 Week 16	76	1.32 (1.15)	74	1.36 (1.14)
End of study	78	1.32 (1.13)	80	1.31 (1.20)

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available.
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 45］

（3）被験者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合

NT 201 100 U 群の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は 58.4%～80.9%であった。いずれの投与サイクルでも GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は投与 4 及び 8 週後でより高く、その後わずかに減少した（表 2.7.6.1-27）。

表 2.7.6.1-27　被験者の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n/N	Percentage of responders	n/N	Percentage of responders
Cycle 2 Week 1 (TC)	63/83	(75.9)	62/89	(69.7)
Cycle 2 Week 2 (TC)	66/83	(79.5)	71/89	(79.8)
Cycle 2 Week 4	69/83	(83.1)	72/89	(80.9)
Cycle 2 Week 8 (TC)	65/83	(78.3)	69/89	(77.5)
Cycle 2 Week 16	52/83	(62.7)	52/89	(58.4)
Cycle 3 Week 4	65/79	(82.3)	61/84	(72.6)
Cycle 3 Week 8 (TC)	64/79	(81.0)	61/84	(72.6)
Cycle 3 Week 16	58/79	(73.4)	51/84	(60.7)
Cycle 4 Week 4	63/79	(79.7)	60/78	(76.9)
Cycle 4 Week 8 (TC)	62/79	(78.5)	60/78	(76.9)
Cycle 4 Week 16	60/79	(75.9)	55/78	(70.5)
End of study	62/84	(73.8)	58/89	(65.2)

Responder: GICS entry of at least +1 (Minimally improved function).
n/N = Number of subjects treated in respective cycle and assigned to respective treatment group and with the response or non-response in the subgroup at the visit/Number of subjects treated in respective cycle and assigned to respective treatment group.
Carer's GICS entry was used if subject's GICS was not available.
Randomized treatment group was used.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 46］

（4）介護者の評価による GICS

いずれの検査時点でも、NT 201 100 U 群の介護者の評価による GICS は改善方向の値を示した（表 2.7.6.1-28）。

表 2.7.6.1-28　介護者の評価による GICS（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Cycle 2 Week 1 (TC)	65	0.91 (0.91)	69	1.07 (1.02)
Cycle 2 Week 2 (TC)	64	1.19 (0.92)	69	1.36 (1.01)
Cycle 2 Week 4	65	1.43 (0.93)	67	1.22 (1.28)
Cycle 2 Week 8 (TC)	64	1.27 (0.82)	69	1.33 (1.02)
Cycle 2 Week 16	61	0.87 (1.13)	65	0.65 (1.35)
Cycle 3 Week 4	57	1.49 (1.17)	65	1.28 (1.22)
Cycle 3 Week 8 (TC)	60	1.42 (1.01)	67	1.27 (1.29)
Cycle 3 Week 16	59	1.03 (1.13)	63	0.79 (1.43)
Cycle 4 Week 4	58	1.36 (1.28)	59	1.42 (1.12)
Cycle 4 Week 8 (TC)	59	1.54 (1.09)	61	1.44 (1.04)
Cycle 4 Week 16	53	1.21 (1.25)	56	1.38 (1.09)
End of study	54	1.20 (1.23)	60	1.38 (1.09)

GICS: -3 = Very much worse function, -2 = Much worse function, -1 = Minimally worse function, 0 = No change in function, 1 = Minimally improved function, 2 = Much improved function, 3 = Very much improved function.
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 47］

（5）DSFS

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの投与 4 週後の 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）は、ベースラインと比べて減少（改善）した。EP の投与サイクルを通して、スコアの減少幅は増加した（表 2.7.6.1-29）。

表 2.7.6.1-29　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（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Sum score				
Change from study baseline to				
Cycle 2 Week 4	83	-2.54 (1.59)	88	-2.34 (1.55)
Cycle 3 Week 4	78	-3.00 (1.48)	84	-2.64 (1.56)
Cycle 4 Week 4	78	-3.09 (1.48)	77	-3.04 (1.71)
Severity				
Change from study baseline to				
Cycle 2 Week 4	83	-1.40 (1.07)	88	-1.28 (1.05)
Cycle 3 Week 4	78	-1.60 (0.93)	84	-1.50 (1.12)
Cycle 4 Week 4	78	-1.67 (0.92)	77	-1.70 (1.08)
Frequency				
Change from study baseline to				
Cycle 2 Week 4	83	-1.14 (0.70)	88	-1.06 (0.75)
Cycle 3 Week 4	78	-1.40 (0.73)	84	-1.14 (0.70)
Cycle 4 Week 4	78	-1.42 (0.71)	77	-1.34 (0.87)

DSFS sum score ranges from 2 (best) to 9 (worst).
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).
Frequency: 1 = Never, 2 = Occasionally (not every day), 3 = Frequently (part of every day), 4 = Constantly
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 48］

（6）mROMP speech symptoms（発話機能）

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの投与 4 週後の mROMP speech symptoms スコアは、EP の投与サイクルを通してほとんど変わらなかった（表 2.7.6.1-30）。

表 2.7.6.1-30　mROMP speech symptoms スコアのベースラインからの変化量（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from study baseline to				
Cycle 2 Week 4	83	-0.93 (4.20)	88	-0.68 (3.70)
Cycle 3 Week 4	78	-1.47 (4.68)	84	0.00 (3.93)
Cycle 4 Week 4	78	-0.94 (4.47)	77	-0.39 (4.47)

Score ranges from 8 (best) to 40 (worst).
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 49］

（7）mROMP drooling（流涎症状）

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの投与 4 週後の mROMP drooling スコアはベースラインと比べて減少（改善）した（表 2.7.6.1-31）。

表 2.7.6.1-31　mROMP drooling スコアのベースラインからの変化量（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from study baseline to				
Cycle 2 Week 4	83	-9.07 (6.94)	88	-8.43 (6.48)
Cycle 3 Week 4	78	-9.95 (7.09)	84	-9.07 (7.70)
Cycle 4 Week 4	78	-10.13 (7.15)	77	-10.38 (7.56)

Score ranges from 9 (best) to 45 (worst).
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 50]

（8）EQ-5D-3L

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの投与 4 週後の EQ-5D-3L の VAS スコアはベースラインと比べてわずかに増加（改善）した（表 2.7.6.1-32）。

表 2.7.6.1-32　VAS スコアのベースラインからの変化量（EP）（SES-EP、OC）

	NT 201 75 U		NT 201 100 U	
	n obs	Mean (SD)	n obs	Mean (SD)
Change from study baseline to				
Cycle 2 Week 4	82	3.07 (15.77)	88	4.49 (18.33)
Cycle 3 Week 4	77	4.27 (16.11)	84	0.88 (19.36)
Cycle 4 Week 4	77	4.78 (17.53)	77	3.61 (16.69)

VAS ranges from 0 (= worst imaginable health state) to 100 (= best imaginable health state).
Randomized treatment group was used.
n obs: number of observed values, SD: standard deviation.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 51]

（9）投与間隔

NT 201 100 U 群の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は、サイクル 2 で 113.8 ± 7.8 日（約 16.3 週）で、サイクル 3 で 112.8 ± 7.7 日（約 16.1 週）であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 52］。

（10）部分集団解析

uSFR のベースラインからの変化量、被験者の評価による GICS、及び DSFS について、各投与時の投与部位の特定方法別（超音波検査、解剖学的ランドマーク）の部分集団解析を実施した。

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの各検査時点の uSFR のベースラインからの変化量について、投与部位の特定方法による明らかな違いはなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 End-of-text table 14.2.1.26］。

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの各検査時点における被験者の評価による GICS の平均値は、超音波検査を使用した被験者で解剖学的ランドマークを使用した被験者に比べてわずかに高い時点が多かったが、明らかな傾向はなかった[5.3.5.1-1 海外 3090 試験 End-of-text table 14.2.2.14]。

NT 201 100 U 群の各投与サイクルの投与 4 週後の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量について、投与部位の特定方法による明らかな違いはなかった [5.3.5.1-1 海外 3090 試験 Table 55]。

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 治験薬の曝露状況

2.7.6.1.5.1.1 MP

MP では、すべての被験者に割り付けられた投与群の治験薬（NT 201 75 U、NT 201 100 U、又はプラセボ）を投与した［5.3.5.1-1 海外 3090 試験 End-of-text table 14.3.1.1］。

投与間隔の平均値 ± 標準偏差は、プラセボ群で 16.56 ± 1.19 週間、NT 201 75 U 群で 16.13 ± 3.11 週間、NT 201 100 U 群で 16.13 ± 2.20 週間であった［5.3.5.1-1 海外 3090 試験 End-of-text table 14.3.1.4］。投与間隔はほとんどの被験者で 14 週間以上 18 週間以下（プラセボ群：91.7%、NT 201 75 U 群：89.2%、NT 201 100 U 群：93.2%）であった［5.3.5.1-1 海外 3090 試験 Table 56］。

2.7.6.1.5.1.2 EP

EP では、ほとんどの被験者（97%超）に割り付けられた投与群（NT 201 75 U 群又は NT 201 100 U 群）の用量（75 U 又は 100 U）を投与した［5.3.5.1-1 海外 3090 試験 End-of-text table 14.3.1.2］。

5 名が有害事象により減量した。

- NT 201 75 U 群の 1 名は、有害事象「口内乾燥」により、3 回目及び 4 回目投与は 56.25 U に減量した。
- NT 201 100 U 群の 1 名は、有害事象「咳嗽」により、4 回目投与は 75 U に減量した。
- NT 201 100 U 群の 1 名は、有害事象「口内乾燥」により、3 回目投与は 75 U に減量した。
- NT 201 100 U 群の 1 名は、有害事象「耳下腺腫大」により、4 回目投与は 75 U に減量した。
- NT 201 100 U 群の 1 名は、有害事象「口内乾燥」により、2 回目投与は 75 U に減量した。

予定通りの投与ではなかった被験者（NT 201 75 U 群の 1 名）及び 4 回目投与で誤った用量を投与した被験者（NT 201 75 U 群の 1 名）は EP 全体の解析から除外した［5.3.5.1-1 海外 3090 試験 Table 57］。

投与間隔の平均値は、いずれの投与サイクルでも約 16 週間であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 Table 58］。各投与サイクルの投与間隔は、ほとんどの被験者で 14 週間以上 18 週間以下であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 59］。

2.7.6.1.5.2　有害事象の要約

MP では、治験薬の初回投与から EP の 1 回目投与開始前まで、EP 前に中止した被験者の場合は初回投与の 16 週後又は最終来院時のいずれか遅い日までに発現又は悪化した有害事象を解析した。EP では、EP の 1 回目投与後から最終投与の 16 週後又は最終来院時のいずれか遅い日までに発現又は悪化した有害事象を解析した。なお、表中では TEAE（Treatment-emergent adverse event）としている。

特に注目すべき有害事象は「遠隔筋への影響」とした。「遠隔筋への影響」に関連する有害事象の定義は［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 3］を参照のこと。また、高度（重症度）、重篤、又は不可逆的と考えられる「口内乾燥」も特に注目すべき有害事象とした。

（1）MP

MP の有害事象の要約を表 2.7.6.1-33 に示す。

有害事象の発現割合（プラセボ群：41.7%、NT 201 75 U 群：43.2%、NT 201 100 U 群：45.9%）及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（以下、副作用）の発現割合（プラセボ群：8.3%、NT 201 75 U 群：9.5%、NT 201 100 U 群：8.1%）は投与群間で同様であった。特に注目すべき有害事象の発現割合は NT 201 75 U 群で 6.8%、NT 201 100 U 群で 6.8%であったが、プラセボ群では発現はなかった。

死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象の発現割合はNT 201 100 U群（12.2%）で、プラセボ群（8.3%）及び NT 201 75 U 群（8.1%）に比べて高かった。なお、重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験中止に至った有害事象は 2 名（NT 201 75 U 群：1 名、NT 201 100 U 群：1 名）に発現した。

表 2.7.6.1-33　有害事象の要約（MP）（SES-MP）

	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)		Total NT 201 (N=148)	
Number (%) of subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TEAE	15	(41.7)	32	(43.2)	34	(45.9)	66	(44.6)
Any TEAE related to treatment	3	(8.3)	7	(9.5)	6	(8.1)	13	(8.8)
Any TEAESI	0	(0.0)	5	(6.8)	5	(6.8)	10	(6.8)
Any TEAESI related to treatment	0	(0.0)	3	(4.1)	1	(1.4)	4	(2.7)
Any TESAE	3	(8.3)	6	(8.1)	9	(12.2)	15	(10.1)
Any TESAE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any TEAE leading to discontinuation	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)
Any TEAE leading to discontinuation related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal TEAE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal TEAE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of NT 201 or Placebo up to and before 1st injection of EP or in case of discontinuation before EP up to and including 16 weeks after 1st injection or date of last study visit, whichever was later.
MedDRA version 19.1.
TEAE: Treatment-emergent adverse event, TEAESI: Treatment-emergent adverse event of special interest, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 60］

（2）EP

EP の有害事象の要約を表 2.7.6.1-34 に示す。

有害事象の発現割合（NT 201 75 U 群：57.3%、NT 201 100 U 群：60.7%）、特に注目すべき有害事象の発現割合（NT 201 75 U 群：12.2%、NT 201 100 U 群：13.5%）、治験中止に至った有害事象の発現割合（NT 201 75 U 群：6.1%、NT 201 100 U 群：9.0%）、及び重篤な有害事象の発現割合（NT 201 75 U 群：18.3%、NT 201 100 U 群：15.7%）は投与群間で同様であった。副作用の発現割合（NT 201 75 U 群：9.8%、NT 201 100 U 群：16.9%）、特に注目すべき副作用の発現割合（NT 201 75 U 群：3.7%、NT 201 100 U 群：10.1%）、及び治験中止に至った副作用の発現割合（NT 201 75 U 群：0.0%、NT 201 100 U 群：4.5%）は、NT 201 100 U 群で NT 201 75 U 群に比べて高かった。重篤な副作用は NT 201 100 U 群及び NT 201 75 U 群の各 1 名に発現した。

死亡に至った有害事象は NT 201 75 U 群で 3 名、NT 201 100 U 群で 2 名に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.1-34　有害事象の要約（EP）（SES-EP）

	NT 201 75 U (N=82)		NT 201 100 U (N=89)		Total NT 201 (N=171)	
Number (%) of subjects with:	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TEAE	47	(57.3)	54	(60.7)	101	(59.1)
Any TEAE related to treatment	8	(9.8)	15	(16.9)	23	(13.5)
Any TEAESI	10	(12.2)	12	(13.5)	22	(12.9)
Any TEAESI related to treatment	3	(3.7)	9	(10.1)	12	(7.0)
Any TESAE	15	(18.3)	14	(15.7)	29	(17.0)
Any TESAE related to treatment	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Any TEAE leading to discontinuation	5	(6.1)	8	(9.0)	13	(7.6)
Any TEAE leading to discontinuation related to treatment	0	(0.0)	4	(4.5)	4	(2.3)
Any fatal TEAE	3	(3.7)	2	(2.2)	5	(2.9)
Any fatal TEAE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or last study visit, whichever was later.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
TEAE: Treatment-emergent adverse event, TEAESI: Treatment-emergent adverse event of special interest, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 61］

投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかったが、死亡に至った有害事象はいずれもサイクル 4 で発現した［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 62］。

2.7.6.1.5.2.1　有害事象

（1）MP

いずれかの群で SOC 又は PT の発現割合が 3%以上の有害事象を表 2.7.6.1-35 に示し、すべての有害事象を［2.7.6.4 項　表 2.7.6.4-1］に示す。

よくみられた有害事象（SOC）は、NT 201 群全体（NT 201 75 U 群及び NT 201 100 U 群）では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、及び「神経系障害」であり、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

プラセボ群ではいずれの有害事象（PT）も 1 名のみに発現した。NT 201 75 U 群でよくみられた有害事象（PT）は転倒（6 名）、口内乾燥、及び挫傷（各 4 名）であり、NT 201 100 U 群でよくみられた有害事象（PT）は抜歯（4 名）、口内乾燥、下痢、及び高血圧（各 3 名）であった。

NT 201 75 U 群又は NT 201 100 U 群のいずれかの群の発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、及び「外科および内科処置」であった。

NT 201 75 U 群又は NT 201 100 U 群のいずれかの群の発現割合がプラセボ群より 3%以上高かった有害事象（PT）は、転倒、口内乾燥、挫傷、抜歯、嚥下障害、及び尿路感染であった。これらの有害事象はプラセボ群では発現しなかった。挫傷、嚥下障害、及び尿路

感染は NT 201 75 U 群のみで発現し、抜歯は NT 201 100 U 群のみで発現した。転倒の発現割合は NT 201 75 U 群で NT 201 100 U 群より高かった（群間差 3%超）。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、プラセボ群で 1 名、NT 201 75 U 群で 4 名、NT 201 100 U 群で 4 名に発現した。高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 End-of-text table 14.3.2.9、14.3.2.13］。

表 2.7.6.1-35　いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象（MP）（SES-MP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Placebo (N=36)			NT 201 75 U (N=74)			NT 201 100 U (N=74)			Total NT 201 (N=148)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any TEAE		15	(41.7)	33	32	(43.2)	100	34	(45.9)	71	66	(44.6)	171
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5	(13.9)	5	14	(18.9)	16	8	(10.8)	11	22	(14.9)	27
Urinary tract infection	尿路感染	0	(0.0)	0	3	(4.1)	3	0	(0.0)	0	3	(2.0)	3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4	(11.1)	6	11	(14.9)	16	8	(10.8)	9	19	(12.8)	25
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	0	4	(5.4)	5	3	(4.1)	3	7	(4.7)	8
Diarrhoea	下痢	1	(2.8)	1	1	(1.4)	1	3	(4.1)	3	4	(2.7)	4
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	0	3	(4.1)	3	0	(0.0)	0	3	(2.0)	3
Nervous system disorders	神経系障害	1	(2.8)	1	10	(13.5)	14	7	(9.5)	7	17	(11.5)	21
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1	(2.8)	1	9	(12.2)	16	4	(5.4)	10	13	(8.8)	26
Fall	転倒	0	(0.0)	0	6	(8.1)	9	2	(2.7)	5	8	(5.4)	14
Contusion	挫傷	0	(0.0)	0	4	(5.4)	5	0	(0.0)	0	4	(2.7)	5
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3	(8.3)	3	4	(5.4)	6	6	(8.1)	6	10	(6.8)	12
Vascular disorders	血管障害	2	(5.6)	2	4	(5.4)	4	5	(6.8)	5	9	(6.1)	9
Hypertension	高血圧	1	(2.8)	1	2	(2.7)	2	3	(4.1)	3	5	(3.4)	5
Psychiatric disorders	精神障害	2	(5.6)	2	4	(5.4)	4	3	(4.1)	3	7	(4.7)	7
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	6	(8.1)	8	7	(4.7)	9
Tooth extraction	抜歯	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(5.4)	4	4	(2.7)	4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	3	(4.1)	5	3	(4.1)	3	6	(4.1)	8
Eye disorders	眼障害	0	(0.0)	0	2	(2.7)	2	3	(4.1)	3	5	(3.4)	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	(2.8)	1	1	(1.4)	1	4	(5.4)	4	5	(3.4)	5
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	3	(4.1)	4	1	(1.4)	1	4	(2.7)	5
Cardiac disorders	心臓障害	2	(5.6)	5	3	(4.1)	4	0	(0.0)	0	3	(2.0)	4
Investigations	臨床検査	2	(5.6)	2	2	(2.7)	2	0	(0.0)	0	2	(1.4)	2

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of NT 201 or Placebo up to and before 1st injection of EP or in case of discontinuation before EP up to and including 16 weeks after 1st injection or date of last study visit, whichever was later.

A subject with more than 1 TEAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
MedDRA version 19.1.
m = number of TEAEs.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 63］

（2）EP

いずれかの群で SOC 又は PT の発現割合が 3%以上の有害事象を表 2.7.6.1-36 に示し、すべての有害事象を［2.7.6.4 項　表 2.7.6.4-2］に示す。

NT 201 群全体（NT 201 75 U 群及び NT 201 100 U 群）でよくみられた有害事象（SOC）は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「神経系障害」であった。

NT 201 75 U 群でよくみられた有害事象（PT）はパーキンソン病（8 名、9.8%）、尿路感染（6 名、7.3%）、上気道感染、転倒、及び高血圧（各 5 名、6.1%）であった。NT 201 100 U 群でよくみられた有害事象（PT）は口内乾燥（10 名、11.2%）、鼻咽頭炎（6 名、6.7%）、及び転倒（5 名、5.6%）であった。

NT 201 75 U 群で NT 201 100 U 群より発現割合が 6%以上高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」及び「血管障害」であった。NT 201 100 U 群で NT 201 75 U 群より発現割合が 6%以上高かった有害事象（SOC）は「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

NT 201 75 U 群で NT 201 100 U 群より発現割合が 3%以上高かった有害事象（PT）は、尿路感染、上気道感染、パーキンソン病、会話障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、うつ病、ビタミン D 欠乏、及び高血圧であった。NT 201 100 U 群で NT 201 75 U 群より発現割合が 3%以上高かった有害事象（PT）は、口内乾燥、アフタ性潰瘍、鼻咽頭炎、運動障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、全身健康状態低下、及び末梢性浮腫であった。

投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 69］。

有害事象の重症度は軽度又は中等度が多かった。高度の有害事象の発現割合は、NT 201 75 U 群で 18.3%、NT 201 100 U 群で 12.4%であった。NT 201 群全体でよくみられた高度の有害事象はパーキンソン病（4 名）、嚥下障害、口内乾燥、転倒、及び誤嚥性肺炎（各 2 名）であった。

投与回数が増えることで高度の有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.2.10］。

表 2.7.6.1-36　いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象（EP）（SES-EP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)			NT 201 100 U (N=89)			Total NT 201 (N=171)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any TEAE		47	(57.3)	242	54	(60.7)	235	101	(59.1)	477
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18	(22.0)	30	27	(30.3)	42	45	(26.3)	72
Dry mouth	口内乾燥	3	(3.7)	4	10	(11.2)	13	13	(7.6)	17
Dysphagia	嚥下障害	4	(4.9)	4	4	(4.5)	5	8	(4.7)	9
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	(0.0)	0	3	(3.4)	3	3	(1.8)	3
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21	(25.6)	28	17	(19.1)	23	38	(22.2)	51
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1	(1.2)	1	6	(6.7)	6	7	(4.1)	7
Urinary tract infection	尿路感染	6	(7.3)	6	1	(1.1)	1	7	(4.1)	7
Bronchitis	気管支炎	3	(3.7)	3	3	(3.4)	3	6	(3.5)	6
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5	(6.1)	6	0	(0.0)	0	5	(2.9)	6
Nervous system disorders	神経系障害	17	(20.7)	34	16	(18.0)	25	33	(19.3)	59
Parkinson’s disease	パーキンソン病	8	(9.8)	11	3	(3.4)	4	11	(6.4)	15
Dementia	認知症	3	(3.7)	4	1	(1.1)	1	4	(2.3)	5
Movement disorder	運動障害	0	(0.0)	0	3	(3.4)	3	3	(1.8)	3
Speech disorder	会話障害	3	(3.7)	4	0	(0.0)	0	3	(1.8)	4
Investigations	臨床検査	11	(13.4)	31	14	(15.7)	32	25	(14.6)	63
Amylase increased	アミラーゼ増加	2	(2.4)	3	3	(3.4)	4	5	(2.9)	7
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4	(4.9)	4	1	(1.1)	1	5	(2.9)	5
Blood urea increased	血中尿素増加	4	(4.9)	5	1	(1.1)	1	5	(2.9)	6
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)	1	3	(3.4)	3	4	(2.3)	4
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1	(1.2)	3	3	(3.4)	3	4	(2.3)	6
Weight decreased	体重減少	1	(1.2)	1	3	(3.4)	3	4	(2.3)	4
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	3	(3.4)	3	3	(1.8)	3
Psychiatric disorders	精神障害	10	(12.2)	20	11	(12.4)	22	21	(12.3)	42
Depression	うつ病	4	(4.9)	4	1	(1.1)	1	5	(2.9)	5
Hallucination	幻覚	3	(3.7)	4	2	(2.2)	5	5	(2.9)	9
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9	(11.0)	18	11	(12.4)	20	20	(11.7)	38
Fall	転倒	5	(6.1)	9	5	(5.6)	6	10	(5.8)	15
Contusion	挫傷	3	(3.7)	3	1	(1.1)	1	4	(2.3)	4
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	9	(11.0)	14	10	(11.2)	16	19	(11.1)	30
Tooth extraction	抜歯	3	(3.7)	4	4	(4.5)	5	7	(4.1)	9
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	10	(12.2)	13	7	(7.9)	9	17	(9.9)	22
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	3	(3.7)	3	0	(0.0)	0	3	(1.8)	3
Vascular disorders	血管障害	12	(14.6)	13	4	(4.5)	7	16	(9.4)	20
Hypertension	高血圧	5	(6.1)	5	2	(2.2)	2	7	(4.1)	7

表 2.7.6.1-36　いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象（EP）（SES-EP）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)			NT 201 100 U (N=89)			Total NT 201 (N=171)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3	(3.7)	3	9	(10.1)	11	12	(7.0)	14
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	(0.0)	0	3	(3.4)	3	3	(1.8)	3
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	(0.0)	0	3	(3.4)	3	3	(1.8)	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8	(9.8)	11	4	(4.5)	5	12	(7.0)	16
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2	(2.4)	4	7	(7.9)	9	9	(5.3)	13
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.7)	4	4	(4.5)	4	7	(4.1)	8
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4	(4.9)	6	0	(0.0)	0	4	(2.3)	6
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	(1.2)	1	3	(3.4)	4	4	(2.3)	5
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3	(3.7)	3	0	(0.0)	0	3	(1.8)	3

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or last study visit, whichever was later.
A subject with more than 1 TEAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
m = number of TEAEs.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 68］

2.7.6.1.5.2.2　副作用

（1）MP

MP で発現した副作用を表 2.7.6.1-37 に示す。

副作用は、プラセボ群で 3 名（8.3%）、NT 201 75 U 群で 7 名（9.5%）、NT 201 100 U 群で 6 名（8.1%）に発現した。

NT 201 群全体で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、口内乾燥（NT 201 75 U 群：4 名、NT 201 100 U 群：2 名）、嚥下障害（NT 201 75 U 群：2 名、NT 201 100 U 群：0 名）、及び錯感覚（NT 201 75 U 群：1 名、NT 201 100 U 群：1 名）で、他の副作用はいずれも 1 名のみに発現した。

副作用はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Section 16.2.3.2］。

表 2.7.6.1-37　副作用（MP）（SES-MP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Placebo (N=36)			NT 201 75 U (N=74)			NT 201 100 U (N=74)			Total NT 201 (N=148)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any treatment related TEAE		3	(8.3)	5	7	(9.5)	15	6	(8.1)	6	13	(8.8)	21
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	(0.0)	0	5	(6.8)	7	3	(4.1)	3	8	(5.4)	10
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	0	4	(5.4)	5	2	(2.7)	2	6	(4.1)	7
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	0	2	(2.7)	2	0	(0.0)	0	2	(1.4)	2
Saliva altered	唾液変性	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.7)	1
Nervous system disorders	神経系障害	1	(2.8)	1	3	(4.1)	4	1	(1.4)	1	4	(2.7)	5
Paraesthesia	錯感覚	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(1.4)	1	2	(1.4)	2
Dizziness	浮動性めまい	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Dysgeusia	味覚異常	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Speech disorder	会話障害	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Headache	頭痛	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.6)	2	1	(1.4)	1	1	(1.4)	1	2	(1.4)	2
Asthenia	無力症	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Injection site pain	注射部位疼痛	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.7)	1
Fatigue	疲労	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Eye disorders	眼障害	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	(2.8)	1	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Tonsillitis	扁桃炎	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Sialoadenitis	唾液腺炎	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Contusion	挫傷	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.7)	1
Muscle twitching	筋攣縮	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.4)	1	1	(0.7)	1

表 2.7.6.1-37　副作用（MP）（SES-MP）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Placebo (N=36)			NT 201 75 U (N=74)			NT 201 100 U (N=74)			Total NT 201 (N=148)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Rash	発疹	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

Related TEAEs were defined as related AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of NT 201 or Placebo up to and before 1st injection of EP or in case of discontinuation before EP up to and including 16 weeks after 1st injection or date of last study visit, whichever is later. Missing relationship was counted as “related”.

A subject with more than 1 TEAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.

MedDRA version 19.1.

m = number of TEAEs.

TEAE: Treatment-emergent adverse event.

出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 67］

（2）EP

EP で発現した副作用を表 2.7.6.1-38 に示す。

副作用は、NT 201 75 U 群で 8 名（9.8%）、NT 201 100 U 群で 15 名（16.9%）に発現した。

NT 201 群全体で 2 名以上に発現した副作用（PT）は、口内乾燥（NT 201 75 U 群：3 名、NT 201 100 U 群：9 名）、嚥下障害（NT 201 75 U 群：1 名、NT 201 100 U 群：3 名）、及び会話障害（NT 201 75 U 群：2 名、NT 201 100 U 群：0 名）で、他の副作用はいずれも 1 名のみに発現した。口内乾燥の発現割合は NT 201 100 U 群（10.1%）で NT 201 75 U 群（3.7%）より高かった（群間差 3%超）。

投与回数が増えることで副作用の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.2.18］。

高度の副作用は 3 名（いずれも NT 201 100 U 群）に発現した［5.3.5.1-1　海外 3090 試験 Table 73］。

表 2.7.6.1-38　副作用（EP）（SES-EP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)			NT 201 100 U (N=89)			Total NT 201 (N=171)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Any treatment related TEAE		8	(9.8)	14	15	(16.9)	23	23	(13.5)	37
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4	(4.9)	6	14	(15.7)	20	18	(10.5)	26
Dry mouth	口内乾燥	3	(3.7)	4	9	(10.1)	12	12	(7.0)	16
Dysphagia	嚥下障害	1	(1.2)	1	3	(3.4)	4	4	(2.3)	5
Constipation	便秘	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Lip dry	口唇乾燥	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Lip pain	口唇痛	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Parotid gland enlargement	耳下腺腫大	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Salivary hypersecretion	流涎過多	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
Nervous system disorders	神経系障害	3	(3.7)	4	1	(1.1)	1	4	(2.3)	5
Speech disorder	会話障害	2	(2.4)	3	0	(0.0)	0	2	(1.2)	3
Headache	頭痛	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
Injection site bruising	注射部位内出血	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Gingivitis	歯肉炎	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Investigations	臨床検査	1	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
Amylase increased	アミラーゼ増加	1	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Dysuria	排尿困難	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1	1	(0.6)	1
Vascular disorders	血管障害	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
Hypertension	高血圧	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or last study visit, whichever was later.
A subject with more than 1 TEAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
m = number of TEAEs.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 72］

2.7.6.1.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.7.6.1.5.3.1　死亡

（1）MP

MP では死亡例はなかった。

（2）EP

死亡例一覧を表 2.7.6.1-39 に示す。

EP では 5 名（NT 201 75 U 群：3 名、NT 201 100 U 群：2 名）が死亡した。いずれもサイクル 4 での死亡であった。

死亡例の詳細は［2.7.6.3.1 項］に記載する。

表 2.7.6.1-39　死亡例一覧（EP）（SES-EP）

Subject No.	Treatment group (MP/EP)	Event (MedDRA PT)	基本語	Cycle	Intensity	Relationship
[redacted]	Placebo / 75 U	Urinary tract infection	尿路感染	4	Severe	Not related
[redacted]	Placebo / 75 U	Coagulopathy	凝血異常	4	Severe	Not related
		Volvulus	腸の軸捻転	4	Severe	Not related
[redacted]	75 U / 75 U	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	4	Severe	Not related
[redacted]	100 U / 100 U	Altered state of consciousness	意識変容状態	4	Severe	Not related
		Psychomotor hyperactivity [1]	精神運動亢進	4	Moderate	Not related
		Psychomotor hyperactivity [1]	精神運動亢進	4	Severe	Not related
		Delusion [1]	妄想	4	Moderate	Not related
		Delusion [1]	妄想	4	Severe	Not related
		Dopamine dysregulation syndrome [1]	ドーパミン調節障害症候群	4	Moderate	Not related
		Dopamine dysregulation syndrome [1]	ドーパミン調節障害症候群	4	Severe	Not related
[redacted]	Placebo / 100 U	Pulmonary embolism	肺塞栓症	4	Severe	Not related

[1] Please note that this is the same event which was documented twice due to worsening of the intensity.
TESAEs were defined as serious AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or date of last study visit, whichever was later.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 74］

2.7.6.1.5.3.2　その他の重篤な有害事象

（1）MP

MP の重篤な有害事象を表 2.7.6.1-40 に示す。重篤な有害事象の一覧は［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 76］を参照。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 名、NT 201 75 U 群で 6 名、NT 201 100 U 群で 9 名に発現した。重篤な有害事象のうちパーキンソン病が 2 名（NT 201 75 U 群：1 名、NT 201 100 U 群：1 名）に発現したが、その他はいずれも 1 名のみに発現した。ほとんどの事象の転帰は回復であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

重篤な有害事象の詳細は［2.7.6.3.1 項］に記載する。

表 2.7.6.1-40　重篤な有害事象（MP）（SES-MP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)		Total NT 201 (N=148)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TESAE		3	(8.3)	6	(8.1)	9	(12.2)	15	(10.1)
Nervous system disorders	神経系障害	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(4.1)	4	(2.7)
Parkinson’s disease	パーキンソン病	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)
Drop attacks	転倒発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Freezing phenomenon	すくみ現象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(4.1)	4	(2.7)
Coronary arterial stent insertion	冠動脈ステント挿入	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Medical device battery replacement	医療機器バッテリー交換	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Medical device change	医療機器変更	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(2.0)
Diarrhoea	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Subileus	亜イレウス	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(1.4)	3	(2.0)
Fall	転倒	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)
Chest pain	胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Atrial fibrillation	心房細動	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Cardiac failure	心不全	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Pneumonia	肺炎	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Pyuria	膿尿	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.1-40　重篤な有害事象（MP）（SES-MP）（続き）

MedDRA SOC	器官別大分類	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)		Total NT 201 (N=148)	
PT	基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	臨床検査	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Angiogram	血管造影	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Psychiatric disorders	精神障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Hallucination	幻覚	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Asthma	喘息	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Lower respiratory tract inflammation	下気道の炎症	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vertigo	回転性めまい	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Product issues	製品の問題	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device occlusion	医療機器閉塞	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydronephrosis	水腎症	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	血管障害	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

TESAEs were defined as SAEs with onset or worsening at or after the 1st injection of NT 201 or Placebo up to and before 1st injection of EP or in case of discontinuation before EP up to and including 16 weeks after 1st injection or date of last study visit, whichever was later.

A subject with more than 1 TESAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.

Missing seriousness was counted as 'serious'.

MedDRA version 19.1.

TESAE: Treatment-emergent serious adverse event.

出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 75］

（2）EP

EP の重篤な有害事象を表 2.7.6.1-41 に示す。重篤な有害事象の一覧は［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.6］を参照。

重篤な有害事象は、NT 201 75 U 群で 15 名、NT 201 100 U 群で 14 名に発現した。NT 201 75 U 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、パーキンソン病（6 名、7.3%）、腸の軸捻転、及び尿路感染（各 2 名、2.4%）で、NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はパーキンソン病及び尿道狭窄（各 2 名、2.2%）であった。その他で NT 201 群全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肋骨骨折、誤嚥性肺炎、及び回転性めまい（各 2 名、1.2%）であった。ほとんどの事象の転帰は回復であった。重篤な有害事象のうち、会話障害（NT 201 75 U 群の 1 名）及び嚥下障害（NT 201 100 U 群の 1 名）は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

投与回数が増えることで重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.2］。

重篤な有害事象の詳細は［2.7.6.3.1 項］に記載する。

表 2.7.6.1-41　重篤な有害事象（EP）（SES-EP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)		NT 201 100 U (N=89)		Total NT 201 (N=171)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TESAE		15	(18.3)	14	(15.7)	29	(17.0)
Nervous system disorders	神経系障害	9	(11.0)	5	(5.6)	14	(8.2)
Parkinson’s disease	パーキンソン病	6	(7.3)	2	(2.2)	8	(4.7)
Akinesia	無動	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dementia	認知症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Movement disorder	運動障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Presyncope	失神寸前の状態	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Speech disorder	会話障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4	(4.9)	3	(3.4)	7	(4.1)
Volvulus	腸の軸捻転	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Faecal vomiting	吐糞症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Giant cell epulis	巨細胞歯肉腫	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Megacolon	巨大結腸	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nausea	悪心	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Oesophageal food impaction	食道食物嵌入	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.7.6.1-41　重篤な有害事象（EP）（SES-EP）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82) n	(%)	NT 201 100 U (N=89) n	(%)	Total NT 201 (N=171) n	(%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2	(2.4)	5	(5.6)	7	(4.1)
Angioplasty	血管形成	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Appendicectomy	虫垂切除	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Enterostomy	腸瘻造設	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Explorative laparotomy	試験開腹	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Laparotomy	開腹	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Medical device battery replacement	医療機器バッテリー交換	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Nephrectomy	腎摘除	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Renal stone removal	腎結石除去	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Ureter dilation procedure	尿管拡張術	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Ureteral stent insertion	尿管ステント挿入	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3	(3.7)	3	(3.4)	6	(3.5)
Rib fracture	肋骨骨折	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Chest injury	胸部損傷	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Fall	転倒	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Head injury	頭部損傷	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Hip fracture	股関節部骨折	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Laceration	裂傷	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Spinal column injury	脊柱損傷	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3	(3.7)	1	(1.1)	4	(2.3)
Urinary tract infection	尿路感染	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	2	(2.4)	1	(1.1)	3	(1.8)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Bradycardia	徐脈	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.2)	2	(2.2)	3	(1.8)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Vertigo	回転性めまい	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Pain	疼痛	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Pyrexia	発熱	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.7.6.1-41　重篤な有害事象（EP）（SES-EP）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)		NT 201 100 U (N=89)		Total NT 201 (N=171)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(1.2)
Delusion	妄想	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Depression	うつ病	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Dopamine dysregulation syndrome	ドーパミン調節障害症候群	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(1.2)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(1.2)
Extravasation of urine	尿浸潤	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Hydronephrosis	水腎症	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Vascular disorders	血管障害	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Coagulopathy	凝血異常	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Back pain	背部痛	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)

TESAEs were defined as SAEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or date of last study visit, whichever was later.
A subject with more than 1 TESAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
Missing seriousness was counted as 'serious'.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
TESAE: Treatment-emergent serious adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 77］

2.7.6.1.5.3.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.1.5.3.3.1　治験中止に至った有害事象

（1）MP

MP では、治験中止に至った有害事象は NT 201 75 U 群の 1 名（肺炎）及び NT 201 100 U 群の 1 名（胃腸管閉塞）に発現した。いずれも重症度は高度で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.11］。

（2）EP

EP で発現した治験中止に至った有害事象を表 2.7.6.1-42 に示す。

EP では、治験中止に至った有害事象は NT 201 75 U 群で 5 名（6.1%）、NT 201 100 U 群で 8 名（9.0%）に発現した。NT 201 100 U 群で 4 名に発現した口内乾燥を除き、いずれの事象も 1 名のみに発現した。

投与回数が増えることで、治験中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.10］。

表 2.7.6.1-42　治験中止に至った有害事象（EP）（SES-EP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)		NT 201 100 U (N=89)		Total NT 201 (N=171)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TEAE leading to discontinuation		5	(6.1)	8	(9.0)	13	(7.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1	(1.2)	6	(6.7)	7	(4.1)
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	4	(4.5)	4	(2.3)
Dental caries	齲歯	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Dementia	認知症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Coagulopathy	凝血異常	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Fall	転倒	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Mobility decreased	運動性低下	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Delusion	妄想	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Dopamine dysregulation syndrome	ドーパミン調節障害症候群	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or last study visit, whichever was later.
A subject with more than 1 TEAE leading to discontinuation within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 79］

2.7.6.1.5.3.3.2　特に注目すべき有害事象

（1）MP

MP で発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.1-43 に示す。

特に注目すべき有害事象は、NT 201 75 U 群で 5 名（6.8%）、NT 201 100 U 群で 5 名（6.8%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。

NT 201 75 U 群で 2 名以上に発現した特に注目すべき有害事象は、嚥下障害（3 名、4.1%）、NT 201 100 U 群で 2 名以上に発現した特に注目すべき有害事象は、口内乾燥及び発声障害（各 2 名、2.7%）であった。

表 2.7.6.1-43　特に注目すべき有害事象（MP）（SES-MP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Placebo (N=36)		NT 201 75 U (N=74)		NT 201 100 U (N=74)		Total NT 201 (N=148)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TEAESI		0	(0.0)	5	(6.8)	5	(6.8)	10	(6.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	(0.0)	3	(4.1)	2	(2.7)	5	(3.4)
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	3	(4.1)	0	(0.0)	3	(2.0)
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)
Dysarthria	構語障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Speech disorder	会話障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.4)
Dysphonia	発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.4)
Cardiac disorders	心臓障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Bradycardia	徐脈	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Eye disorders	眼障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of NT 201 or Placebo up to and before 1st injection of EP or in case of discontinuation before EP up to and including 16 weeks after 1st injection or date of last study visit, whichever was later.
A subject with more than 1 TEAESI within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
MedDRA version 19.1.
TEAESI: Treatment-emergent adverse event of special interest.
出典：［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 80］

（2）EP

EP で発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.1-44 に示す。

特に注目すべき有害事象は、NT 201 75 U 群で 10 名（12.2%）、NT 201 100 U 群で 12 名（13.5%）に発現した。よくみられた特に注目すべき有害事象は、嚥下障害［NT 201 75 U 群 : 4 名（4.9%）、NT 201 100 U 群 : 4 名（4.5%）］、口内乾燥［NT 201 75 U 群 : 1 名（1.2%）、NT 201 100 U 群 : 6 名（6.7%）］、及び会話障害［NT 201 75 U 群 : 3 名（3.7%）、NT 201 100 U 群 : 0 名（0.0%）］であった。口内乾燥の発現割合は NT 201 100 U 群で NT 201 75 U 群より高かった（群間差 3%超）。

投与回数が増えることで、特に注目すべき有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 82］。

表 2.7.6.1-44　特に注目すべき有害事象（EP）（SES-EP）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 75 U (N=82)		NT 201 100 U (N=89)		Total NT 201 (N=171)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any TEAESI		10	(12.2)	12	(13.5)	22	(12.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6	(7.3)	11	(12.4)	17	(9.9)
Dysphagia	嚥下障害	4	(4.9)	4	(4.5)	8	(4.7)
Dry mouth	口内乾燥	1	(1.2)	6	(6.7)	7	(4.1)
Constipation	便秘	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	5	(6.1)	0	(0.0)	5	(2.9)
Speech disorder	会話障害	3	(3.7)	0	(0.0)	3	(1.8)
Dysarthria	構語障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypotonia	筋緊張低下	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.4)	1	(1.1)	3	(1.8)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(1.2)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)
Urinary retention	尿閉	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Bradycardia	徐脈	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.6)
Eye disorders	眼障害	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vision blurred	霧視	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)

TEAEs were defined as AEs with onset or worsening at or after the 1st injection of EP up to and including 16 weeks after last injection of EP or date of last study visit, whichever was later.
A subject with more than 1 TEAE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
MedDRA version 19.1.
Actual treatment group was used.
TEAESI: Treatment-emergent adverse event of special interest.
出典：[5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 81]

2.7.6.1.5.3.3.3　自殺／自傷（MedDRA 標準検索式）

MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）「自殺／自傷」を用いて自殺に関連する有害事象を評価した。

（1）MP

MP では、「自殺／自傷」（SMQ）に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.17］。また、自殺につながる可能性のある有害事象もなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.19］。

（2）EP

EP では、「自殺／自傷」（SMQ）に関連する有害事象又は自殺につながる可能性のある有害事象が 2 名［NT 201 75 U 群：1 名（自殺念慮）、NT 201 100 U 群：1 名（自殺念慮、うつ病）］に発現した。いずれの被験者も MP で NT 201 が投与されていた。いずれの事象もサイクル 2 で発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.3.18、14.3.3.20］。

2.7.6.1.5.4　臨床検査値の評価

MP 及び EP のいずれにおいても、臨床検査値（血液学的検査、白血球分画、血液生化学検査）に明らかな変動はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.4.1～14.3.4.12］。

2.7.6.1.5.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.1.5.5.1　mROMP swallowing symptoms（嚥下障害）

（1）MP

いずれの群でも、各検査時点の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量は小さかった。mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの減少（改善）は、NT 201 100 U 群でプラセボ群及び NT 201 75 U 群に比べてわずかに大きかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 84］。

（2）EP

MP と同様に、いずれの群でも、各投与サイクルの投与 4 週後の mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの変化量は小さかった。mROMP swallowing symptoms スコアのベースラインからの減少（改善）は、NT 201 100 U 群で NT 201 75 U 群に比べてわずかに大きかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 85］。

なお、数名の被験者では投与継続時の適格性基準のうち「『mROMP Swallowing symptoms A）のスコアが 2 以下、かつ C）のスコアが 3 以下』に該当する嚥下障害がない」を満たしていなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Section 16.2.1.2.2］。

2.7.6.1.5.5.2　バイタルサイン

MP 及び EP のいずれにおいても、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、体重、及び BMI に明らかな変動はなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.1～14.3.5.4］。

2.7.6.1.5.5.3　歯科・口腔衛生状態評価

MP では、歯科・口腔に関連する有害事象がプラセボ群で 3 名（齲歯、非感染性歯肉炎、歯牙破折が各 1 名）、NT 201 100 U 群で 4 名（いずれも抜歯）に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 86、Section 16.2.3.2］。

EP では、歯科・口腔に関連する有害事象が NT 201 75 U 群で 5 名（齲歯 1 名、歯状態不良 1 名、抜歯 3 名）、NT 201 100 U 群で 10 名（齲歯 1 名、歯科インプラント埋込み 1 名、非感染性歯肉炎 1 名、歯肉炎 1 名、抜歯 4 名、歯の脱落 1 名、歯修復 1 名）に発現した。歯肉炎については治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、その他の事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Table 73、87］。

2.7.6.1.5.5.4　eC-SSRS

MP では、プラセボ群の 1 名及び NT 201 100 U 群の 2 名で eC-SSRS において自殺願望を認めた。いずれの被験者でも自殺行動や自傷行為はなく、自殺した被験者もいなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.10、14.3.5.12、14.3.5.13］。

EP では、NT 201 75 U 群の 1 名及び NT 201 100 U 群の 1 名で eC-SSRS において自殺願望を認めた。いずれの被験者でも自殺行動や自傷行為はなく、自殺した被験者もいなかった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.11、14.3.5.14、14.3.5.15］。

2.7.6.1.5.5.5　心電図検査

心電図検査はスクリーニング時のみ実施した。心電図検査の結果は、ほとんどの被験者が正常であった（プラセボ群：75.0%、NT 201 75 U 群：71.6%、NT 201 100 U 群：77.0%）。異常を認めた被験者のうち、臨床的に問題となる異常を認めたのは 1 名（NT 201 75 U 群）のみであった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.5］。

2.7.6.1.5.5.6　妊娠検査

妊娠検査は、妊娠可能な女性に対してスクリーニング時、登録前検査日、及び各サイクルの投与時（又は終了時）に実施した。妊娠検査の結果はいずれも陰性であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　Section 16.2.3.4.7］。

2.7.6.1.5.5.7　抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査は、ベースライン、MP 終了時、及び EP 終了時に実施した。

蛍光免疫測定法（Fluorescence immunoassay：FIA）で陽性であった検体は、片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm assay：HDA）でボツリヌス毒素に対する中和抗体を分析した。検体量が十分でない場合は、FIA は実施せず HDA を実施した。

ベースライン時に FIA 陽性の被験者はいなかった。MP 終了時に、NT 201 75 U 群の 3 名が FIA 陽性、NT 201 75 U 群の 1 名が HDA 陽性であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.16］。EP 終了時に、NT 201 75 U 群の 2 名が FIA 陽性、NT 201 75 U 群の 1 名が HDA 陽性であった［5.3.5.1-1　海外 3090 試験　End-of-text table 14.3.5.17］。

2.7.6.1.6　結論

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に対して NT 201 100 U の有効性が検証された。MP における有効性の主要評価項目である投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び投与 4 週後の被験者の評価による GICS は、NT 201 100 U 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きく、流涎症状の改善を示した。統計学的に有意な差を認めなかったが、NT 201 75 U 群でもプラセボ群に比べて流涎症状の改善を示した。また、MP の投与 8、12、及び 16 週後の uSFR のベースラインからの変化量及び被験者の評価

による GICS から、NT 201 の効果は投与 16 週後まで持続していた。EP の反復投与でも NT 201 の治療効果は持続していた。介護者の評価による GICS、DSFS、及び mROMP drooling（流涎症状）の結果も、uSFR 及び被験者の評価による GICS の結果を支持するものであった。

MP の有害事象及び副作用の発現割合に、NT 201 投与群とプラセボ群で特筆すべき差はなかった。EP では、投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。治験期間全体で、重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は会話障害及び嚥下障害（各 1 名）であったが、いずれも転帰は回復であった。NT 201 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。

2.7.6.1.7 参考文献

1）Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, Zhang Y, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. Mov Disord. 2012;27(2):219-26.