2.7.6.2　成人の慢性流涎患者を対象とした国内第 III 相試験［5.3.5.2-2，国内 301 試験（評価資料）］

2.7.6.2.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法

項　目	内　容
治験の課題	慢性流涎患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照試験
治験実施計画書番号	NT 201S-301
開発のフェーズ	第 III 相
目的	本邦における成人の慢性流涎患者を対象に、NT 201 100 U を耳下腺及び顎下腺内投与したときの有効性及び安全性を評価する。有効性の主要評価は、パーキンソン病、非定型パーキンソニズム、脳卒中、又は外傷性脳損傷が原因と推定される慢性流涎患者（グループ A）を対象としたベースラインから初回投与 4 週後の安静時唾液分泌量（Unstimulated Salivary Flow Rate：uSFR）の変化量とする。安全性は、グループ A 及びより広範な慢性流涎患者を対象とするグループ B を統合して評価する。
治験デザイン	本治験は、非盲検、非対照、単群、多施設共同試験であり、グループ A 及びグループ B で構成した。同意取得後、登録前検査、投与前検査に続く 3 回の治験薬投与及び観察・検査を実施した。投与間隔は 16 ± 2 週間とし、総観察期間は 48 週間とした。 治験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。
対象疾患	成人の慢性流涎
被験者数	目標被験者数： 80 名以上（グループ A として 50 名、グループ A とグループ B の合計として 80 名以上） 登録被験者数： 95 名（グループ A：61 名、グループ B：34 名） 被験者数の設定根拠： 有効性評価のために必要な被験者数（グループ A）： 海外 3090 試験の NT 201 100 U 群とプラセボ群の uSFR の投与 4 週後の変化量（g/min）の最小二乗平均値はそれぞれ−0.13、−0.04 であった。これらの結果を参考に、本治験における uSFR の投与 4 週後の変化量（g/min）の期待値を−0.13、閾値を−0.04、標準偏差を 0.21 と設定した。片側有意水準 2.5%、検出力を 80%とすると、1 標本 t 検定に基づく必要被験者数は 45 名となる。脱落を考慮し、50 名とした。 安全性評価のために必要な被験者数（グループ A とグループ B の合計）： グループ A とグループ A よりも幅広い患者層を対象とするグループ B の合計被験者数として、1 年間の長期安全性を評価するために治験の実行性を考慮した上で、可能な限り多くの被験者で評価するため登録被験者数を 80 名以上とした。

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主な組入れ基準	主な選択基準： ・　同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女 ・　登録前検査時、及び登録前検査日の 12 週前以前から継続的に以下 1）～3）をすべて満たす患者 1）Drooling severity and frequency scale（DSFS）の合計スコアが 6 以上 2）DSFS の各項目（重症度及び頻度）のスコアが 2 以上 3）Modified Radboud oral motor inventory for Parkinson’s disease（mROMP）drooling A）（流涎の重症度）のスコアが 3 以上 ・　慢性流涎の原因と推定される疾患などを有する患者 ［グループ A］： 以下 1)、2）をすべて満たす患者 1）以下 i）～iv）のいずれかの疾患と診断されており、登録前検査日までに発症から 24 週間以上経過している患者 i）孤発型パーキンソン病又は遺伝性パーキンソン病 ii）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） iii）脳卒中 iv）外傷性脳損傷 2）uSFR 測定を含むグループ A で規定した観察・検査スケジュールを遵守可能な患者 ［グループ B］： ［グループ A］に該当しない患者 主な除外基準： ・　登録前検査時の嚥下機能に関して、mROMP swallowing symptoms A）のスコアが 3 以上、又は C）のスコアが 4 以上である患者。ただし、栄養補助の目的で経管栄養を行っている場合は mROMP swallowing symptoms C）の 5「I had to use a feeding tube.」には該当しない ・　誤嚥性肺炎の既往歴を 2 回以上有する患者、既往歴を 1 回有する者で再発のリスクが高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者、又は気管切開下陽圧人工呼吸（Tracheostomy positive pressure ventilation：TPPV）導入済みで胃ろうを造設していない患者 ・　全身性の神経筋接合部の障害（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群など）を合併する患者 ・　歯科口腔衛生状態が極端に不良で、安全な治験参加が妨げられるおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者 ・　登録前検査日の 4 週前以降に、抗パーキンソン病薬の用法・用量を変更した患者（ただし、運動症状を一定に保つことを目的とした L-ドパ製剤の頓服投与は許容する） ・　登録前検査日の 14 週前以降（流涎に対しては登録前検査日の 1 年前以降）に、ボツリヌス毒素製剤による治療を受けた患者 ・　登録前検査日の 24 週前以降に、機能的脳神経外科手術（脳深部刺激療法、定位的破壊術）又は集束超音波治療を受けた患者 ・　過去に、流涎の治療を目的とした頭頸部の手術又は放射線治療（唾液腺手術や唾液腺放射線治療など）を受けた患者 ・　筋弛緩剤／筋弛緩作用を有する薬剤、及び抗凝固薬を投与している患者（ただし、アスピリン及び抗血小板薬は許容する）

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主な組入れ基準（続き）	［グループ A のみに適用する主な除外基準］ · 登録前検査日の 4 週前以降に、流涎を誘発することが知られている薬剤（クロザピンなど）を投与した患者 · 登録前検査日の 4 週前以降に、唾液分泌を抑制することが知られている薬剤（フェソテロジンフマル酸塩など）を投与した患者（ただし、パーキンソニズムの治療を目的とした抗コリン薬の投与は、用法・用量が一定である場合、許容する） · 唾液採取用スワブを口腔内に留置した状態で 5 分間安静を保てない患者 ［グループ B のみに適用する主な除外基準］ · 登録前検査日の 4 週前以降に、流涎を誘発することが知られている薬剤（クロザピンなど）の用法・用量を変更した患者 · 登録前検査日の 4 週前以降に、唾液分泌を抑制することが知られている薬剤（フェソテロジンフマル酸塩など）の用法・用量を変更した患者 · ［筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis：ALS）患者にのみ適用する除外基準］呼吸機能低下が進行しており、1 年以内に非侵襲的陽圧換気（Non-invasive positive pressure ventilation：NPPV）又は TPPV を導入する可能性がある患者。ただし、既に TPPV 導入済みの患者は、本除外基準の適用対象としない。 · ［ALS 患者にのみ適用する除外基準］登録前検査時のパーセント努力性肺活量（% Forced vital capacity：%FVC）が 80%未満であることが確認された患者。ただし、既に TPPV 導入済みの患者は、本除外基準の適用対象としない。 継続投与適格性基準： · 被験者が流涎に対する治療継続を必要としていることについて治験責任医師又は治験分担医師が確認している · 投与前に実施する 16 週検査の嚥下機能に関して、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。ただし、栄養補助の目的で経管栄養を行っている場合は mROMP swallowing symptoms C）の 5「I had to use a feeding tube.」には該当しない · ［ALS 患者のみ］%FVC が 60%以上である。また、胃ろう、NPPV、又は TPPV を 4 ヵ月以内に導入する可能性が低いと治験責任医師又は治験分担医師が判断している。ただし、既に TPPV 導入済みの患者は、本適格性基準の適用対象としない。 · 予定している注射部位、又はその周囲に感染又は炎症を有していない
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 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 100 U 含有

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量	16 週ごとに 1 回、合計で 3 回唾液腺内投与した。 投与量（容量）： 耳下腺：左側 30 U（0.6 mL）、右側 30 U（0.6 mL） 顎下腺：左側 20 U（0.4 mL）、右側 20 U（0.4 mL） 治験薬投与後に中等度以上の口内乾燥が発現し、かつ投与量の減量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、減量時の投与量に従い減量を許容した。2 回目の投与時に減量した場合、3 回目の投与では治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を考慮した上で通常の用量に戻すことも可とした。 減量時の投与量（容量）： 耳下腺：左側 22.5 U（0.45 mL）、右側 22.5 U（0.45 mL） 顎下腺：左側 15 U（0.3 mL）、右側 15 U（0.3 mL）
観察期間	総観察期間 48 週間（16 週間 × 3 回投与）
併用禁止治療及び併用制限治療	併用禁止薬／療法： · 治験薬以外のボツリヌス毒素製剤 · 筋弛緩剤／筋弛緩作用を有する薬剤 · 抗凝固薬（アスピリン及び抗血小板薬の使用は許容した） · 流涎の治療を目的とした頭頸部の手術又は放射線治療（唾液腺手術、唾液腺放射線治療など） · 外科的手術（頭頸部以外の小手術は許容した） ［グループ A のみ］ · 流涎を誘発することが知られている薬剤（クロザピンなど） · 唾液分泌を抑制することが知られている薬剤（フェソテロジンフマル酸塩など）（ただし、パーキンソニズムの治療のための抗コリン薬は用法・用量の変更のみ禁止した） 併用制限薬（用法・用量の変更禁止） · 抗パーキンソン病薬（ただし、運動症状を一定に保つことを目的とした L-ドパ製剤の頓服投与は許容した） ［グループ B のみ］ · 流涎を誘発することが知られている薬剤（クロザピンなど） · 唾液分泌を抑制することが知られている薬剤（フェソテロジンフマル酸塩など）
検査・観察項目及び時期	表 2.7.6.2-2（グループ A）及び表 2.7.6.2-3（グループ B）に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目	有効性 主要評価項目： · 1 回目の治験薬投与前（ベースライン）から投与 4 週後の uSFR の変化量（グループ A のみ） 副次評価項目： · uSFR（グループ A のみ） · 全般印象度の変化スケール（Global impression of change scale：GICS）（被験者の評価、介護者の評価） · DSFS · mROMP speech symptoms（グループ A のみ） · mROMP drooling（グループ A のみ） · EuroQol 5-dimensions questionnaire (5-level version)（EQ-5D-5L）（グループ A のみ）
	安全性 · 有害事象 · 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） · バイタルサイン［血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数］ · 体重（グループ A のみ） · mROMP swallowing symptoms（グループ A のみ） · 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体（グループ A のみ） · 呼吸機能（%FVC）（グループ B のみ）
統計手法	解析対象集団： 安全性解析対象集団：登録した被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の安全性評価が存在する被験者の集団 最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）：登録した被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団 治験実施計画書に適合した集団（Per protocol set：PPS）：有効性評価に関する FAS のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を除いた集団 有効性の解析： 有効性評価の主たる解析対象集団は FAS とした。 主要評価項目の解析： 主要解析では、グループ A について、1 回目投与下（投与 16 週後まで）のデータを対象とし、目的変数として 1 回目の治験薬投与前（ベースライン）からの uSFR の変化量、説明変数としてベースラインの uSFR、及び検査時点を固定効果とした Mixed-model for repeated measurement（MMRM）解析を行った。検査時点ごとに最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。投与 4 週後までの uSFR の変化量の 95%信頼区間の上限が閾値である−0.04 g/min を下回ったときに有効と判定することとした。 副次評価項目の解析： · 各検査時点の uSFR の測定値及び変化量の記述統計量を算出した。変化量については 1 標本 t 検定に基づく 95%信頼区間を算出した。 · 各検査時点の uSFR の変化率の記述統計量を算出した。 · 被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS について、1 回目投与下（投与 16 週後まで）のデータを対象とし、測定値を目的変数とし、ベースラインの DSFS の合計スコア、検査時点を固定効果とした MMRM 解析を行い、最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	· 各検査時点の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の記述統計量及び 1 標本 t 検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、カテゴリー集計を行った。 · 各検査時点の被験者（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 以上又は 2 以上の改善方向の値を示した被験者の割合及びその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。投与回ごとに、GICS が 1 以上又は 2 以上の改善方向の値を示した被験者について、それぞれ効果持続期間の記述統計量を算出した。また、カテゴリー集計を行った。 · 各検査時点の被験者の評価による GICS 及び介護者の評価による GICS について、記述統計量を算出した。また、カテゴリー集計を行った。 · DSFS の合計スコアについて、1 回目投与下（投与 16 週後まで）のデータを対象とし、DSFS の合計スコアの変化量を目的変数とし、ベースラインの DSFS の合計スコア、検査時点を固定効果とした MMRM 解析を行い、最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。 · 各検査時点の DSFS の合計スコア及びサブスコアについて、測定値及び変化量の記述統計量及び 1 標本 t 検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、カテゴリー集計を行った。 · DSFS の合計スコア及びサブスコアが 1 以上、2 以上、3 以上、又は 4 以上減少した被験者の割合及びその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。投与回ごとに、合計スコアが直近の投与前から 1 以上又は 2 以上減少した被験者について、それぞれ効果持続期間の記述統計量を算出した。また、カテゴリー集計を行った。 · mROMP speech symptoms スコア及び mROMP drooling スコアについて、各検査時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 · EQ-5D-5L の single items について、検査時点ごとにカテゴリー集計を行った。視覚的アナログ尺度（Visual analogue scale：VAS）について、各検査時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。生活の質（Quality of life：QoL）について、検査時点ごと DSFS の合計スコア（カテゴリー）ごとに QoL 値の記述統計量を算出した。また、被験者ごとの検査時点に関する重複を許す形で、DSFS の合計スコアごとに QoL 値の記述統計量を算出した。QoL 値を目的変数とし、年齢、性別、慢性流涎の原因と推定される疾患（カテゴリー）、DSFS 合計スコア（カテゴリー）、及び検査時点を固定効果とし、DSFS 合計スコア（カテゴリー）×検査時点を交互作用とした MMRM 解析を行い、DSFS 合計スコア（カテゴリー）ごとに最小二乗平均値と 95%信頼区間を算出した。 安全性の解析： 安全性解析対象集団を対象に解析した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 26.0 を用いてコード化した。 · 有害事象及び副作用について、器官別大分類（System organ class：SOC）及び基本語（Preferred term：PT）別に集計した。 · 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、バイタルサイン［血圧（拡張期・収縮期）、脈拍数］、体重について、各検査時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また、臨床的に重要な値に該当した被験者の集計を行った。 · mROMP swallowing symptoms スコアについて、各検査時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 · %FVC について、各検査時点の測定値の記述統計量を算出した。

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
治験期間	2021 年 11 月 4 日（最初の被験者の同意取得日） ～2023 年 12 月 21 日（最後の被験者の最終観察日）
実施国	日本

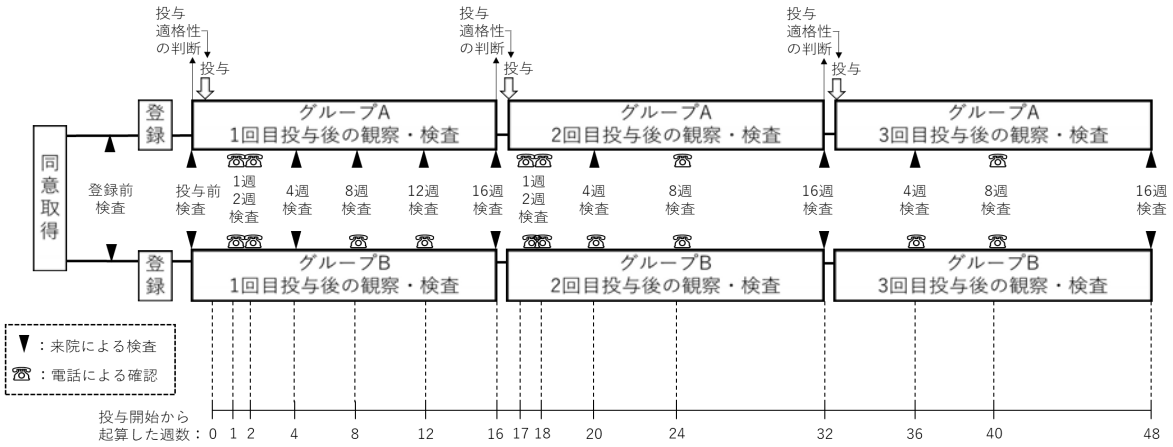


図 2.7.6.2-1　治験デザイン

表 2.7.6.2-2　グループ A の観察・検査項目及び実施時期

項目 ＼ 時期	同意取得	登録前検査	登録	投与前検査	1回目投与							2回目投与						3回目投与				中止時検査 l)
					投与	1週	2週	4週	8週	12週	16週	投与	1週	2週	4週	8週	16週	投与	4週	8週	16週	
許容範囲[a]	-[d]	−6週 ～ −1日 e)	-	起点[f]		±3日	±3日	±3日	±7日	±7日	±14日	起点	±3日	±3日	±7日	±7日	±14日	起点	±7日	±7日	±14日	-
来院	●	●		●				●	●	●	●[i]				●		●[i]		●		●	●
電話						○	○						○	○		○				○		
同意取得	●																					
登録適格性の確認		●																				
症例登録			●																			
被験者背景		●																				
治験薬投与					●							●[k]						●[k]				
投与適格性の確認				●							●[i]						●[i]					
体重				●[g]							●[j]										●	●
バイタルサイン（血圧、脈拍数）				●[g]				●	●	●	●[j]				●		●[j]		●		●	●
採血 生化学検査、血液学的検査				●[g]							●[j]						●[j]				●	●
採血 抗体検査				●[g]							●[j]										●	●
採尿 妊娠検査[b]		●																				
uSFR		●		●[g]				●	●	●	●[j]				●		●[j]		●		●	●
GICS						○	○	●	●	●	●[j]		○	○	●	○	●[j]		●	○	●	●
DSFS		●		●				●	●	●	●[j]				●		●[j]		●		●	●
mROMP Drooling A）		●		●																		
mROMP Swallowing symptoms A）、C）		●		●							●[i]						●[i]					
mROMP Drooling、Speech symptoms、Swallowing symptoms				●[g)h)]				●	●	●	●[h)j)]				●		●[h)j)]		●		●	●
オン状態であることの確認[c]		●		●				●	●	●	●[j]				●		●[j]		●		●	●
EQ-5D-5L				●[g]				●	●	●	●[j]				●		●[j]		●		●	●
有害事象					←																	→
前治療・併用療法の調査		←																				→
採血量［合計：106 mL（中止時検査除く）］	0	0	0	31 mL		0	0	0	0	0	31 mL		0	0	0	0	13 mL		0	0	31 mL	31 mL

○：電話による観察を可とする。

a） 1 回目、2 回目、及び 3 回目の治験薬投与日を起点とした観察・検査の許容範囲を示す。
b） 妊娠可能な女性のみ妊娠検査を実施する。なお、妊娠可能な女性とは、最終月経から 3 年以上経過していない、又は永久的な避妊術若しくは子宮摘出術などを受けていない女性と定義する。
c） オン状態／オフ状態の変動がある被験者のみ実施する。
d） 同意取得後、同日中に登録前検査を実施することを可とする。
e） 1 回目の治験薬投与予定日の 6 週前の同一曜日以降、投与予定日の前日までに実施する。
f） 登録前検査と同日に実施することは不可とする。
g） 投与適格性の確認との前後関係を問わない（投与不適格となった場合は、実施を必須としない）。
h） 同日に mROMP drooling A）又は／及び swallowing symptoms A）、C）を実施する場合は、mROMP drooling、speech symptoms、swallowing symptoms におけるその他の質問項目のみを実施し、重複して回答しない。
i） 継続投与適格性確認のための検査項目（5.3.5.2-2 国内 301 試験 表 9-3）を実施後、継続投与適格性基準（5.3.5.2-2 国内 301 試験 表 9-4）に従い投与可否を判断する。継続投与適格性基準を満たさず継続投与不適格となった場合、許容範囲内で再度来院し、継続投与適格性確認のための検査を再度実施の上、投与の適格性を判断することができる。
j） 継続投与不適格と判断された場合も 16 週検査として実施する。
k） 継続投与適格と判断され、16 週検査を完了した被験者に対して投与する。
l） 可能な限り実施する。

表 2.7.6.2-3　グループ B の観察・検査項目及び実施時期

項目 ＼ 時期	同意取得	登録前検査	登録	投与前検査	1回目投与							2回目投与						3回目投与				中止時検査[m]
					投与	1週	2週	4週	8週	12週	16週	投与	1週	2週	4週	8週	16週	投与	4週	8週	16週	
許容範囲[a]	-[e]	−6週 ~[f]	-	起点[g]		±3日	±3日	±3日	±7日	±7日	±14日	起点	±3日	±3日	±7日	±7日	±14日	起点	±7日	±7日	±14日	-
来院	●	●		●				●			●[j]						●[j]				●	●
電話						○	○		○	○			○	○	○	○			○	○		
同意取得	●																					
登録適格性の確認		●																				
症例登録			●																			
被験者背景		●																				
治験薬投与					●							●[l]						●[l]				
投与適格性の確認				●							●[j]						●[j]					
バイタルサイン（血圧、脈拍数）				●[i]				●			●[k]						●[k]				●	●
採血 生化学検査、血液学的検査				●[i]							●[k]						●[k]				●	●
採尿 妊娠検査[b]		●																				
GICS						○	○	●	○	○	●[k]		○	○	○	○	●[k]		○	○	●	●
DSFS		●[h]		●				●			●[k]						●[k]				●	●
mROMP Drooling A）		●[h]		●																		
mROMP Swallowing symptoms A）、C）		●[h]		●							●[j]						●[j]					
%FVC[c]		●[h]		●							●[j]						●[j]					
オン状態であることの確認[d]		●[h]		●				●			●[k]						●[k]				●	●
有害事象					←																	→
前治療・併用療法の調査		←																				→
採血量 ［合計：52 mL（中止時検査除く）］	0	0	0	13 mL		0	0	0	0	0	13 mL		0	0	0	0	13 mL		0	0	13 mL	13 mL

○：電話による観察を可とする。

a)　1 回目、2 回目、及び 3 回目の治験薬投与日を起点とした観察・検査の許容範囲を示す。

b)　妊娠可能な女性のみ妊娠検査を実施する。なお、妊娠可能な女性とは、最終月経から 3 年以上経過していない、又は永久的な避妊術若しくは子宮摘出術などを受けていない女性と定義する。

c)　ALS 患者にのみ実施する（ただし、TPPV 導入済みの患者は実施しない）。

d)　オン状態／オフ状態の変動がある被験者のみ実施する。

e)　同意取得後、同日中に登録前検査を実施することを可とする。

f） 1 回目の治験薬投与予定日の 6 週前の同一曜日以降、投与予定日までに実施する。
g） 登録前検査と同日に実施することを可とする。
h） 登録前検査と投与前検査を同日に実施する場合、登録前検査の結果を投与前検査の結果として採用することを可とする。
i） 投与適格性の確認との前後関係を問わない（投与不適格となった場合は、実施を必須としない）。
j） 継続投与適格性確認のための検査項目（5.3.5.2-2 国内 301 試験 表 9-3）を実施後、継続投与適格性基準（5.3.5.2-2 国内 301 試験 表 9-4）に従い投与可否を判断する。継続投与適格性基準を満たさず継続投与不適格となった場合、許容範囲内で再度来院し、継続投与適格性確認のための検査を再度実施の上、投与の適格性を判断することができる。
k） 継続投与不適格と判断された場合も 16 週検査として実施する。
l） 継続投与適格と判断され、16 週検査を完了した被験者に対して投与する。
m） 可能な限り実施する。

2.7.6.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-4 に示す。

同意を取得した 103 名のうち 95 名（グループ A：61 名、グループ B：34 名）を登録した。登録前に被験者の希望により中止した被験者は 3 名、スクリーニング脱落となった被験者は 5 名であった。登録した被験者のうち 92 名（グループ A：58 名、グループ B：34 名）に治験薬を投与し、3 名は治験薬投与前に中止した。

治験薬を投与した 92 名のうち、73 名（グループ A：48 名、グループ B：25 名）が 1 回目投与後の観察期間を完了し、2 回目を投与した。2 回目投与前に中止した 19 名（グループ A：10 名、グループ B：9 名）の中止理由は、被験者希望が 8 名（グループ A：6 名、グループ B：2 名）、有害事象が 7 名（グループ A：2 名、グループ B：5 名）、その他が 3 名（グループ A：1 名、グループ B：2 名）、流涎の悪化が 1 名（グループ A）であった。このうち、投与継続基準を満たさず 2 回目の投与に移行できなかった被験者は 6 名（グループ A：4 名、グループ B：2 名）であった。

2 回目を投与した 73 名のうち、65 名（グループ A：46 名、グループ B：19 名）が 3 回目投与後の観察期間を完了した。2 回目投与以降に中止した 8 名（グループ A：2 名、グループ B：6 名）の中止理由は、死亡が 3 名（グループ A：1 名、グループ B：2 名）、有害事象が 2 名（グループ B）、被験者希望が 1 名（グループ B）、追跡不能が 1 名（グループ B）、その他が 1 名（グループ A）であった。投与継続基準を満たさず 3 回目の投与に移行できなかった被験者はいなかった。

治験薬を投与した 92 名（グループ A：58 名、グループ B：34 名）を安全性解析対象集団に採用し、FAS には 91 名（グループ A：57 名、グループ B：34 名）を採用した。グループ A の 1 名は治験薬投与後の uSFR のデータが存在しないため、FAS 不採用となった。PPS には 76 名（グループ A：50 名、グループ B：26 名）を採用した［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-1］。

表 2.7.6.2-4　被験者の内訳（治験薬を投与した被験者）

	1st Injection Period [a]			2nd and 3rd Injection Period [b]		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)
Number of subjects completed	48 (82.8)	25 (73.5)	73 (79.3)	46 (95.8)	19 (76.0)	65 (89.0)
Number of subjects discontinued	10 (17.2)	9 (26.5)	19 (20.7)	2 (4.2)	6 (24.0)	8 (11.0)
Reason for discontinuation						
Withdrawal by subject	6 (10.3)	2 (5.9)	8 (8.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Progressive disease	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insufficient effect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sufficient effect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Number of subjects discontinued without meeting eligibility criteria for continuation before 2nd administration	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	-	-	-
Reason for discontinuation						
The investigator has confirmed that the subject does not require continuation of treatment	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	-	-	-
mROMP Swallowing symptoms A) score of more than 2, or C) score of more than 3	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	-	-	-
%FVC is 60% or less, or the investigator also judges that gastrostomy, NPPV, or TPPV is likely to be introduced in 4 months (only ALS patients who have not already undergone TPPV)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Infection or inflammation at or around the intended injection site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Other (Because it became difficult to communicate and visit the hospital due to the progression of ALS.)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	-	-	-
Number of subjects discontinued without meeting eligibility criteria for continuation before 3rd administration	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for discontinuation						
The investigator has confirmed that the subject does not require continuation of treatment	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
mROMP Swallowing symptoms A) score of more than 2, or C) score of more than 3	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
%FVC is 60% or less, or the investigator also judges that gastrostomy, NPPV, or TPPV is likely to be introduced in 4 months (only ALS patients who have not already undergone TPPV)	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infection or inflammation at or around the intended injection site	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) 1st dose administered subjects in 1st injection period.

b) At least twice administered subjects after 1st injection period.

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 10-1］

2.7.6.2.3 被験者背景

2.7.6.2.3.1 人口統計学的及びその他のベースライン特性

FAS の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.2-5 に示す。

1 回目投与下のグループを併合した集団では、男性の割合は 75.8%（69/91 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.5 ± 11.5 歳であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が 82.4%（75/91 名）、非定型パーキンソニズムが 5.5%（5/91 名）、脳卒中後、筋ジストロフィー、及びその他が各 3.3%（3/91 名）、ALS が 2.2%（2/91 名）、脳性麻痺が 1.1%（1/91 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。無歯顎の被験者の割合は 31.9%（29/91 名）であった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 34.6 ± 52.2 ヵ月であった。

1 回目投与下のグループ A では、男性の割合は 75.4%（43/57 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.6 ± 9.7 歳、体重（平均値 ± 標準偏差）は 58.5 ± 11.9 kg であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が 87.7%（50/57 名）、非定型パーキンソニズムが 7.0%（4/57 名）、脳卒中後が 5.3%（3/57 名）、その他［症候性てんかん及び失語症（脳卒中後の被験者と同一）］が 1.8%（1/57 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。無歯顎の被験者の割合は 28.1%（16/57 名）であった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 28.3 ± 27.4 ヵ月であった。

1 回目投与下のグループ B では、男性の割合は 76.5%（26/34 名）、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 67.5 ± 14.2 歳であった。慢性流涎の原因と推定される疾患（重複集計）の割合は、パーキンソン病が 73.5%（25/34 名）、筋ジストロフィーが 8.8%（3/34 名）、ALS 及びその他（先天性ミオパチー、多発性硬化症）が各 5.9%（2/34 名）、非定型パーキンソニズム及び脳性麻痺が各 2.9%（1/34 名）であった。ALS の 2 名はいずれも胃ろうがあり、TPPV 導入例であった。無歯顎の被験者の割合は 38.2%（13/34 名）であった。慢性流涎の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 46.1 ± 79.9 ヵ月であった。

2 回目及び 3 回目投与下の人口統計学的及びその他のベースライン特性は、1 回目投与下と同様であった。

安全性解析対象集団及び PPS の人口統計学的及びその他のベースライン特性は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.2-5 人口統計的及びその他のベースライン特性（FAS）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Sex (n[%])						
Male	43 (75.4)	26 (76.5)	69 (75.8)	37 (77.1)	18 (72.0)	55 (75.3)
Female	14 (24.6)	8 (23.5)	22 (24.2)	11 (22.9)	7 (28.0)	18 (24.7)
Race (n[%])						
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	57 (100.0)	34 (100.0)	91 (100.0)	48 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)
American Indian or Alaska native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other pacific islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nation (n[%])						
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	57 (100.0)	34 (100.0)	91 (100.0)	48 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)
Age (years)						
n	57	34	91	48	25	73
Mean	67.6	67.5	67.5	68.4	68.8	68.6
SD	9.7	14.2	11.5	9.0	12.8	10.4
Min	45	25	25	45	30	30
Q1	61.0	66.0	63.0	63.0	67.0	64.0
Median	70.0	73.0	71.0	71.0	73.0	72.0
Q3	75.0	76.0	75.0	75.0	76.0	75.0
Max	80	80	80	80	80	80
Age (years) (n[%])						
18 歳以上 64 歳以下	19 (33.3)	8 (23.5)	27 (29.7)	15 (31.3)	5 (20.0)	20 (27.4)
65 歳以上 80 歳以下	38 (66.7)	26 (76.5)	64 (70.3)	33 (68.8)	20 (80.0)	53 (72.6)
Weight (kg)						
n	57	-	57	48	-	48
Mean	58.5	-	58.5	58.5	-	58.5
SD	11.9	-	11.9	12.1	-	12.1
Min	34	-	34	34	-	34
Q1	48.8	-	48.8	48.8	-	48.8
Median	58.3	-	58.3	58.3	-	58.3
Q3	63.9	-	63.9	64.0	-	64.0
Max	87	-	87	87	-	87

表 2.7.6.2-5 人口統計的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Diseases causing sialorrhea (n[%]) [a)]						
Parkinson's disease パーキンソン病	50 (87.7)	25 (73.5)	75 (82.4)	41 (85.4)	21 (84.0)	62 (84.9)
Atypical Parkinsonism 非定型パーキンソニズム	4 (7.0)	1 (2.9)	5 (5.5)	4 (8.3)	0 (0.0)	4 (5.5)
Multiple system atrophy 多系統萎縮症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
Corticobasal degeneration 大脳皮質基底核変性症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive supranuclear palsy 進行性核上性麻痺	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.1)
Stroke 脳卒中	3 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.1)
Traumatic brain injury 外傷性脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebral palsy 脳性麻痺	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 筋萎縮性側索硬化症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Muscular dystrophy 筋ジストロフィー	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Other その他	1 (1.8)	2 (5.9)	3 (3.3)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)
Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) (ALS patients only) (n[%])						
No	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	0 (-)	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) (ALS patients only) (n[%])						
No	0 (-)	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
Yes	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tracheostomy positive pressure ventilation (TPPV) (ALS patients only) (n[%])						
No	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	0 (-)	2 (100.0)	2 (100.0)	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)

表 2.7.6.2-5 人口統計的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Duration of sialorrhea (months) [b)]						
n	29	16	45	25	14	39
Mean	28.3	46.1	34.6	29.6	48.6	36.4
SD	27.4	79.9	52.2	27.9	85.2	55.3
Min	3	8	3	3	8	3
Q1	6.8	12.2	10.3	7.1	12.4	11.9
Median	21.1	14.7	17.8	21.8	14.7	20.8
Q3	39.1	44.9	41.4	39.1	41.4	41.4
Max	126	332	332	126	332	332
Duration of diseases causing sialorrhea (months) [c)]						
n	23	14	37	22	10	32
Mean	101.2	198.4	138.0	101.0	201.6	132.4
SD	49.6	149.1	108.7	50.8	102.6	84.0
Min	33	8	8	33	32	32
Q1	61.1	93.7	64.7	61.1	128.2	63.3
Median	92.5	161.5	109.7	90.1	202.8	115.5
Q3	132.6	281.9	180.5	132.6	281.9	186.3
Max	197	567	567	197	363	363
Duration of Parkinson's disease (months)						
n	19	8	27	18	7	25
Mean	97.5	160.4	116.1	96.9	170.2	117.5
SD	46.5	80.3	64.0	47.8	81.5	66.4
Min	42	32	32	42	32	32
Q1	61.1	109.4	61.9	61.1	126.6	61.9
Median	87.8	160.4	106.7	81.4	192.5	108.3
Q3	116.5	215.1	165.0	116.5	217.2	165.0
Max	192	282	282	192	282	282
Duration of Atypical Parkinsonism (months)						
n	1	1	2	1	0	1
Mean	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
SD	-	-	27.5	-	-	-
Min	133	94	94	133	-	133
Q1	132.6	93.7	93.7	132.6	-	132.6
Median	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
Q3	132.6	93.7	132.6	132.6	-	132.6
Max	133	94	133	133	-	133
Duration of Multiple system atrophy (months)						
n	0	0	0	0	0	0
Duration of Corticobasal degeneration (months)						
n	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.2-5 人口統計的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Duration of Progressive supranuclear palsy (months)						
n	1	1	2	1	0	1
Mean	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
SD	-	-	27.5	-	-	-
Min	133	94	94	133	-	133
Q1	132.6	93.7	93.7	132.6	-	132.6
Median	132.6	93.7	113.1	132.6	-	132.6
Q3	132.6	93.7	132.6	132.6	-	132.6
Max	133	94	133	133	-	133
Duration of Stroke (months)						
n	3	0	3	3	0	3
Mean	114.7	-	114.7	114.7	-	114.7
SD	82.0	-	82.0	82.0	-	82.0
Min	33	-	33	33	-	33
Q1	32.8	-	32.8	32.8	-	32.8
Median	114.6	-	114.6	114.6	-	114.6
Q3	196.8	-	196.8	196.8	-	196.8
Max	197	-	197	197	-	197
Duration of Traumatic brain injury (months)						
n	0	0	0	0	0	0
Duration of Cerebral palsy (months)						
n	0	1	1	0	1	1
Mean	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
SD	-	-	-	-	-	-
Min	-	363	363	-	363	363
Q1	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
Median	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
Q3	-	362.8	362.8	-	362.8	362.8
Max	-	363	363	-	363	363
Duration of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (months)						
n	0	2	2	0	1	1
Mean	-	69.2	69.2	-	130.5	130.5
SD	-	86.7	86.7	-	-	-
Min	-	8	8	-	131	131
Q1	-	7.9	7.9	-	130.5	130.5
Median	-	69.2	69.2	-	130.5	130.5
Q3	-	130.5	130.5	-	130.5	130.5
Max	-	131	131	-	131	131
Duration of Muscular dystrophy (months)						
n	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.2-5 人口統計的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Duration of other disease (months)						
n	1	2	3	1	1	2
Mean	33.0	449.3	310.5	33.0	331.9	182.4
SD	-	166.0	267.5	-	-	211.4
Min	33	332	33	33	332	33
Q1	33.0	331.9	33.0	33.0	331.9	33.0
Median	33.0	449.3	331.9	33.0	331.9	182.4
Q3	33.0	566.7	566.7	33.0	331.9	331.9
Max	33	567	567	33	332	332
Edentulous jaws (n[%])						
No	41 (71.9)	21 (61.8)	62 (68.1)	33 (68.8)	15 (60.0)	48 (65.8)
Yes	16 (28.1)	13 (38.2)	29 (31.9)	15 (31.3)	10 (40.0)	25 (34.2)
Dentures (n[%])						
No	1 (1.8)	2 (5.9)	3 (3.3)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)
Yes	15 (26.3)	11 (32.4)	26 (28.6)	14 (29.2)	8 (32.0)	22 (30.1)
Prior treatment for sialorrhea (n[%]) [d)]						
No	54 (94.7)	33 (97.1)	87 (95.6)	46 (95.8)	25 (100.0)	71 (97.3)
Yes	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)
Treatment history for diseases causing sialorrhea (n[%]) [d)]						
No	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Yes	57 (100.0)	33 (97.1)	90 (98.9)	48 (100.0)	24 (96.0)	72 (98.6)
Treatment history with botulinum toxin formulation (n[%])						
No	54 (94.7)	32 (94.1)	86 (94.5)	47 (97.9)	23 (92.0)	70 (95.9)
Yes	3 (5.3)	2 (5.9)	5 (5.5)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)
Reason for use (n[%])						
Sialorrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper limb spasticity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lower limb spasticity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical dystonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blepharospasm	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)
Overactive bladder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.3)	1 (2.9)	4 (4.4)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)
Medical History (n[%]) [e)]						
No	43 (75.4)	28 (82.4)	71 (78.0)	38 (79.2)	21 (84.0)	59 (80.8)
Yes	14 (24.6)	6 (17.6)	20 (22.0)	10 (20.8)	4 (16.0)	14 (19.2)
Complications (including diseases causing sialorrhea) (n[%])						
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	57 (100.0)	34 (100.0)	91 (100.0)	48 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)

表 2.7.6.2-5　人口統計的及びその他のベースライン特性（FAS）（続き）

	1st Injection Period			2nd and 3rd Injection Period		
	Group A (N=57)	Group B (N=34)	Total (N=91)	Group A (N=48)	Group B (N=25)	Total (N=73)
Anti-Botulinum Toxin Antibody (prior dose test) (n[%])						
FIA negative and HDA not conducted	57 (100.0)	-	-	48 (100.0)	-	-
FIA positive and HDA negative	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-	-
FIA positive and HDA borderline	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-	-
FIA positive and HDA positive	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-	-
Dose of antiparkinsonian drugs at the time of before registration test (mg) (levodopa equivalent daily dose: LEDD)						
n	50	25	75	41	21	62
Mean	930.5	816.3	892.5	895.0	873.3	887.7
SD	462.5	336.5	425.8	406.1	324.0	377.7
Min	300	300	300	300	320	300
Q1	600.0	524.7	585.0	609.9	629.0	609.9
Median	807.2	859.1	814.4	800.0	900.0	836.8
Q3	1159.1	997.8	1141.1	1141.1	1027.6	1141.1
Max	2268	1403	2268	1867	1403	1867
Dose of antiparkinsonian drugs at the time of before registration test (mg) (levodopa equivalent daily dose: LEDD) (n[%])						
600 mg 未満	11 (22.0)	8 (32.0)	19 (25.3)	9 (22.0)	5 (23.8)	14 (22.6)
600 mg 以上	39 (78.0)	17 (68.0)	56 (74.7)	32 (78.0)	16 (76.2)	48 (77.4)

a）Multiple entries possible.
b）Duration of sialorrhea (months) = [Before registration test (date) - Onset of sialorrhea (date) + 1]/30.5
c）Duration of diseases causing sialorrhea (months) = [Before registration test (date) - Onset of the disease (date) + 1]/30.5
d）Medication administered within the following time period are included. The beginning of the period is the same day of the week which is 24 weeks before the date informed consent obtained. The end of the period is the date of 1st administration. (Period is not limited for treatment method.)
e）Medical history or surgical history related to selection or exclusion criteria
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-3］

2.7.6.2.3.2　既往歴及び合併症

2.7.6.2.3.2.1　既往歴

安全性解析対象集団において、グループを併合した集団では、選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴を有する被験者の割合は 21.7%（20/92 名）であった。2 名以上にみられた既往歴又は手術歴は、誤嚥性肺炎［5.4%（5/92 名）］、乳癌、結腸癌、脳出血、大腸ポリープ、及び子宮摘出［各 2.2%（2/92 名）］であった。

グループ A では、選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴を有する被験者の割合は 24.1%（14/58 名）で、2 名以上にみられた既往歴又は手術歴は、誤嚥性肺炎、結腸癌、脳出血、及び子宮摘出［各 3.4%（2/58 名）］であった。

グループ B では、選択基準又は除外基準に関わる既往歴又は手術歴を有する被験者の割合は 17.6%（6/34 名）で、2 名以上にみられた既往歴又は手術歴は、誤嚥性肺炎［8.8%（3/34 名）］及び乳癌［5.9%（2/34 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-1］。

2.7.6.2.3.2.2　　合併症

安全性解析対象集団のすべての被験者が合併症を有していた。

グループを併合した集団では、慢性流涎の原因疾患となる合併症以外の主な合併症は、便秘［57.6%（53/92 名）］、高血圧［29.3%（27/92 名）］、及び不眠症［22.8%（21/92 名）］であった。

グループ A では、慢性流涎の原因疾患となる合併症以外の主な合併症は、便秘［53.4%（31/58 名）］、高血圧［32.8%（19/58 名）］、背部痛、及び不眠症［各 25.9%（15/58 名）］であった。

グループ B では、慢性流涎の原因疾患となる合併症以外の主な合併症は、便秘［64.7%（22/34 名）］及び高血圧［23.5%（8/34 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-2］。

2.7.6.2.3.3　　前治療及び併用療法

2.7.6.2.3.3.1　　前治療

安全性解析対象集団において、グループを併合した集団では、慢性流涎に対する前治療歴のある被験者の割合は 4.3%（4/92 名）であった。2 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）分類クラス 2］は精神賦活薬［2.2%（2/92 名）］であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 5.4%（5/92 名）で、使用目的は「その他」が 4 名、「眼瞼痙攣」が 1 名であった。

グループ A では、慢性流涎に対する前治療歴のある被験者の割合は 5.2%（3/58 名）であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 5.2%（3/58 名）で、使用目的はいずれも「その他」［腹部のつっぱりのためが 1 名、お腹の筋緊張緩和のためが 1 名、慢性流涎の原因と推定される疾患（パーキンソン病）に対する治療が 1 名］であった。

グループ B では、慢性流涎に対する前治療歴のある被験者の割合は 2.9%（1/34 名）であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 5.9%（2/34 名）で、使用目的は「眼瞼痙攣」が 1 名、「その他」［慢性流涎の原因と推定される疾患（パーキンソン病）に対する治療］が 1 名であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-3］。

2.7.6.2.3.3.2　　併用薬及び併用療法

安全性解析対象集団において、グループを併合した集団では、併用薬を使用していた被験者の割合は 96.7%（89/92 名）であった。主な併用薬（ATC 分類クラス 2）は、抗パーキンソン薬［87.0%（80/92 名）］、全身用抗菌薬［28.3%（26/92 名）］、抗てんかん薬［27.2%（25/92 名）］であった。

グループ A では、併用薬を使用していた被験者の割合は 96.6%（56/58 名）で、主な併用薬（ATC 分類クラス 2）は、抗パーキンソン薬［91.4%（53/58 名）］、抗てんかん薬［29.3%（17/58 名）］、及び鎮痛薬［25.9%（15/58 名）］であった。

グループ B では、併用薬を使用していた被験者の割合は 97.1%（33/34 名）で、主な併用薬（ATC 分類クラス 2）は、抗パーキンソン薬［79.4%（27/34 名）］、全身用抗菌薬［44.1%（15/34 名）］、及び精神抑制薬［26.5%（9/34 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.3-5］。

2.7.6.2.4　　有効性

2.7.6.2.4.1　　主要評価項目（グループ A のみ）

FAS における、ベースラインから 1 回目投与下（投与 16 週後まで）の各検査時点の uSFR の変化量（MMRM 解析）を表 2.7.6.2-6 に示す。

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

1 回目投与 8、12、及び 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、1 回目投与 8 週後で−0.07 ± 0.010、1 回目投与 12 週後で−0.06 ± 0.013、1 回目投与 16 週後で−0.07 ± 0.012 であり、uSFR の減少は投与 16 週後まで持続した。

表 2.7.6.2-6　uSFR の変化量：1 回目投与下（投与 16 週後まで）（MMRM）（FAS）

Parameter (Unit) Group Study Visit	n	Least Square Mean	Standard Error	95% Confidence Interval
ΔuSFR (g/min)				
Group A				
Week 4 after 1st adm.	56	-0.08	0.009	-0.10 - -0.06
Week 8 after 1st adm.	55	-0.07	0.010	-0.09 - -0.05
Week 12 after 1st adm.	55	-0.06	0.013	-0.08 - -0.03
Week 16 after 1st adm.	54	-0.07	0.012	-0.09 - -0.04

The model of MMRM includes uSFR before administration test, visit as fixed effect.
An unstructured covariance structure is used as the within-patient error.
Degrees of freedom estimated using Kenward-Roger method.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-5］

PPS を対象とした MMRM 解析の結果は FAS と同様であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.1-1-1-2］。

主要評価項目について、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）解析による感度分析の結果は、MMRM 解析の結果と同様であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.1-1-2-1、Table 14.2.1-1-2-2、Table 14.2.1-1-2-3、Table 14.2.1-1-2-4］。

2.7.6.2.4.2　副次評価項目

2.7.6.2.4.2.1　uSFR（グループ A のみ）

FAS における、各検査時点の uSFR の測定値、uSFR のベースライン及び各投与前値からの変化量（OC 解析）を表 2.7.6.2-7 に示す。

ベースラインの uSFR（g/min）の平均値 ± 標準偏差は 0.21 ± 0.19、2 回目投与前（1 回目投与後 16 週検査）は 0.15 ± 0.14、3 回目投与前（2 回目投与後 16 週検査）は 0.12 ± 0.14 であった。

uSFR のベースラインからの変化量（g/min）の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で −0.08 ± 0.09、1 回目投与 8 週後で−0.07 ± 0.10、1 回目投与 12 週後で−0.06 ± 0.10、1 回目投与 16 週後で−0.07 ± 0.12、2 回目投与 4 週後で−0.10 ± 0.13、2 回目投与 16 週後で−0.09 ± 0.15、3 回目投与 4 週後で−0.12 ± 0.14、3 回目投与 16 週後で−0.10 ± 0.13 であり、いずれの検査時点でも同程度の uSFR の減少を認めた。2 回目投与下の uSFR の 2 回目投与前からの変化量（g/min）の平均値 ± 標準偏差は、2 回目投与 4 週後で−0.03 ± 0.07、2 回目投与 16 週後で−0.03 ± 0.08 であった。3 回目投与下の uSFR の 3 回目投与前からの変化量（g/min）の平均値 ± 標準偏差は、3 回目投与 4 週後で −0.02 ± 0.09、3 回目投与 16 週後で−0.01 ± 0.13 であった。

表 2.7.6.2-7　uSFR の測定値、ベースライン及び各投与前値からの変化量（OC）（FAS）

Parameter (Unit)	Observed Value								Change from Baseline										
Group / Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]		
uSFR (g/min)																			
Group A																			
Before adm. test	57	0.21	0.19	0.03	0.09	0.15	0.25	0.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 1st adm.	56	0.14	0.15	0.01	0.05	0.10	0.15	0.84	56	-0.08	0.09	-0.37	-0.13	-0.05	-0.02	0.05	-0.10	-	-0.05
Week 8 after 1st adm.	55	0.15	0.15	0.01	0.06	0.08	0.19	0.77	55	-0.07	0.10	-0.46	-0.12	-0.04	-0.01	0.12	-0.10	-	-0.04
Week 12 after 1st adm.	55	0.16	0.18	0.01	0.06	0.12	0.18	1.00	55	-0.06	0.10	-0.40	-0.09	-0.03	0.00	0.12	-0.08	-	-0.03
Week 16 after 1st adm.	54	0.15	0.14	0.01	0.05	0.12	0.20	0.65	54	-0.07	0.12	-0.49	-0.12	-0.02	0.02	0.08	-0.10	-	-0.03
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	0.12	0.13	0.01	0.05	0.08	0.12	0.68	48	-0.10	0.13	-0.56	-0.15	-0.07	-0.01	0.07	-0.13	-	-0.06
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	0.12	0.14	0.01	0.05	0.08	0.15	0.82	48	-0.09	0.15	-0.59	-0.12	-0.06	-0.01	0.18	-0.14	-	-0.05
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	0.10	0.10	0.01	0.04	0.08	0.13	0.48	48	-0.12	0.14	-0.53	-0.16	-0.09	-0.03	0.09	-0.16	-	-0.08
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	0.12	0.16	0.01	0.04	0.07	0.13	0.86	46	-0.10	0.13	-0.48	-0.16	-0.07	-0.01	0.08	-0.14	-	-0.06
At discontinuation	7	0.12	0.08	0.03	0.05	0.11	0.14	0.28	7	-0.09	0.11	-0.30	-0.15	-0.09	-0.01	0.03	-0.19	-	0.01

表 2.7.6.2-7　uSFR の測定値、ベースライン及び各投与前値からの変化量（OC）（FAS）（続き）

Parameter (Unit)	Change from Most Recent Injection										
Group	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a)]		
Study Visit											
uSFR (g/min)											
Group A											
Before adm. test	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b)]	48	-0.03	0.07	-0.24	-0.05	-0.02	0.01	0.09	-0.05	-	-0.01
Week 16 after 2nd adm. [b)]	48	-0.03	0.08	-0.23	-0.08	-0.02	0.02	0.17	-0.05	-	0.00
Week 4 after 3rd adm. [c)]	48	-0.02	0.09	-0.50	-0.04	-0.01	0.01	0.17	-0.05	-	0.00
Week 16 after 3rd adm. [c)]	46	-0.01	0.13	-0.50	-0.04	-0.01	0.02	0.60	-0.05	-	0.03
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a）Methods based on one-sample t-test

b）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 1st administration.

c）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 2nd administration.

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-8］

各検査時点の uSFR の変化率（OC 解析）を表 2.7.6.2-8 に、変化率のカテゴリー集計（OC 解析）を表 2.7.6.2-9 に示す。

uSFR のベースラインからの変化率の平均値は、1 回目投与 4 週後で−34.42%、1 回目投与 8 週後で−27.20%、1 回目投与 12 週後で−22.79%、1 回目投与 16 週後で−20.77%、2 回目投与 4 週後で−35.59%、2 回目投与 16 週後で−33.82%、3 回目投与 4 週後で−43.92%、3 回目投与 16 週後で−37.23%であった。

uSFR がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 66.1%（37/56 名）、1 回目投与 16 週後で 50.0%（27/54 名）、2 回目投与 4 週後で 68.8%（33/48 名）、2 回目投与 16 週後で 64.6%（31/48 名）、3 回目投与 4 週後で 70.8%（34/48 名）、3 回目投与 16 週後で 65.2%（30/46 名）であった。uSFR がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 35.7%（20/56 名）、1 回目投与 16 週後で 27.8%（15/54 名）、2 回目投与 4 週後で 43.8%（21/48 名）、2 回目投与 16 週後で 41.7%（20/48 名）、3 回目投与 4 週後で 60.4%（29/48 名）、3 回目投与 16 週後で 47.8%（22/46 名）であった。ほとんどの検査時点で、半数以上の被験者で uSFR がベースラインから 30%以上減少し、3 割以上の被験者で 50%以上減少した。uSFR がベースラインから 30%以上又は 50%以上減少した被験者の割合は、1 回目投与下に比べて 2 回目及び 3 回目投与下で高かった。

表 2.7.6.2-8　uSFR の変化率（OC）（FAS）

Parameter	Change Rate from Baseline (%)								Change Rate from Most Recent Injection (%)							
Group Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
uSFR																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	56	-34.42	35.46	-88.2	-57.20	-40.99	-15.31	72.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	55	-27.20	33.51	-86.9	-53.80	-26.47	-8.05	57.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	55	-22.79	41.86	-91.2	-55.91	-27.90	-0.43	106.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	54	-20.77	42.67	-86.6	-53.17	-30.53	15.38	71.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-35.59	42.55	-92.9	-68.16	-45.78	-5.06	71.2	48	-11.76	46.68	-78.2	-42.12	-21.43	7.02	156.5
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	-33.82	41.98	-94.2	-62.56	-40.73	-4.14	79.1	48	-2.89	60.68	-88.4	-42.86	-20.96	22.94	159.1
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-43.92	45.31	-91.3	-73.47	-56.49	-26.42	111.1	48	1.95	77.67	-72.8	-44.55	-12.78	8.73	329.4
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	-37.23	46.16	-89.7	-71.14	-46.44	-13.71	115.8	46	16.69	95.08	-80.0	-43.33	-14.00	46.67	482.4
At discontinuation	7	-33.79	35.55	-72.8	-51.99	-45.13	-12.38	35.5	-	-	-	-	-	-	-	-

a）For change rate from baseline, baseline is before administration test. For change rate from most recent injection, baseline is week 16 after 1st administration.

b）For change rate from baseline, baseline is before administration test. For change rate from most recent injection, baseline is week 16 after 2nd administration.

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-9］

表 2.7.6.2-9　uSFR の変化率のカテゴリー集計（OC）（FAS）

Parameter		Change Rate from Baseline								
Group	N	10%以上減少	95% Confidence Interval [a]		30%以上減少	95% Confidence Interval [a]		50%以上減少	95% Confidence Interval [a]	
Study Visit		n (%)			n (%)			n (%)		
uSFR										
Group A										
Week 4 after 1st adm.	56	44 (78.6)	65.6	88.4	37 (66.1)	52.2	78.2	20 (35.7)	23.4	49.6
Week 8 after 1st adm.	55	39 (70.9)	57.1	82.4	25 (45.5)	32.0	59.4	15 (27.3)	16.1	41.0
Week 12 after 1st adm.	55	36 (65.5)	51.4	77.8	25 (45.5)	32.0	59.4	14 (25.5)	14.7	39.0
Week 16 after 1st adm.	54	33 (61.1)	46.9	74.1	27 (50.0)	36.1	63.9	15 (27.8)	16.5	41.6
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	35 (72.9)	58.2	84.7	33 (68.8)	53.7	81.3	21 (43.8)	29.5	58.8
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	35 (72.9)	58.2	84.7	31 (64.6)	49.5	77.8	20 (41.7)	27.6	56.8
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	40 (83.3)	69.8	92.5	34 (70.8)	55.9	83.0	29 (60.4)	45.3	74.2
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	37 (80.4)	66.1	90.6	30 (65.2)	49.8	78.6	22 (47.8)	32.9	63.1
At discontinuation	7	6 (85.7)	42.1	99.6	5 (71.4)	29.0	96.3	3 (42.9)	9.9	81.6

表 2.7.6.2-9　uSFR の変化率のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter	Change Rate from Most Recent Injection												
Group	N	10%以上減少	95% Confidence Interval [a]			30%以上減少	95% Confidence Interval [a]			50%以上減少	95% Confidence Interval [a]		
Study Visit		n (%)				n (%)				n (%)			
uSFR													
Group A													
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	30 (62.5)	47.4	-	76.0	22 (45.8)	31.4	-	60.8	8 (16.7)	7.5	-	30.2
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	29 (60.4)	45.3	-	74.2	19 (39.6)	25.8	-	54.7	7 (14.6)	6.1	-	27.8
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	26 (54.2)	39.2	-	68.6	16 (33.3)	20.4	-	48.4	10 (20.8)	10.5	-	35.0
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	24 (52.2)	36.9	-	67.1	14 (30.4)	17.7	-	45.8	9 (19.6)	9.4	-	33.9
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a）Clopper-Pearson method

b）For change rate from baseline, baseline is before administration test. For change rate from most recent injection, baseline is week 16 after 1st administration, and denominator is the number of subjects with not missing values in baseline and study visit.

c）For change rate from baseline, baseline is before administration test. For change rate from most recent injection, baseline is week 16 after 2nd administration, and denominator is the number of subjects with not missing values in baseline and study visit.

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-10］

2.7.6.2.4.2.2　GICS

（1）被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS

FAS における、1 回目投与下（投与 16 週後まで）の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（MMRM 解析）を表 2.7.6.2-10 に示す。

グループを併合した集団において、1 回目投与下（投与 16 週後まで）の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、1 回目投与 1 週後で 0.54 ± 0.098、1 回目投与 2 週後で 0.65 ± 0.107、1 回目投与 4 週後で 0.63 ± 0.115、1 回目投与 8 週後で 0.47 ± 0.125、1 回目投与 12 週後で 0.54 ± 0.110、1 回目投与 16 週後で 0.57 ± 0.114 であり、投与 1 週後から 16 週後まで継続して改善方向の値を示した。

グループごとの被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS についても、グループを併合した集団の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-10　被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS：1 回目投与下（投与 16 週後まで）（MMRM）（FAS）

Parameter Group Study Visit	n	Least Square Mean	Standard Error	95% Confidence Interval
GICS				
Group A				
Week 1 after 1st adm.	57	0.46	0.129	0.20 - 0.71
Week 2 after 1st adm.	57	0.58	0.139	0.30 - 0.86
Week 4 after 1st adm.	56	0.52	0.160	0.20 - 0.84
Week 8 after 1st adm.	55	0.31	0.163	-0.02 - 0.63
Week 12 after 1st adm.	55	0.60	0.131	0.34 - 0.86
Week 16 after 1st adm.	54	0.54	0.142	0.25 - 0.82
Group B				
Week 1 after 1st adm.	34	0.68	0.148	0.37 - 0.98
Week 2 after 1st adm.	34	0.77	0.166	0.43 - 1.10
Week 4 after 1st adm.	32	0.82	0.145	0.53 - 1.12
Week 8 after 1st adm.	33	0.75	0.185	0.38 - 1.13
Week 12 after 1st adm.	33	0.46	0.199	0.05 - 0.86
Week 16 after 1st adm.	30	0.66	0.191	0.26 - 1.05
Total				
Week 1 after 1st adm.	91	0.54	0.098	0.34 - 0.73
Week 2 after 1st adm.	91	0.65	0.107	0.44 - 0.86
Week 4 after 1st adm.	88	0.63	0.115	0.40 - 0.86
Week 8 after 1st adm.	88	0.47	0.125	0.22 - 0.72
Week 12 after 1st adm.	88	0.54	0.110	0.32 - 0.76
Week 16 after 1st adm.	84	0.57	0.114	0.34 - 0.80

The model of MMRM includes total DSFS score before administration test, visit as fixed effect.
An unstructured covariance structure is used as the within-patient error.
Degrees of freedom estimated using Kenward-Roger method.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-12］

FAS における、各検査時点の被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（OC 解析）を表 2.7.6.2-11 に示す。

グループを併合した集団において、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 1 週後で 0.54 ± 0.92、1 回目投与 2 週後で 0.65 ± 1.02、1 回目投与 4 週後で 0.65 ± 1.07、1 回目投与 8 週後で 0.49 ± 1.17、1 回目投与 12 週後で 0.55 ± 1.04、1 回目投与 16 週後で 0.60 ± 1.05、2 回目投与 1 週後で 0.74 ± 0.94、2 回目投与 2 週後で 0.71 ± 1.06、2 回目投与 4 週後で 0.64 ± 0.97、2 回目投与 8 週後で 0.47 ± 1.02、2 回目投与 16 週後で 0.59 ± 0.96、3 回目投与 4 週後で 0.54 ± 1.07、3 回目投与 8 週後で 0.51 ± 0.99、3 回目投与 16 週後で 0.54 ± 1.03 であり、いずれの検査時点でも、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS は改善方向の値を示した。

グループごとの被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS についても、グループを併合した集団の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-11　被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（OC）（FAS）

Parameter / Group / Study Visit	Observed Value										
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a)]		
GICS											
Group A											
Week 1 after 1st adm.	57	0.46	0.96	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.20	-	0.71
Week 2 after 1st adm.	57	0.58	1.05	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.30	-	0.86
Week 4 after 1st adm.	56	0.55	1.19	-3	0.0	1.0	1.0	3	0.23	-	0.87
Week 8 after 1st adm.	55	0.33	1.22	-3	0.0	1.0	1.0	2	0.00	-	0.66
Week 12 after 1st adm.	55	0.60	0.97	-2	0.0	1.0	1.0	2	0.34	-	0.86
Week 16 after 1st adm.	54	0.56	1.06	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.27	-	0.84
Week 1 after 2nd adm.	48	0.63	0.96	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.35	-	0.90
Week 2 after 2nd adm.	48	0.58	0.99	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.30	-	0.87
Week 4 after 2nd adm.	48	0.60	0.96	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.32	-	0.88
Week 8 after 2nd adm.	48	0.38	1.00	-1	0.0	0.0	1.0	2	0.08	-	0.67
Week 16 after 2nd adm.	48	0.52	0.99	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.23	-	0.81
Week 4 after 3rd adm.	48	0.44	1.07	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.13	-	0.75
Week 8 after 3rd adm.	47	0.34	1.03	-2	0.0	0.0	1.0	3	0.04	-	0.64
Week 16 after 3rd adm.	46	0.50	1.03	-2	0.0	0.5	1.0	3	0.19	-	0.81
At discontinuation	7	0.14	1.68	-2	-2.0	0.0	2.0	2	-1.41	-	1.69

表 2.7.6.2-11　被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS（OC）（FAS）（続き）

Parameter / Group / Study Visit	Observed Value									
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]	
Group B										
Week 1 after 1st adm.	34	0.68	0.84	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.38	0.97
Week 2 after 1st adm.	34	0.76	0.96	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.43	1.10
Week 4 after 1st adm.	32	0.81	0.82	-1	0.5	1.0	1.0	2	0.52	1.11
Week 8 after 1st adm.	33	0.76	1.06	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.38	1.13
Week 12 after 1st adm.	33	0.45	1.15	-3	0.0	1.0	1.0	2	0.05	0.86
Week 16 after 1st adm.	30	0.67	1.06	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.27	1.06
Week 1 after 2nd adm.	25	0.96	0.89	0	0.0	1.0	2.0	3	0.59	1.33
Week 2 after 2nd adm.	25	0.96	1.17	-1	0.0	1.0	2.0	3	0.48	1.44
Week 4 after 2nd adm.	24	0.71	1.00	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.29	1.13
Week 8 after 2nd adm.	24	0.67	1.05	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.22	1.11
Week 16 after 2nd adm.	22	0.73	0.88	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.34	1.12
Week 4 after 3rd adm.	21	0.76	1.04	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.29	1.24
Week 8 after 3rd adm.	20	0.90	0.79	0	0.0	1.0	1.0	3	0.53	1.27
Week 16 after 3rd adm.	19	0.63	1.07	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.12	1.14
At discontinuation	6	-0.50	1.64	-3	-2.0	0.0	1.0	1	-2.22	1.22
Total										
Week 1 after 1st adm.	91	0.54	0.92	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.35	0.73
Week 2 after 1st adm.	91	0.65	1.02	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.44	0.86
Week 4 after 1st adm.	88	0.65	1.07	-3	0.0	1.0	1.0	3	0.42	0.87
Week 8 after 1st adm.	88	0.49	1.17	-3	0.0	1.0	1.0	3	0.24	0.74
Week 12 after 1st adm.	88	0.55	1.04	-3	0.0	1.0	1.0	2	0.33	0.77
Week 16 after 1st adm.	84	0.60	1.05	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.37	0.82
Week 1 after 2nd adm.	73	0.74	0.94	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.52	0.96
Week 2 after 2nd adm.	73	0.71	1.06	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.46	0.96
Week 4 after 2nd adm.	72	0.64	0.97	-1	0.0	1.0	1.0	3	0.41	0.87
Week 8 after 2nd adm.	72	0.47	1.02	-1	0.0	0.0	1.0	3	0.23	0.71
Week 16 after 2nd adm.	70	0.59	0.96	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.36	0.81
Week 4 after 3rd adm.	69	0.54	1.07	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.28	0.79
Week 8 after 3rd adm.	67	0.51	0.99	-2	0.0	0.0	1.0	3	0.27	0.75
Week 16 after 3rd adm.	65	0.54	1.03	-2	0.0	1.0	1.0	3	0.28	0.79
At discontinuation	13	-0.15	1.63	-3	-2.0	0.0	1.0	2	-1.14	0.83

a) Methods based on one-sample t-test
SD：標準偏差
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-13］

FAS における、各検査時点の被験者（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 2.7.6.2-12 に示す。

グループを併合した集団において、各検査時点で被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が+2（大幅に良くなった）、+1（少し良くなった）、又は 0（変わらなかった）の被験者の割合は、1 回目投与 1 週後では+2 が 5.5%（5/91 名）、+1 が 46.2%（42/91 名）、0 が 33.0%（30/91 名）、1 回目投与 2 週後では+2 が 13.2%（12/91 名）、+1 が 41.8%（38/91 名）、0 が 31.9%（29/91 名）、1 回目投与 4 週後では+2 が 18.2%（16/88 名）、

+1 が 43.2%（38/88 名）、0 が 23.9%（21/88 名）、1 回目投与 8 週後では+2 が 14.8%（13/88 名）、+1 が 42.0%（37/88 名）、0 が 25.0%（22/88 名）、1 回目投与 12 週後では+2 が 15.9%（14/88 名）、+1 が 43.2%（38/88 名）、0 が 23.9%（21/88 名）、1 回目投与 16 週後では+2 が 15.5%（13/84 名）、+1 が 39.3%（33/84 名）、0 が 27.4%（23/84 名）であった。2 回目投与 1 週後では+2 が 19.2%（14/73 名）、+1 が 34.2%（25/73 名）、0 が 37.0%（27/73 名）、2 回目投与 2 週後では+2 が 17.8%（13/73 名）、+1 が 37.0%（27/73 名）、0 が 28.8%（21/73 名）、2 回目投与 4 週後では+2 が 12.5%（9/72 名）、+1 が 44.4%（32/72 名）、0 が 26.4%（19/72 名）、2 回目投与 8 週後では+2 が 15.3%（11/72 名）、+1 が 31.9%（23/72 名）、0 が 31.9%（23/72 名）、2 回目投与 16 週後では+2 が 8.6%（6/70 名）、+1 が 47.1%（33/70 名）、0 が 28.6%（20/70 名）であった。3 回目投与 4 週後では+2 が 13.0%（9/69 名）、+1 が 37.7%（26/69 名）、0 が 30.4%（21/69 名）、3 回目投与 8 週後では+2 が 9.0%（6/67 名）、+1 が 37.3%（25/67 名）、0 が 41.8%（28/67 名）、3 回目投与 16 週後では+2 が 12.3%（8/65 名）、+1 が 35.4%（23/65 名）、0 が 36.9%（24/65 名）であった。

表 2.7.6.2-12　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）（FAS）

Parameter		Observed Value						
Group	N	-3: Very much worse	-2: Much worse	-1: Minimally worse	0: No change	+1: Minimally improved	+2: Much improved	+3: Very much improved
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
GICS								
Group A								
Week 1 after 1st adm.	57	0 (0.0)	1 (1.8)	8 (14.0)	18 (31.6)	26 (45.6)	2 (3.5)	2 (3.5)
Week 2 after 1st adm.	57	0 (0.0)	2 (3.5)	5 (8.8)	19 (33.3)	22 (38.6)	7 (12.3)	2 (3.5)
Week 4 after 1st adm.	56	1 (1.8)	2 (3.6)	6 (10.7)	16 (28.6)	19 (33.9)	11 (19.6)	1 (1.8)
Week 8 after 1st adm.	55	2 (3.6)	2 (3.6)	8 (14.5)	15 (27.3)	20 (36.4)	8 (14.5)	0 (0.0)
Week 12 after 1st adm.	55	0 (0.0)	1 (1.8)	8 (14.5)	11 (20.0)	27 (49.1)	8 (14.5)	0 (0.0)
Week 16 after 1st adm.	54	0 (0.0)	1 (1.9)	9 (16.7)	13 (24.1)	22 (40.7)	8 (14.8)	1 (1.9)
Week 1 after 2nd adm.	48	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.4)	18 (37.5)	16 (33.3)	8 (16.7)	1 (2.1)
Week 2 after 2nd adm.	48	0 (0.0)	1 (2.1)	5 (10.4)	15 (31.3)	20 (41.7)	6 (12.5)	1 (2.1)
Week 4 after 2nd adm.	48	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	10 (20.8)	24 (50.0)	5 (10.4)	1 (2.1)
Week 8 after 2nd adm.	48	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (22.9)	15 (31.3)	15 (31.3)	7 (14.6)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm.	48	0 (0.0)	1 (2.1)	6 (12.5)	15 (31.3)	20 (41.7)	5 (10.4)	1 (2.1)
Week 4 after 3rd adm.	48	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	14 (29.2)	19 (39.6)	5 (10.4)	1 (2.1)
Week 8 after 3rd adm.	47	0 (0.0)	3 (6.4)	3 (6.4)	22 (46.8)	14 (29.8)	4 (8.5)	1 (2.1)
Week 16 after 3rd adm.	46	0 (0.0)	1 (2.2)	6 (13.0)	16 (34.8)	16 (34.8)	6 (13.0)	1 (2.2)
At discontinuation	7	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.2-12　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）（FAS）（続き）

Parameter		Observed Value						
Group	N	-3: Very much worse	-2: Much worse	-1: Minimally worse	0: No change	+1: Minimally improved	+2: Much improved	+3: Very much improved
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Group B								
Week 1 after 1st adm.	34	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	12 (35.3)	16 (47.1)	3 (8.8)	1 (2.9)
Week 2 after 1st adm.	34	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	10 (29.4)	16 (47.1)	5 (14.7)	1 (2.9)
Week 4 after 1st adm.	32	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	5 (15.6)	19 (59.4)	5 (15.6)	0 (0.0)
Week 8 after 1st adm.	33	0 (0.0)	2 (6.1)	1 (3.0)	7 (21.2)	17 (51.5)	5 (15.2)	1 (3.0)
Week 12 after 1st adm.	33	1 (3.0)	0 (0.0)	5 (15.2)	10 (30.3)	11 (33.3)	6 (18.2)	0 (0.0)
Week 16 after 1st adm.	30	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	10 (33.3)	11 (36.7)	5 (16.7)	1 (3.3)
Week 1 after 2nd adm.	25	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	6 (24.0)	1 (4.0)
Week 2 after 2nd adm.	25	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	7 (28.0)	2 (8.0)
Week 4 after 2nd adm.	24	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	9 (37.5)	8 (33.3)	4 (16.7)	1 (4.2)
Week 8 after 2nd adm.	24	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	8 (33.3)	8 (33.3)	4 (16.7)	1 (4.2)
Week 16 after 2nd adm.	22	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	5 (22.7)	13 (59.1)	1 (4.5)	1 (4.5)
Week 4 after 3rd adm.	21	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	7 (33.3)	7 (33.3)	4 (19.0)	1 (4.8)
Week 8 after 3rd adm.	20	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	11 (55.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
Week 16 after 3rd adm.	19	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	8 (42.1)	7 (36.8)	2 (10.5)	1 (5.3)
At discontinuation	6	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total								
Week 1 after 1st adm.	91	0 (0.0)	1 (1.1)	10 (11.0)	30 (33.0)	42 (46.2)	5 (5.5)	3 (3.3)
Week 2 after 1st adm.	91	0 (0.0)	3 (3.3)	6 (6.6)	29 (31.9)	38 (41.8)	12 (13.2)	3 (3.3)
Week 4 after 1st adm.	88	1 (1.1)	2 (2.3)	9 (10.2)	21 (23.9)	38 (43.2)	16 (18.2)	1 (1.1)
Week 8 after 1st adm.	88	2 (2.3)	4 (4.5)	9 (10.2)	22 (25.0)	37 (42.0)	13 (14.8)	1 (1.1)
Week 12 after 1st adm.	88	1 (1.1)	1 (1.1)	13 (14.8)	21 (23.9)	38 (43.2)	14 (15.9)	0 (0.0)
Week 16 after 1st adm.	84	0 (0.0)	2 (2.4)	11 (13.1)	23 (27.4)	33 (39.3)	13 (15.5)	2 (2.4)
Week 1 after 2nd adm.	73	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)	27 (37.0)	25 (34.2)	14 (19.2)	2 (2.7)
Week 2 after 2nd adm.	73	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (11.0)	21 (28.8)	27 (37.0)	13 (17.8)	3 (4.1)
Week 4 after 2nd adm.	72	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.9)	19 (26.4)	32 (44.4)	9 (12.5)	2 (2.8)
Week 8 after 2nd adm.	72	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (19.4)	23 (31.9)	23 (31.9)	11 (15.3)	1 (1.4)
Week 16 after 2nd adm.	70	0 (0.0)	1 (1.4)	8 (11.4)	20 (28.6)	33 (47.1)	6 (8.6)	2 (2.9)
Week 4 after 3rd adm.	69	0 (0.0)	2 (2.9)	9 (13.0)	21 (30.4)	26 (37.7)	9 (13.0)	2 (2.9)
Week 8 after 3rd adm.	67	0 (0.0)	3 (4.5)	3 (4.5)	28 (41.8)	25 (37.3)	6 (9.0)	2 (3.0)
Week 16 after 3rd adm.	65	0 (0.0)	2 (3.1)	6 (9.2)	24 (36.9)	23 (35.4)	8 (12.3)	2 (3.1)
At discontinuation	13	1 (7.7)	3 (23.1)	0 (0.0)	4 (30.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	0 (0.0)

出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-14]

（2）被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が改善方向の値を示した被験者の割合

FAS における、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が改善方向の値を示した被験者の割合（OC 解析）を表 2.7.6.2-13 に示す。

グループを併合した集団において、被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は、1 回目投与 1 週後で 54.9%（50/91 名）、1 回目投与 4 週後で 62.5%（55/88 名）、1 回目投与 16 週後で 57.1%（48/84 名）、2 回目投与 1 週後で 56.2%（41/73 名）、2 回目投与 4 週後で 59.7%（43/72 名）、2 回目

投与 16 週後で 58.6%（41/70 名）、3 回目投与 4 週後で 53.6%（37/69 名）、3 回目投与 16 週後で 50.8%（33/65 名）であった。GICS が 2 以上の改善方向の値を示した被験者の割合は、1 回目投与 1 週後で 8.8%（8/91 名）、1 回目投与 4 週後で 19.3%（17/88 名）、1 回目投与 16 週後で 17.9%（15/84 名）、2 回目投与 1 週後で 21.9%（16/73 名）、2 回目投与 4 週後で 15.3%（11/72 名）、2 回目投与 16 週後で 11.4%（8/70 名）、3 回目投与 4 週後で 15.9%（11/69 名）、3 回目投与 16 週後で 15.4%（10/65 名）であった。ほとんどの検査時点で、半数以上の被験者で GICS が 1 以上の改善方向の値を示した。

グループごとの被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS についても、グループを併合した集団の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-13　被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が改善方向の値を示した被験者の割合（OC）（FAS）

Parameter	Observed Value					
Group	N	+1 以上	95% Confidence Interval [a)]		+2 以上	95% Confidence Interval [a)]
Study Visit		n (%)			n (%)	
GICS						
Group A						
Week 1 after 1st adm.	57	30 (52.6)	39.0 - 66.0		4 (7.0)	1.9 - 17.0
Week 2 after 1st adm.	57	31 (54.4)	40.7 - 67.6		9 (15.8)	7.5 - 27.9
Week 4 after 1st adm.	56	31 (55.4)	41.5 - 68.7		12 (21.4)	11.6 - 34.4
Week 8 after 1st adm.	55	28 (50.9)	37.1 - 64.6		8 (14.5)	6.5 - 26.7
Week 12 after 1st adm.	55	35 (63.6)	49.6 - 76.2		8 (14.5)	6.5 - 26.7
Week 16 after 1st adm.	54	31 (57.4)	43.2 - 70.8		9 (16.7)	7.9 - 29.3
Week 1 after 2nd adm.	48	25 (52.1)	37.2 - 66.7		9 (18.8)	8.9 - 32.6
Week 2 after 2nd adm.	48	27 (56.3)	41.2 - 70.5		7 (14.6)	6.1 - 27.8
Week 4 after 2nd adm.	48	30 (62.5)	47.4 - 76.0		6 (12.5)	4.7 - 25.2
Week 8 after 2nd adm.	48	22 (45.8)	31.4 - 60.8		7 (14.6)	6.1 - 27.8
Week 16 after 2nd adm.	48	26 (54.2)	39.2 - 68.6		6 (12.5)	4.7 - 25.2
Week 4 after 3rd adm.	48	25 (52.1)	37.2 - 66.7		6 (12.5)	4.7 - 25.2
Week 8 after 3rd adm.	47	19 (40.4)	26.4 - 55.7		5 (10.6)	3.5 - 23.1
Week 16 after 3rd adm.	46	23 (50.0)	34.9 - 65.1		7 (15.2)	6.3 - 28.9
At discontinuation	7	3 (42.9)	9.9 - 81.6		2 (28.6)	3.7 - 71.0

表 2.7.6.2-13　被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS が改善方向の値を示した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Observed Value					
Group	N	+1 以上	95% Confidence Interval [a]		+2 以上	95% Confidence Interval [a]	
Study Visit		n (%)			n (%)		
Group B							
Week 1 after 1st adm.	34	20 (58.8)	40.7	75.4	4 (11.8)	3.3	27.5
Week 2 after 1st adm.	34	22 (64.7)	46.5	80.3	6 (17.6)	6.8	34.5
Week 4 after 1st adm.	32	24 (75.0)	56.6	88.5	5 (15.6)	5.3	32.8
Week 8 after 1st adm.	33	23 (69.7)	51.3	84.4	6 (18.2)	7.0	35.5
Week 12 after 1st adm.	33	17 (51.5)	33.5	69.2	6 (18.2)	7.0	35.5
Week 16 after 1st adm.	30	17 (56.7)	37.4	74.5	6 (20.0)	7.7	38.6
Week 1 after 2nd adm.	25	16 (64.0)	42.5	82.0	7 (28.0)	12.1	49.4
Week 2 after 2nd adm.	25	16 (64.0)	42.5	82.0	9 (36.0)	18.0	57.5
Week 4 after 2nd adm.	24	13 (54.2)	32.8	74.4	5 (20.8)	7.1	42.2
Week 8 after 2nd adm.	24	13 (54.2)	32.8	74.4	5 (20.8)	7.1	42.2
Week 16 after 2nd adm.	22	15 (68.2)	45.1	86.1	2 (9.1)	1.1	29.2
Week 4 after 3rd adm.	21	12 (57.1)	34.0	78.2	5 (23.8)	8.2	47.2
Week 8 after 3rd adm.	20	14 (70.0)	45.7	88.1	3 (15.0)	3.2	37.9
Week 16 after 3rd adm.	19	10 (52.6)	28.9	75.6	3 (15.8)	3.4	39.6
At discontinuation	6	2 (33.3)	4.3	77.7	0 (0.0)	0.0	45.9
Total							
Week 1 after 1st adm.	91	50 (54.9)	44.2	65.4	8 (8.8)	3.9	16.6
Week 2 after 1st adm.	91	53 (58.2)	47.4	68.5	15 (16.5)	9.5	25.7
Week 4 after 1st adm.	88	55 (62.5)	51.5	72.6	17 (19.3)	11.7	29.1
Week 8 after 1st adm.	88	51 (58.0)	47.0	68.4	14 (15.9)	9.0	25.2
Week 12 after 1st adm.	88	52 (59.1)	48.1	69.5	14 (15.9)	9.0	25.2
Week 16 after 1st adm.	84	48 (57.1)	45.9	67.9	15 (17.9)	10.4	27.7
Week 1 after 2nd adm.	73	41 (56.2)	44.1	67.8	16 (21.9)	13.1	33.1
Week 2 after 2nd adm.	73	43 (58.9)	46.8	70.3	16 (21.9)	13.1	33.1
Week 4 after 2nd adm.	72	43 (59.7)	47.5	71.1	11 (15.3)	7.9	25.7
Week 8 after 2nd adm.	72	35 (48.6)	36.7	60.7	12 (16.7)	8.9	27.3
Week 16 after 2nd adm.	70	41 (58.6)	46.2	70.2	8 (11.4)	5.1	21.3
Week 4 after 3rd adm.	69	37 (53.6)	41.2	65.7	11 (15.9)	8.2	26.7
Week 8 after 3rd adm.	67	33 (49.3)	36.8	61.8	8 (11.9)	5.3	22.2
Week 16 after 3rd adm.	65	33 (50.8)	38.1	63.4	10 (15.4)	7.6	26.5
At discontinuation	13	5 (38.5)	13.9	68.4	2 (15.4)	1.9	45.4

a) Clopper-Pearson method
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-15］

（3）被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の効果持続期間

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

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

グループを併合した集団において、1 回目投与下で GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者の 35.8%（29/81 名）、2 以上の改善方向の値を示した被験者の 21.7%（10/46 名）は、効果持続期間が 2 週間未満であった。本解析では、GICS が 1 以上の改善方向の値を示すまでに 0 以下の測定値があった場合、その時点までの期間を効果持続期間として算出する方法とした。GICS が 1 以上の改善方向の値を示した被験者で、効果持続期間が 2 週間未満であった 29 名のうち 24 名は、GICS が 1 以上の改善方向の値を示すまでに 0 以下の測定値があった被験者であった。GICS が 2 以上の改善方向の値を示した被験者で、効果持続期間が 2 週間未満であった 10 名はいずれも、GICS が 2 以上の改善方向の値を示すまでに 0 以下の測定値があった被験者であった[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-16、Listing 16.2.6-2-1]。

（4）被験者の評価による GICS

グループを併合した集団において、被験者の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、いずれの検査時点でも改善方向の値を示した［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-17］。

（5）介護者の評価による GICS

グループを併合した集団において、介護者の評価による GICS の平均値 ± 標準偏差は、いずれの検査時点でも改善方向の値を示した［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-18］。

2.7.6.2.4.2.3　DSFS

（1）DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量

FAS における、1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM 解析）を表 2.7.6.2-14 に示す。

グループを併合した集団において、1 回目投与下（投与 16 週後まで）の DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、1 回目投与 4 週後で−1.35 ± 0.189、1 回目投与 8 週後で−1.56 ± 0.209、1 回目投与 12 週後で−1.54 ± 0.201、1 回目投与 16 週後で−1.41 ± 0.194 であり、いずれの検査時点でも DSFS の合計スコアの減少（改善）を認めた。

グループごとの DSFS の合計スコアについても、グループを併合した集団の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-14　DSFS の合計スコアの変化量：1 回目投与下（投与 16 週後まで）（MMRM）（FAS）

Parameter Group Study Visit	n	Least Square Mean	Standard Error	95% Confidence Interval
Total DSFS				
Group A				
Week 4 after 1st adm.	56	-1.10	0.215	-1.54 - -0.67
Week 8 after 1st adm.	55	-1.40	0.215	-1.83 - -0.97
Week 12 after 1st adm.	55	-1.42	0.207	-1.84 - -1.01
Week 16 after 1st adm.	54	-1.32	0.214	-1.75 - -0.89
Group B				
Week 4 after 1st adm.	33	-1.75	0.336	-2.44 - -1.07
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	30	-1.56	0.387	-2.35 - -0.77
Total				
Week 4 after 1st adm.	89	-1.35	0.189	-1.73 - -0.97
Week 8 after 1st adm.	55	-1.56	0.209	-1.98 - -1.14
Week 12 after 1st adm.	55	-1.54	0.201	-1.94 - -1.14
Week 16 after 1st adm.	84	-1.41	0.194	-1.79 - -1.03

The model of MMRM includes DSFS total score before administration test, visit as fixed effect.
An unstructured covariance structure is used as the within-patient error.
Degrees of freedom estimated using Kenward-Roger method.
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-20]

FAS における、各検査時点の DSFS の合計スコア及びサブスコア（重症度スコア、頻度スコア）の変化量（OC 解析）を表 2.7.6.2-15 に示す。

グループを併合した集団において、ベースラインの DSFS の合計スコアの平均値 ± 標準偏差は 7.55 ± 0.93、重症度スコアは 4.24 ± 0.72、頻度スコアは 3.31 ± 0.53 であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-9-1-1-3］。

グループ A 及びグループ B のいずれも DSFS を評価した 1 回目投与 4、16 週後、2 回目投与 16 週後、及び 3 回目投与 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平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−1.36 ± 1.82、1 回目投与 16 週後で−1.39 ± 1.79、2 回目投与 16 週後で−1.60 ± 1.71、3 回目投与 16 週後で−1.89 ± 1.68 であった。DSFS のサブスコアについて、重症度スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−0.83 ± 1.19、1 回目投与 16 週後で−0.80 ± 1.17、2 回目投与 16 週後で−0.93 ± 1.16、3 回目投与 16 週後で−1.08 ± 1.22、頻度スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−0.53 ± 0.88、1 回目投与 16 週後で−0.60 ± 0.85、2 回目投与 16 週後で−0.67 ± 0.86、3 回目投与 16 週後で−0.82 ± 0.81 であった。いずれの検査時点でも DSFS の合計スコア及びサブスコアの減少（改善）を認めた。

グループごとの DSFS の合計スコア及びサブスコアについても、グループを併合した集団の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-15　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量（OC）（FAS）

Parameter	Change from Baseline									Change from Most Recent Injection								
Group / Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]
Total DSFS																		
Group A																		
Week 4 after 1st adm.	56	-1.11	1.61	-6	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.54 - -0.67	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	55	-1.44	1.61	-5	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.87 - -1.00	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	55	-1.45	1.54	-5	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.87 - -1.04	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	54	-1.35	1.58	-6	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.78 - -0.92	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	-1.77	1.51	-5	-3.0	-2.0	-1.0	1	-2.21 - -1.33	48	-0.33	1.21	-3	-1.0	0.0	0.0	4	-0.68 - 0.02
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	-1.60	1.62	-6	-2.5	-1.5	-0.5	2	-2.07 - -1.13	48	-0.17	1.24	-3	-1.0	0.0	0.5	3	-0.53 - 0.19
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	-1.92	1.69	-6	-3.0	-1.0	-1.0	0	-2.41 - -1.43	48	-0.31	1.49	-4	-1.0	0.0	0.0	3	-0.75 - 0.12
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	-1.96	1.74	-6	-3.0	-1.5	-1.0	1	-2.47 - -1.44	46	-0.33	1.55	-4	-1.0	0.0	0.0	3	-0.79 - 0.13
At discontinuation	7	-0.71	1.98	-4	-2.0	-1.0	1.0	2	-2.54 - 1.11	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Group B																		
Week 4 after 1st adm.	33	-1.79	2.07	-6	-3.0	-2.0	0.0	3	-2.52 - -1.05	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	30	-1.47	2.15	-7	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.27 - -0.67	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	-1.59	1.92	-5	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.44 - -0.74	22	-0.50	1.26	-3	-1.0	0.0	0.0	3	-1.06 - 0.06
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	-1.74	1.56	-4	-3.0	-2.0	0.0	1	-2.49 - -0.99	19	-0.32	1.29	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.94 - 0.31
At discontinuation	6	-3.67	2.16	-7	-5.0	-3.5	-2.0	-1	-5.93 - -1.40	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Total																		
Week 4 after 1st adm.	89	-1.36	1.82	-6	-2.0	-1.0	0.0	3	-1.74 - -0.98	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	55	-1.44	1.61	-5	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.87 - -1.00	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	55	-1.45	1.54	-5	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.87 - -1.04	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	84	-1.39	1.79	-7	-2.0	-1.0	0.0	3	-1.78 - -1.00	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	-1.77	1.51	-5	-3.0	-2.0	-1.0	1	-2.21 - -1.33	48	-0.33	1.21	-3	-1.0	0.0	0.0	4	-0.68 - 0.02
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	-1.60	1.71	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.01 - -1.19	70	-0.27	1.25	-3	-1.0	0.0	0.0	3	-0.57 - 0.03
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	-1.92	1.69	-6	-3.0	-1.0	-1.0	0	-2.41 - -1.43	48	-0.31	1.49	-4	-1.0	0.0	0.0	3	-0.75 - 0.12
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	-1.89	1.68	-6	-3.0	-2.0	-1.0	1	-2.31 - -1.48	65	-0.32	1.47	-4	-1.0	0.0	0.0	3	-0.69 - 0.04
At discontinuation	13	-2.08	2.50	-7	-4.0	-2.0	-1.0	2	-3.59 - -0.57	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -

表 2.7.6.2-15　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量（OC）（FAS）（続き）

Parameter	Change from Baseline									Change from Most Recent Injection								
Group / Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]
Drooling severity																		
Group A																		
Week 4 after 1st adm.	56	-0.73	1.09	-4	-1.5	0.0	0.0	1	-1.02 - -0.44	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	55	-0.89	1.07	-4	-1.0	-1.0	0.0	0	-1.18 - -0.60	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	55	-0.85	1.18	-4	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.17 - -0.54	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	54	-0.76	1.13	-4	-1.0	0.0	0.0	1	-1.07 - -0.45	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	-1.00	1.07	-3	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.31 - -0.69	48	-0.23	0.93	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.50 - 0.04
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	-0.94	1.10	-4	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.26 - -0.62	48	-0.17	0.91	-2	-1.0	0.0	0.0	2	-0.43 - 0.10
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	-1.10	1.22	-4	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.46 - -0.75	48	-0.17	1.14	-3	-1.0	0.0	0.0	3	-0.50 - 0.16
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	-1.11	1.27	-4	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.49 - -0.73	46	-0.15	1.03	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.46 - 0.15
At discontinuation	7	-0.71	1.50	-3	-2.0	-1.0	1.0	1	-2.10 - 0.67	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Group B																		
Week 4 after 1st adm.	33	-1.00	1.35	-3	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.48 - -0.52	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	30	-0.87	1.25	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.33 - -0.40	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	-0.91	1.31	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.49 - -0.33	22	-0.32	0.89	-2	-1.0	0.0	0.0	2	-0.71 - 0.08
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	-1.00	1.11	-3	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.53 - -0.47	19	-0.16	1.01	-2	-1.0	0.0	0.0	2	-0.65 - 0.33
At discontinuation	6	-2.17	1.33	-4	-3.0	-2.0	-2.0	0	-3.56 - -0.77	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Total																		
Week 4 after 1st adm.	89	-0.83	1.19	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.08 - -0.58	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	55	-0.89	1.07	-4	-1.0	-1.0	0.0	0	-1.18 - -0.60	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	55	-0.85	1.18	-4	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.17 - -0.54	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	84	-0.80	1.17	-4	-2.0	0.0	0.0	2	-1.05 - -0.54	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	-1.00	1.07	-3	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.31 - -0.69	48	-0.23	0.93	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.50 - 0.04
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	-0.93	1.16	-4	-2.0	-1.0	0.0	2	-1.20 - -0.65	70	-0.21	0.90	-2	-1.0	0.0	0.0	2	-0.43 - 0.00
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	-1.10	1.22	-4	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.46 - -0.75	48	-0.17	1.14	-3	-1.0	0.0	0.0	3	-0.50 - 0.16
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	-1.08	1.22	-4	-2.0	-1.0	0.0	1	-1.38 - -0.78	65	-0.15	1.02	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.41 - 0.10
At discontinuation	13	-1.38	1.56	-4	-2.0	-2.0	0.0	1	-2.33 - -0.44	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -

表 2.7.6.2-15　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量（OC）（FAS）（続き）

Parameter	Change from Baseline									Change from Most Recent Injection								
Group / Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95% Confidence Interval for Mean [a]
Drooling frequency																		
Group A																		
Week 4 after 1st adm.	56	-0.38	0.80	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.59 - -0.16	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	55	-0.55	0.90	-3	-1.0	0.0	0.0	1	-0.79 - -0.30	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	55	-0.60	0.81	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-0.82 - -0.38	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	54	-0.59	0.77	-3	-1.0	0.0	0.0	1	-0.80 - -0.38	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	-0.77	0.78	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.00 - -0.54	48	-0.10	0.66	-2	0.0	0.0	0.0	2	-0.30 - 0.09
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	-0.67	0.88	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-0.92 - -0.41	48	0.00	0.65	-2	0.0	0.0	0.0	1	-0.19 - 0.19
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	-0.81	0.79	-3	-1.0	-1.0	0.0	0	-1.04 - -0.58	48	-0.15	0.68	-2	-1.0	0.0	0.0	1	-0.34 - 0.05
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	-0.85	0.84	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.10 - -0.60	46	-0.17	0.80	-2	-1.0	0.0	0.0	1	-0.41 - 0.06
At discontinuation	7	0.00	0.82	-1	-1.0	0.0	1.0	1	-0.76 - 0.76	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Group B																		
Week 4 after 1st adm.	33	-0.79	0.96	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.13 - -0.45	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	30	-0.60	1.00	-3	-1.0	-0.5	0.0	1	-0.97 - -0.23	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	-0.68	0.84	-2	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.05 - -0.31	22	-0.18	0.59	-1	-1.0	0.0	0.0	1	-0.44 - 0.08
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	-0.74	0.73	-2	-1.0	-1.0	0.0	0	-1.09 - -0.38	19	-0.16	0.50	-2	0.0	0.0	0.0	0	-0.40 - 0.08
At discontinuation	6	-1.50	1.05	-3	-2.0	-1.5	-1.0	0	-2.60 - -0.40	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Total																		
Week 4 after 1st adm.	89	-0.53	0.88	-3	-1.0	0.0	0.0	2	-0.71 - -0.34	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 8 after 1st adm.	55	-0.55	0.90	-3	-1.0	0.0	0.0	1	-0.79 - -0.30	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 12 after 1st adm.	55	-0.60	0.81	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-0.82 - -0.38	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 16 after 1st adm.	84	-0.60	0.85	-3	-1.0	0.0	0.0	1	-0.78 - -0.41	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	-0.77	0.78	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.00 - -0.54	48	-0.10	0.66	-2	0.0	0.0	0.0	2	-0.30 - 0.09
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	-0.67	0.86	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-0.88 - -0.47	70	-0.06	0.63	-2	0.0	0.0	0.0	1	-0.21 - 0.09
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	-0.81	0.79	-3	-1.0	-1.0	0.0	0	-1.04 - -0.58	48	-0.15	0.68	-2	-1.0	0.0	0.0	1	-0.34 - 0.05
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	-0.82	0.81	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.02 - -0.62	65	-0.17	0.72	-2	0.0	0.0	0.0	1	-0.35 - 0.01
At discontinuation	13	-0.69	1.18	-3	-1.0	-1.0	0.0	1	-1.41 - 0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -

a）Methods based on one-sample t-test

b）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 1st administration.

c）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 2nd administration.

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-21］

FAS における、各検査時点の DSFS の合計スコア及びサブスコア（重症度スコア、頻度スコア）の変化量のカテゴリー集計（OC 解析）を表 2.7.6.2-16 に示す。

グループを併合した集団において、DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量が−2 の被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 16.9%（15/89 名）、1 回目投与 16 週後で 16.7%（14/84 名）、2 回目投与 16 週後で 20.0%（14/70 名）、3 回目投与 16 週後で 13.8%（9/65 名）であった。変化量が−1 の被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 20.2%（18/89 名）、1 回目投与 16 週後で 23.8%（20/84 名）、2 回目投与 16 週後で 25.7%（18/70 名）、3 回目投与 16 週後で 26.2%（17/65 名）であった。変化量が 0 の被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 31.5%（28/89 名）、1 回目投与 16 週後で 29.8%（25/84 名）、2 回目投与 16 週後で 18.6%（13/70 名）、3 回目投与 16 週後で 20.0%（13/65 名）であった。

表 2.7.6.2-16　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量のカテゴリー集計（OC）（FAS）

Parameter		Change from Baseline														
Group	N	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total DSFS																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	56	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (3.6)	10 (17.9)	13 (23.2)	21 (37.5)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8 after 1st adm.	55	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.3)	3 (5.5)	6 (10.9)	8 (14.5)	16 (29.1)	15 (27.3)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12 after 1st adm.	55	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.1)	0 (0.0)	5 (9.1)	13 (23.6)	17 (30.9)	13 (23.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 1st adm.	54	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	2 (3.7)	6 (11.1)	10 (18.5)	14 (25.9)	17 (31.5)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	9 (18.8)	10 (20.8)	12 (25.0)	10 (20.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.2)	7 (14.6)	12 (25.0)	12 (25.0)	9 (18.8)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (6.3)	3 (6.3)	9 (18.8)	4 (8.3)	18 (37.5)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (4.3)	5 (10.9)	8 (17.4)	6 (13.0)	13 (28.3)	9 (19.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At discontinuation	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B																
Week 4 after 1st adm.	33	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.1)	4 (12.1)	6 (18.2)	5 (15.2)	5 (15.2)	7 (21.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	30	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	5 (16.7)	4 (13.3)	6 (20.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 2nd adm. [a)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	22	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (27.3)	4 (18.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm. [b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	4 (21.1)	3 (15.8)	4 (21.1)	4 (21.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At discontinuation	6	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total																
Week 4 after 1st adm.	89	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.5)	7 (7.9)	8 (9.0)	15 (16.9)	18 (20.2)	28 (31.5)	4 (4.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8 after 1st adm.	55	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.3)	3 (5.5)	6 (10.9)	8 (14.5)	16 (29.1)	15 (27.3)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12 after 1st adm.	55	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.1)	0 (0.0)	5 (9.1)	13 (23.6)	17 (30.9)	13 (23.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 1st adm.	84	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (4.8)	11 (13.1)	14 (16.7)	20 (23.8)	25 (29.8)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	9 (18.8)	10 (20.8)	12 (25.0)	10 (20.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm. [a)]	70	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.3)	5 (7.1)	11 (15.7)	14 (20.0)	18 (25.7)	13 (18.6)	3 (4.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (6.3)	3 (6.3)	9 (18.8)	4 (8.3)	18 (37.5)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 3rd adm. [b)]	65	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	8 (12.3)	12 (18.5)	9 (13.8)	17 (26.2)	13 (20.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At discontinuation	13	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2-16　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Most Recent Injection														
Group	N	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total DSFS																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	5 (10.4)	11 (22.9)	23 (47.9)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	9 (18.8)	21 (43.8)	9 (18.8)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (8.3)	3 (6.3)	10 (20.8)	20 (41.7)	5 (10.4)	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)	6 (13.0)	7 (15.2)	21 (45.7)	4 (8.7)	3 (6.5)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group B																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	22	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (18.2)	4 (18.2)	11 (50.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm. [b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)	9 (47.4)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	5 (10.4)	11 (22.9)	23 (47.9)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm. [a)]	70	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.7)	7 (10.0)	13 (18.6)	32 (45.7)	10 (14.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (8.3)	3 (6.3)	10 (20.8)	20 (41.7)	5 (10.4)	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 16 after 3rd adm. [b)]	65	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	2 (3.1)	7 (10.8)	10 (15.4)	30 (46.2)	7 (10.8)	4 (6.2)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-16　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Baseline														
Group	N	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Drooling severity																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	56	-	-	-	1 (1.8)	3 (5.4)	10 (17.9)	10 (17.9)	30 (53.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	55	-	-	-	2 (3.6)	3 (5.5)	7 (12.7)	18 (32.7)	25 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	55	-	-	-	2 (3.6)	4 (7.3)	7 (12.7)	16 (29.1)	23 (41.8)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	54	-	-	-	1 (1.9)	4 (7.4)	8 (14.8)	12 (22.2)	26 (48.1)	3 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	0 (0.0)	5 (10.4)	10 (20.8)	15 (31.3)	16 (33.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	1 (2.1)	3 (6.3)	10 (20.8)	14 (29.2)	18 (37.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	3 (6.3)	3 (6.3)	8 (16.7)	19 (39.6)	12 (25.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	-	-	-	2 (4.3)	5 (10.9)	10 (21.7)	10 (21.7)	17 (37.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
At discontinuation	7	-	-	-	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Group B																
Week 4 after 1st adm.	33	-	-	-	0 (0.0)	5 (15.2)	7 (21.2)	9 (27.3)	9 (27.3)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	30	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	8 (26.7)	6 (20.0)	12 (40.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	22	-	-	-	1 (4.5)	0 (0.0)	7 (31.8)	5 (22.7)	7 (31.8)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	19	-	-	-	0 (0.0)	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (31.6)	6 (31.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
At discontinuation	6	-	-	-	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Total																
Week 4 after 1st adm.	89	-	-	-	1 (1.1)	8 (9.0)	17 (19.1)	19 (21.3)	39 (43.8)	3 (3.4)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	55	-	-	-	2 (3.6)	3 (5.5)	7 (12.7)	18 (32.7)	25 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	55	-	-	-	2 (3.6)	4 (7.3)	7 (12.7)	16 (29.1)	23 (41.8)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	84	-	-	-	2 (2.4)	5 (6.0)	16 (19.0)	18 (21.4)	38 (45.2)	4 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	0 (0.0)	5 (10.4)	10 (20.8)	15 (31.3)	16 (33.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	70	-	-	-	2 (2.9)	3 (4.3)	17 (24.3)	19 (27.1)	25 (35.7)	3 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	3 (6.3)	3 (6.3)	8 (16.7)	19 (39.6)	12 (25.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	65	-	-	-	2 (3.1)	7 (10.8)	14 (21.5)	16 (24.6)	23 (35.4)	3 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
At discontinuation	13	-	-	-	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-

表 2.7.6.2-16　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Most Recent Injection														
Group	N	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Drooling severity																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	11 (22.9)	25 (52.1)	7 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	9 (18.8)	29 (60.4)	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (6.3)	9 (18.8)	25 (52.1)	6 (12.5)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (8.7)	7 (15.2)	26 (56.5)	5 (10.9)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group B																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	22	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (13.6)	15 (68.2)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	19	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	4 (21.1)	9 (47.4)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	11 (22.9)	25 (52.1)	7 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	70	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.0)	12 (17.1)	44 (62.9)	3 (4.3)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (6.3)	9 (18.8)	25 (52.1)	6 (12.5)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	65	-	-	-	0 (0.0)	1 (1.5)	6 (9.2)	11 (16.9)	35 (53.8)	8 (12.3)	4 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-16　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Baseline														
Group	N	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Drooling frequency																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	56	-	-	-	-	1 (1.8)	3 (5.4)	16 (28.6)	33 (58.9)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	55	-	-	-	-	2 (3.6)	5 (9.1)	18 (32.7)	26 (47.3)	4 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	55	-	-	-	-	1 (1.8)	4 (7.3)	26 (47.3)	20 (36.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	54	-	-	-	-	1 (1.9)	5 (9.3)	20 (37.0)	27 (50.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	-	1 (2.1)	6 (12.5)	23 (47.9)	17 (35.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	-	1 (2.1)	7 (14.6)	18 (37.5)	19 (39.6)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	-	1 (2.1)	8 (16.7)	20 (41.7)	19 (39.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	-	-	-	-	1 (2.2)	9 (19.6)	19 (41.3)	16 (34.8)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
At discontinuation	7	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Group B																
Week 4 after 1st adm.	33	-	-	-	-	2 (6.1)	5 (15.2)	11 (33.3)	14 (42.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	30	-	-	-	-	2 (6.7)	2 (6.7)	11 (36.7)	12 (40.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	22	-	-	-	-	0 (0.0)	4 (18.2)	8 (36.4)	9 (40.9)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	19	-	-	-	-	0 (0.0)	3 (15.8)	8 (42.1)	8 (42.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
At discontinuation	6	-	-	-	-	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Total																
Week 4 after 1st adm.	89	-	-	-	-	3 (3.4)	8 (9.0)	27 (30.3)	47 (52.8)	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	55	-	-	-	-	2 (3.6)	5 (9.1)	18 (32.7)	26 (47.3)	4 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	55	-	-	-	-	1 (1.8)	4 (7.3)	26 (47.3)	20 (36.4)	4 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	84	-	-	-	-	3 (3.6)	7 (8.3)	31 (36.9)	39 (46.4)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	-	1 (2.1)	6 (12.5)	23 (47.9)	17 (35.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	70	-	-	-	-	1 (1.4)	11 (15.7)	26 (37.1)	28 (40.0)	4 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	-	1 (2.1)	8 (16.7)	20 (41.7)	19 (39.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	65	-	-	-	-	1 (1.5)	12 (18.5)	27 (41.5)	24 (36.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
At discontinuation	13	-	-	-	-	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)	4 (30.8)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-

表 2.7.6.2-16　DSFS の合計スコア及びサブスコアの変化量のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Most Recent Injection														
Group	N	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Drooling frequency																
Group A																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	9 (18.8)	33 (68.8)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	7 (14.6)	31 (64.6)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	12 (25.0)	28 (58.3)	7 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	46	-	-	-	-	0 (0.0)	3 (6.5)	10 (21.7)	25 (54.3)	8 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group B																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	22	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)	14 (63.6)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	19	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	17 (89.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total																
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [a)]	48	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	9 (18.8)	33 (68.8)	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [a)]	70	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (1.4)	13 (18.6)	45 (64.3)	11 (15.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 4 after 3rd adm. [b)]	48	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (2.1)	12 (25.0)	28 (58.3)	7 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [b)]	65	-	-	-	-	0 (0.0)	4 (6.2)	11 (16.9)	42 (64.6)	8 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 1st administration.

b）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 2nd administration.

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-22］

（2）DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合

FAS における、各検査時点の DSFS の合計スコア及びサブスコア（重症度スコア、頻度スコア）が改善した被験者の割合（OC 解析）を表 2.7.6.2-17 に示す。

グループを併合した集団において、DSFS の合計スコアがベースラインから 1 以上減少（改善）した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 60.7%（54/89 名）、1 回目投与 16 週後で 64.3%（54/84 名）、2 回目投与 16 週後で 74.3%（52/70 名）、3 回目投与 16 週後で 76.9%（50/65 名）であった。2 以上減少（改善）した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 40.4%（36/89 名）、1 回目投与 16 週後で 40.5%（34/84 名）、2 回目投与 16 週後で 48.6%（34/70 名）、3 回目投与 16 週後で 50.8%（33/65 名）であった。3 以上減少（改善）した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 23.6%（21/89 名）、1 回目投与 16 週後で 23.8%（20/84 名）、2 回目投与 16 週後で 28.6%（20/70 名）、3 回目投与 16 週後で 36.9%（24/65 名）であった。4 以上減少（改善）した被験者の割合は、1 回目投与 4 週後で 14.6%（13/89 名）、1 回目投与 16 週後で 10.7%（9/84 名）、2 回目投与 16 週後で 12.9%（9/70 名）、3 回目投与 16 週後で 18.5%（12/65 名）であった。

治験期間を通して、DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）した被験者の割合は約 70%、2 以上減少（改善）した被験者の割合は約 40%、3 以上減少（改善）した被験者の割合は約 20%、4 以上減少（改善）した被験者の割合は約 10%であった。

サブスコアについても、合計スコアの結果と同様の傾向を示した。

グループごとの DSFS の合計スコア及びサブスコアについても、グループを併合した集団の結果と同様の傾向を示した。

表 2.7.6.2-17　DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合（OC）（FAS）

Parameter		Change from Baseline								
Group	N	1 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		2 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		3 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		4 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]	
Study Visit		n (%)			n (%)			n (%)			n (%)		
Total DSFS													
Group A													
Week 4 after 1st adm.	56	31 (55.4)	41.5	68.7	18 (32.1)	20.3	46.0	8 (14.3)	6.4	26.2	6 (10.7)	4.0	21.9
Week 8 after 1st adm.	55	37 (67.3)	53.3	79.3	21 (38.2)	25.4	52.3	13 (23.6)	13.2	37.0	7 (12.7)	5.3	24.5
Week 12 after 1st adm.	55	40 (72.7)	59.0	83.9	23 (41.8)	28.7	55.9	10 (18.2)	9.1	30.9	5 (9.1)	3.0	20.0
Week 16 after 1st adm.	54	35 (64.8)	50.6	77.3	21 (38.9)	25.9	53.1	11 (20.4)	10.6	33.5	5 (9.3)	3.1	20.3
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	37 (77.1)	62.7	88.0	25 (52.1)	37.2	66.7	15 (31.3)	18.7	46.3	6 (12.5)	4.7	25.2
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	36 (75.0)	60.4	86.4	24 (50.0)	35.2	64.8	12 (25.0)	13.6	39.6	5 (10.4)	3.5	22.7
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	39 (81.3)	67.4	91.1	21 (43.8)	29.5	58.8	17 (35.4)	22.2	50.5	8 (16.7)	7.5	30.2
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	36 (78.3)	63.6	89.1	23 (50.0)	34.9	65.1	17 (37.0)	23.2	52.5	9 (19.6)	9.4	33.9
At discontinuation	7	4 (57.1)	18.4	90.1	2 (28.6)	3.7	71.0	1 (14.3)	0.4	57.9	1 (14.3)	0.4	57.9
Group B													
Week 4 after 1st adm.	33	23 (69.7)	51.3	84.4	18 (54.5)	36.4	71.9	13 (39.4)	22.9	57.9	7 (21.2)	9.0	38.9
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	30	19 (63.3)	43.9	80.1	13 (43.3)	25.5	62.6	9 (30.0)	14.7	49.4	4 (13.3)	3.8	30.7
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	16 (72.7)	49.8	89.3	10 (45.5)	24.4	67.8	8 (36.4)	17.2	59.3	4 (18.2)	5.2	40.3
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	14 (73.7)	48.8	90.9	10 (52.6)	28.9	75.6	7 (36.8)	16.3	61.6	3 (15.8)	3.4	39.6
At discontinuation	6	6 (100.0)	54.1	100.0	5 (83.3)	35.9	99.6	4 (66.7)	22.3	95.7	3 (50.0)	11.8	88.2
Total													
Week 4 after 1st adm.	89	54 (60.7)	49.7	70.9	36 (40.4)	30.2	51.4	21 (23.6)	15.2	33.8	13 (14.6)	8.0	23.7
Week 8 after 1st adm.	55	37 (67.3)	53.3	79.3	21 (38.2)	25.4	52.3	13 (23.6)	13.2	37.0	7 (12.7)	5.3	24.5
Week 12 after 1st adm.	55	40 (72.7)	59.0	83.9	23 (41.8)	28.7	55.9	10 (18.2)	9.1	30.9	5 (9.1)	3.0	20.0
Week 16 after 1st adm.	84	54 (64.3)	53.1	74.4	34 (40.5)	29.9	51.7	20 (23.8)	15.2	34.3	9 (10.7)	5.0	19.4
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	37 (77.1)	62.7	88.0	25 (52.1)	37.2	66.7	15 (31.3)	18.7	46.3	6 (12.5)	4.7	25.2
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	52 (74.3)	62.4	84.0	34 (48.6)	36.4	60.8	20 (28.6)	18.4	40.6	9 (12.9)	6.1	23.0
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	39 (81.3)	67.4	91.1	21 (43.8)	29.5	58.8	17 (35.4)	22.2	50.5	8 (16.7)	7.5	30.2
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	50 (76.9)	64.8	86.5	33 (50.8)	38.1	63.4	24 (36.9)	25.3	49.8	12 (18.5)	9.9	30.0
At discontinuation	13	10 (76.9)	46.2	95.0	7 (53.8)	25.1	80.8	5 (38.5)	13.9	68.4	4 (30.8)	9.1	61.4

表 2.7.6.2-17　DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Most Recent Injection															
Group	N	1 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			2 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			3 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			4 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		
Study Visit		n (%)				n (%)				n (%)				n (%)			
Total DSFS																	
Group A																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	18 (37.5)	24.0	-	52.6	7 (14.6)	6.1	-	27.8	2 (4.2)	0.5	-	14.3	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	15 (31.3)	18.7	-	46.3	6 (12.5)	4.7	-	25.2	3 (6.3)	1.3	-	17.2	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	18 (37.5)	24.0	-	52.6	8 (16.7)	7.5	-	30.2	5 (10.4)	3.5	-	22.7	1 (2.1)	0.1	-	11.1
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	16 (34.8)	21.4	-	50.2	9 (19.6)	9.4	-	33.9	3 (6.5)	1.4	-	17.9	3 (6.5)	1.4	-	17.9
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group B																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	9 (40.9)	20.7	-	63.6	5 (22.7)	7.8	-	45.4	1 (4.5)	0.1	-	22.8	0 (0.0)	0.0	-	15.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	6 (31.6)	12.6	-	56.6	3 (15.8)	3.4	-	39.6	2 (10.5)	1.3	-	33.1	0 (0.0)	0.0	-	17.6
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	18 (37.5)	24.0	-	52.6	7 (14.6)	6.1	-	27.8	2 (4.2)	0.5	-	14.3	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	24 (34.3)	23.3	-	46.6	11 (15.7)	8.1	-	26.4	4 (5.7)	1.6	-	14.0	0 (0.0)	0.0	-	5.1
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	18 (37.5)	24.0	-	52.6	8 (16.7)	7.5	-	30.2	5 (10.4)	3.5	-	22.7	1 (2.1)	0.1	-	11.1
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	22 (33.8)	22.6	-	46.6	12 (18.5)	9.9	-	30.0	5 (7.7)	2.5	-	17.0	3 (4.6)	1.0	-	12.9
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-17　DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Baseline								
Group	N	1 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		2 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		3 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		4 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]	
Study Visit		n (%)			n (%)			n (%)			n (%)		
Drooling severity													
Group A													
Week 4 after 1st adm.	56	24 (42.9)	29.7	56.8	14 (25.0)	14.4	38.4	4 (7.1)	2.0	17.3	1 (1.8)	0.0	9.6
Week 8 after 1st adm.	55	30 (54.5)	40.6	68.0	12 (21.8)	11.8	35.0	5 (9.1)	3.0	20.0	2 (3.6)	0.4	12.5
Week 12 after 1st adm.	55	29 (52.7)	38.8	66.3	13 (23.6)	13.2	37.0	6 (10.9)	4.1	22.2	2 (3.6)	0.4	12.5
Week 16 after 1st adm.	54	25 (46.3)	32.6	60.4	13 (24.1)	13.5	37.6	5 (9.3)	3.1	20.3	1 (1.9)	0.0	9.9
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	30 (62.5)	47.4	76.0	15 (31.3)	18.7	46.3	5 (10.4)	3.5	22.7	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	28 (58.3)	43.2	72.4	14 (29.2)	17.0	44.1	4 (8.3)	2.3	20.0	1 (2.1)	0.1	11.1
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	33 (68.8)	53.7	81.3	14 (29.2)	17.0	44.1	6 (12.5)	4.7	25.2	3 (6.3)	1.3	17.2
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	27 (58.7)	43.2	73.0	17 (37.0)	23.2	52.5	7 (15.2)	6.3	28.9	2 (4.3)	0.5	14.8
At discontinuation	7	4 (57.1)	18.4	90.1	2 (28.6)	3.7	71.0	1 (14.3)	0.4	57.9	0 (0.0)	0.0	41.0
Group B													
Week 4 after 1st adm.	33	21 (63.6)	45.1	79.6	12 (36.4)	20.4	54.9	5 (15.2)	5.1	31.9	0 (0.0)	0.0	10.6
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	30	16 (53.3)	34.3	71.7	10 (33.3)	17.3	52.8	2 (6.7)	0.8	22.1	1 (3.3)	0.1	17.2
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	13 (59.1)	36.4	79.3	8 (36.4)	17.2	59.3	1 (4.5)	0.1	22.8	1 (4.5)	0.1	22.8
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	12 (63.2)	38.4	83.7	6 (31.6)	12.6	56.6	2 (10.5)	1.3	33.1	0 (0.0)	0.0	17.6
At discontinuation	6	5 (83.3)	35.9	99.6	5 (83.3)	35.9	99.6	2 (33.3)	4.3	77.7	1 (16.7)	0.4	64.1
Total													
Week 4 after 1st adm.	89	45 (50.6)	39.8	61.3	26 (29.2)	20.1	39.8	9 (10.1)	4.7	18.3	1 (1.1)	0.0	6.1
Week 8 after 1st adm.	55	30 (54.5)	40.6	68.0	12 (21.8)	11.8	35.0	5 (9.1)	3.0	20.0	2 (3.6)	0.4	12.5
Week 12 after 1st adm.	55	29 (52.7)	38.8	66.3	13 (23.6)	13.2	37.0	6 (10.9)	4.1	22.2	2 (3.6)	0.4	12.5
Week 16 after 1st adm.	84	41 (48.8)	37.7	60.0	23 (27.4)	18.2	38.2	7 (8.3)	3.4	16.4	2 (2.4)	0.3	8.3
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	30 (62.5)	47.4	76.0	15 (31.3)	18.7	46.3	5 (10.4)	3.5	22.7	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	41 (58.6)	46.2	70.2	22 (31.4)	20.9	43.6	5 (7.1)	2.4	15.9	2 (2.9)	0.3	9.9
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	33 (68.8)	53.7	81.3	14 (29.2)	17.0	44.1	6 (12.5)	4.7	25.2	3 (6.3)	1.3	17.2
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	39 (60.0)	47.1	72.0	23 (35.4)	23.9	48.2	9 (13.8)	6.5	24.7	2 (3.1)	0.4	10.7
At discontinuation	13	9 (69.2)	38.6	90.9	7 (53.8)	25.1	80.8	3 (23.1)	5.0	53.8	1 (7.7)	0.2	36.0

表 2.7.6.2-17　DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Most Recent Injection															
Group	N	1 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			2 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			3 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			4 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		
Study Visit		n (%)				n (%)				n (%)				n (%)			
Drooling severity																	
Group A																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	15 (31.3)	18.7	-	46.3	4 (8.3)	2.3	-	20.0	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	13 (27.1)	15.3	-	41.8	4 (8.3)	2.3	-	20.0	0 (0.0)	0.0	-	7.4	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	14 (29.2)	17.0	-	44.1	5 (10.4)	3.5	-	22.7	2 (4.2)	0.5	-	14.3	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	12 (26.1)	14.3	-	41.1	5 (10.9)	3.6	-	23.6	1 (2.2)	0.1	-	11.5	0 (0.0)	0.0	-	7.7
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group B																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	6 (27.3)	10.7	-	50.2	3 (13.6)	2.9	-	34.9	0 (0.0)	0.0	-	15.4	0 (0.0)	0.0	-	15.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	6 (31.6)	12.6	-	56.6	2 (10.5)	1.3	-	33.1	0 (0.0)	0.0	-	17.6	0 (0.0)	0.0	-	17.6
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	15 (31.3)	18.7	-	46.3	4 (8.3)	2.3	-	20.0	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	19 (27.1)	17.2	-	39.1	7 (10.0)	4.1	-	19.5	0 (0.0)	0.0	-	5.1	0 (0.0)	0.0	-	5.1
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	14 (29.2)	17.0	-	44.1	5 (10.4)	3.5	-	22.7	2 (4.2)	0.5	-	14.3	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	18 (27.7)	17.3	-	40.2	7 (10.8)	4.4	-	20.9	1 (1.5)	0.0	-	8.3	0 (0.0)	0.0	-	5.5
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.2-17　DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Baseline								
Group	N	1 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		2 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		3 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		4 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]	
Study Visit		n (%)			n (%)			n (%)			n (%)		
Drooling frequency													
Group A													
Week 4 after 1st adm.	56	20 (35.7)	23.4	49.6	4 (7.1)	2.0	17.3	1 (1.8)	0.0	9.6	0 (0.0)	0.0	6.4
Week 8 after 1st adm.	55	25 (45.5)	32.0	59.4	7 (12.7)	5.3	24.5	2 (3.6)	0.4	12.5	0 (0.0)	0.0	6.5
Week 12 after 1st adm.	55	31 (56.4)	42.3	69.7	5 (9.1)	3.0	20.0	1 (1.8)	0.0	9.7	0 (0.0)	0.0	6.5
Week 16 after 1st adm.	54	26 (48.1)	34.3	62.2	6 (11.1)	4.2	22.6	1 (1.9)	0.0	9.9	0 (0.0)	0.0	6.6
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	30 (62.5)	47.4	76.0	7 (14.6)	6.1	27.8	1 (2.1)	0.1	11.1	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	26 (54.2)	39.2	68.6	8 (16.7)	7.5	30.2	1 (2.1)	0.1	11.1	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	29 (60.4)	45.3	74.2	9 (18.8)	8.9	32.6	1 (2.1)	0.1	11.1	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	29 (63.0)	47.5	76.8	10 (21.7)	10.9	36.4	1 (2.2)	0.1	11.5	0 (0.0)	0.0	7.7
At discontinuation	7	2 (28.6)	3.7	71.0	0 (0.0)	0.0	41.0	0 (0.0)	0.0	41.0	0 (0.0)	0.0	41.0
Group B													
Week 4 after 1st adm.	33	18 (54.5)	36.4	71.9	7 (21.2)	9.0	38.9	2 (6.1)	0.7	20.2	0 (0.0)	0.0	10.6
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	30	15 (50.0)	31.3	68.7	4 (13.3)	3.8	30.7	2 (6.7)	0.8	22.1	0 (0.0)	0.0	11.6
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	12 (54.5)	32.2	75.6	4 (18.2)	5.2	40.3	0 (0.0)	0.0	15.4	0 (0.0)	0.0	15.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	11 (57.9)	33.5	79.7	3 (15.8)	3.4	39.6	0 (0.0)	0.0	17.6	0 (0.0)	0.0	17.6
At discontinuation	6	5 (83.3)	35.9	99.6	3 (50.0)	11.8	88.2	1 (16.7)	0.4	64.1	0 (0.0)	0.0	45.9
Total													
Week 4 after 1st adm.	89	38 (42.7)	32.3	53.6	11 (12.4)	6.3	21.0	3 (3.4)	0.7	9.5	0 (0.0)	0.0	4.1
Week 8 after 1st adm.	55	25 (45.5)	32.0	59.4	7 (12.7)	5.3	24.5	2 (3.6)	0.4	12.5	0 (0.0)	0.0	6.5
Week 12 after 1st adm.	55	31 (56.4)	42.3	69.7	5 (9.1)	3.0	20.0	1 (1.8)	0.0	9.7	0 (0.0)	0.0	6.5
Week 16 after 1st adm.	84	41 (48.8)	37.7	60.0	10 (11.9)	5.9	20.8	3 (3.6)	0.7	10.1	0 (0.0)	0.0	4.3
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	30 (62.5)	47.4	76.0	7 (14.6)	6.1	27.8	1 (2.1)	0.1	11.1	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	38 (54.3)	41.9	66.3	12 (17.1)	9.2	28.0	1 (1.4)	0.0	7.7	0 (0.0)	0.0	5.1
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	29 (60.4)	45.3	74.2	9 (18.8)	8.9	32.6	1 (2.1)	0.1	11.1	0 (0.0)	0.0	7.4
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	40 (61.5)	48.6	73.3	13 (20.0)	11.1	31.8	1 (1.5)	0.0	8.3	0 (0.0)	0.0	5.5
At discontinuation	13	7 (53.8)	25.1	80.8	3 (23.1)	5.0	53.8	1 (7.7)	0.2	36.0	0 (0.0)	0.0	24.7

表 2.7.6.2-17　DSFS の合計スコア及びサブスコアが改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Change from Most Recent Injection															
Group	N	1 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			2 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			3 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]			4 以上減少（改善）	95% Confidence Interval [a]		
Study Visit		n (%)				n (%)				n (%)				n (%)			
Drooling frequency																	
Group A																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	10 (20.8)	10.5	-	35.0	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	48	8 (16.7)	7.5	-	30.2	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	13 (27.1)	15.3	-	41.8	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 3rd adm. [c]	46	13 (28.3)	16.0	-	43.5	3 (6.5)	1.4	-	17.9	0 (0.0)	0.0	-	7.7	0 (0.0)	0.0	-	7.7
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Group B																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 2nd adm. [b]	22	6 (27.3)	10.7	-	50.2	0 (0.0)	0.0	-	15.4	0 (0.0)	0.0	-	15.4	0 (0.0)	0.0	-	15.4
Week 4 after 3rd adm. [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 3rd adm. [c]	19	2 (10.5)	1.3	-	33.1	1 (5.3)	0.1	-	26.0	0 (0.0)	0.0	-	17.6	0 (0.0)	0.0	-	17.6
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total																	
Week 4 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 8 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 16 after 1st adm.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 2nd adm. [b]	48	10 (20.8)	10.5	-	35.0	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 2nd adm. [b]	70	14 (20.0)	11.4	-	31.3	1 (1.4)	0.0	-	7.7	0 (0.0)	0.0	-	5.1	0 (0.0)	0.0	-	5.1
Week 4 after 3rd adm. [c]	48	13 (27.1)	15.3	-	41.8	1 (2.1)	0.1	-	11.1	0 (0.0)	0.0	-	7.4	0 (0.0)	0.0	-	7.4
Week 16 after 3rd adm. [c]	65	15 (23.1)	13.5	-	35.2	4 (6.2)	1.7	-	15.0	0 (0.0)	0.0	-	5.5	0 (0.0)	0.0	-	5.5
At discontinuation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a）Clopper-Pearson method

b）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 1st administration.

c）For change from baseline, baseline is before administration test. For change from most recent injection, baseline is week 16 after 2nd administration.

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-23］

（3）DSFS の合計スコアの効果持続期間

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

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

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

2.7.6.2.4.2.4　mROMP（speech symptoms 及び drooling）（グループ A のみ）

FAS における、各検査時点の mROMP（speech symptoms 及び drooling）の測定値及び変化量（OC 解析）を表 2.7.6.2-18 に示す。

mROMP speech symptoms スコアは 8（最も良い）～40（最も悪い）、mROMP drooling スコアは 9（最も良い）～45（最も悪い）からなる。

ベースラインの mROMP speech symptoms スコアの平均値 ± 標準偏差は 18.02 ± 7.73 であった。ベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−1.75 ± 5.25、1 回目投与 16 週後で−0.88 ± 4.91、2 回目投与 4 週後で−1.08 ± 5.70、2 回目投与 16 週後で−1.21 ± 5.03、3 回目投与 4 週後で−1.26 ± 5.51、3 回目投与 16 週後で−1.18 ± 6.07 であり、mROMP speech symptoms スコアの範囲が 8～40 であることを踏まえると、mROMP speech symptoms スコアはわずかだが減少（改善）した。

ベースラインの mROMP drooling スコアの平均値 ± 標準偏差は 24.68 ± 5.54 であった。ベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で−3.91 ± 6.28、1 回目投与 16 週後で−4.26 ± 6.32、2 回目投与 4 週後で−5.00 ± 6.44、2 回目投与 16 週後で−5.50 ± 6.11、3 回目投与 4 週後で−5.79 ± 6.22、3 回目投与 16 週後で−6.07 ± 4.92 であり、いずれの検査時点でも mROMP drooling スコアの減少（改善）を認めた。全 9 項目の質問項目のうち、大きく改善を認めた質問項目は、「A：（過去 7 日間）目覚めている間にどの程度よだれが垂れる傾向がありましたか」［スコア（範囲：1～5）の変化量：−0.63～−1.20］及び「B：（過去 7 日間）日中どの程度よだれが出ましたか」［スコア（範囲：1～5）の変化量：−0.89～−1.50］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-12-1-3］。

表 2.7.6.2-18　mROMP（speech symptoms 及び drooling）の測定値及び変化量（OC）（FAS）

Parameter	Observed Value								Change from Baseline							
Group Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Total mROMP Speech symptoms																
Group A																
Before adm. test	57	18.02	7.73	8	12.0	16.0	24.0	38	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 1st adm.	55	16.45	6.39	8	11.0	16.0	20.0	37	55	-1.75	5.25	-19	-5.0	-1.0	1.0	8
Week 8 after 1st adm.	55	16.51	6.77	8	11.0	16.0	21.0	35	55	-1.11	4.96	-20	-3.0	-1.0	1.0	9
Week 12 after 1st adm.	55	16.45	7.01	8	11.0	15.0	22.0	36	55	-1.16	5.00	-15	-4.0	-1.0	1.0	11
Week 16 after 1st adm.	52	16.62	7.16	8	12.5	15.0	20.0	36	52	-0.88	4.91	-11	-4.5	-1.0	2.5	10
Week 4 after 2nd adm.	48	16.38	6.47	8	12.0	15.0	18.5	34	48	-1.08	5.70	-22	-4.0	-1.0	2.0	13
Week 16 after 2nd adm.	47	16.26	6.08	8	11.0	16.0	20.0	32	47	-1.21	5.03	-17	-4.0	-1.0	1.0	9
Week 4 after 3rd adm.	47	16.28	6.40	8	11.0	16.0	20.0	33	47	-1.26	5.51	-20	-4.0	0.0	1.0	11
Week 16 after 3rd adm.	45	16.42	5.96	8	12.0	16.0	19.0	32	45	-1.18	6.07	-18	-4.0	0.0	1.0	17
At discontinuation	7	23.00	8.16	13	14.0	21.0	32.0	33	7	3.86	4.98	-5	2.0	3.0	9.0	9
Total mROMP Drooling																
Group A																
Before adm. test	57	24.68	5.54	15	21.0	24.0	28.0	38	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 1st adm.	56	20.80	6.57	9	17.0	20.0	23.5	38	56	-3.91	6.28	-20	-7.5	-3.0	0.0	8
Week 8 after 1st adm.	55	20.62	6.21	9	17.0	20.0	24.0	39	55	-3.85	6.30	-24	-7.0	-3.0	0.0	10
Week 12 after 1st adm.	55	20.31	7.44	9	15.0	20.0	24.0	41	55	-4.16	6.28	-22	-9.0	-3.0	-1.0	10
Week 16 after 1st adm.	54	20.00	7.12	9	15.0	19.5	25.0	36	54	-4.26	6.32	-22	-8.0	-4.0	0.0	14
Week 4 after 2nd adm.	48	19.48	6.52	9	14.5	19.0	23.0	33	48	-5.00	6.44	-24	-7.0	-4.0	-0.5	10
Week 16 after 2nd adm.	48	18.98	5.71	9	15.0	19.5	22.0	33	48	-5.50	6.11	-23	-9.5	-4.0	-1.0	4
Week 4 after 3rd adm.	48	18.69	5.54	9	15.0	20.0	22.0	31	48	-5.79	6.22	-29	-9.0	-4.0	-2.0	4
Week 16 after 3rd adm.	46	18.76	5.16	9	16.0	20.0	22.0	33	46	-6.07	4.92	-18	-9.0	-5.0	-2.0	3
At discontinuation	7	24.86	10.29	12	16.0	25.0	33.0	41	7	1.14	6.77	-8	-5.0	2.0	6.0	11

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-26］

2.7.6.2.4.2.5　　EQ-5D-5L（グループ A のみ）

FAS における、EQ-5D-5L の single items のカテゴリー集計（OC 解析）を表 2.7.6.2-19 に示す。

EQ-5D-5L の single items（Mobility、Self-Care、Usual Activities、Pain/Discomfort、Anxiety/Depression）について、Anxiety/Depression のスコアが 1（I am not anxious or depressed）の被験者の割合はベースラインで 45.6%（26/57 名）、1 回目投与 4 週後で 64.3%（36/56 名）、1 回目投与 8 週後で 65.5%（36/55 名）、1 回目投与 12 週後で 58.2%（32/55 名）、1 回目投与 16 週後で 61.1%（33/54 名）、2 回目投与 4 週後で 70.8%（34/48 名）、2 回目投与 16 週後で 58.3%（28/48 名）、3 回目投与 4 週後で 66.7%（32/48 名）、3 回目投与 16 週後で 69.6%（32/46 名）であり、投与後にスコアが 1（I am not anxious or depressed）の被験者の割合が増加したことから、Anxiety/Depression は改善傾向を示した。その他の項目については、明らかな変化はなかった。

表 2.7.6.2-19　EQ-5D-5L（single items）のカテゴリー集計（OC）（FAS）

Parameter		Observed Value				
Group	N	1	2	3	4	5
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mobility						
Group A						
Before adm. test	57	13 (22.8)	26 (45.6)	6 (10.5)	8 (14.0)	4 (7.0)
Week 4 after 1st adm.	56	13 (23.2)	18 (32.1)	14 (25.0)	7 (12.5)	4 (7.1)
Week 8 after 1st adm.	55	16 (29.1)	16 (29.1)	10 (18.2)	9 (16.4)	4 (7.3)
Week 12 after 1st adm.	55	14 (25.5)	15 (27.3)	10 (18.2)	11 (20.0)	5 (9.1)
Week 16 after 1st adm.	54	9 (16.7)	23 (42.6)	9 (16.7)	8 (14.8)	5 (9.3)
Week 4 after 2nd adm.	48	10 (20.8)	19 (39.6)	9 (18.8)	5 (10.4)	5 (10.4)
Week 16 after 2nd adm.	48	10 (20.8)	19 (39.6)	11 (22.9)	3 (6.3)	5 (10.4)
Week 4 after 3rd adm.	48	12 (25.0)	17 (35.4)	9 (18.8)	7 (14.6)	3 (6.3)
Week 16 after 3rd adm.	46	13 (28.3)	16 (34.8)	9 (19.6)	5 (10.9)	3 (6.5)
At discontinuation	7	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)	0 (0.0)
Self-Care						
Group A						
Before adm. test	57	21 (36.8)	20 (35.1)	8 (14.0)	5 (8.8)	3 (5.3)
Week 4 after 1st adm.	56	16 (28.6)	18 (32.1)	11 (19.6)	9 (16.1)	2 (3.6)
Week 8 after 1st adm.	55	15 (27.3)	22 (40.0)	10 (18.2)	7 (12.7)	1 (1.8)
Week 12 after 1st adm.	55	16 (29.1)	20 (36.4)	12 (21.8)	6 (10.9)	1 (1.8)
Week 16 after 1st adm.	54	11 (20.4)	25 (46.3)	14 (25.9)	2 (3.7)	2 (3.7)
Week 4 after 2nd adm.	48	15 (31.3)	16 (33.3)	10 (20.8)	6 (12.5)	1 (2.1)
Week 16 after 2nd adm.	48	17 (35.4)	16 (33.3)	10 (20.8)	3 (6.3)	2 (4.2)
Week 4 after 3rd adm.	48	15 (31.3)	15 (31.3)	12 (25.0)	5 (10.4)	1 (2.1)
Week 16 after 3rd adm.	46	16 (34.8)	18 (39.1)	7 (15.2)	4 (8.7)	1 (2.2)
At discontinuation	7	0 (0.0)	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
Usual Activities						
Group A						
Before adm. test	57	11 (19.3)	25 (43.9)	12 (21.1)	9 (15.8)	0 (0.0)
Week 4 after 1st adm.	56	13 (23.2)	21 (37.5)	14 (25.0)	6 (10.7)	2 (3.6)
Week 8 after 1st adm.	55	12 (21.8)	22 (40.0)	13 (23.6)	5 (9.1)	3 (5.5)
Week 12 after 1st adm.	55	17 (30.9)	16 (29.1)	12 (21.8)	8 (14.5)	2 (3.6)
Week 16 after 1st adm.	54	11 (20.4)	23 (42.6)	12 (22.2)	7 (13.0)	1 (1.9)
Week 4 after 2nd adm.	48	14 (29.2)	22 (45.8)	6 (12.5)	5 (10.4)	1 (2.1)
Week 16 after 2nd adm.	48	16 (33.3)	19 (39.6)	6 (12.5)	5 (10.4)	2 (4.2)
Week 4 after 3rd adm.	48	14 (29.2)	17 (35.4)	9 (18.8)	7 (14.6)	1 (2.1)
Week 16 after 3rd adm.	46	13 (28.3)	22 (47.8)	5 (10.9)	6 (13.0)	0 (0.0)
At discontinuation	7	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.2-19　EQ-5D-5L（single items）のカテゴリー集計（OC）（FAS）（続き）

Parameter		Observed Value				
Group	N	1	2	3	4	5
Study Visit		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pain/Discomfort						
Group A						
Before adm. test	57	21 (36.8)	19 (33.3)	14 (24.6)	3 (5.3)	0 (0.0)
Week 4 after 1st adm.	56	19 (33.9)	21 (37.5)	11 (19.6)	5 (8.9)	0 (0.0)
Week 8 after 1st adm.	55	26 (47.3)	18 (32.7)	11 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12 after 1st adm.	55	23 (41.8)	16 (29.1)	13 (23.6)	2 (3.6)	1 (1.8)
Week 16 after 1st adm.	54	20 (37.0)	22 (40.7)	9 (16.7)	2 (3.7)	1 (1.9)
Week 4 after 2nd adm.	48	17 (35.4)	20 (41.7)	7 (14.6)	4 (8.3)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm.	48	14 (29.2)	18 (37.5)	12 (25.0)	3 (6.3)	1 (2.1)
Week 4 after 3rd adm.	48	16 (33.3)	20 (41.7)	8 (16.7)	4 (8.3)	0 (0.0)
Week 16 after 3rd adm.	46	16 (34.8)	18 (39.1)	10 (21.7)	2 (4.3)	0 (0.0)
At discontinuation	7	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0.0)
Anxiety/Depression						
Group A						
Before adm. test	57	26 (45.6)	24 (42.1)	3 (5.3)	4 (7.0)	0 (0.0)
Week 4 after 1st adm.	56	36 (64.3)	12 (21.4)	6 (10.7)	2 (3.6)	0 (0.0)
Week 8 after 1st adm.	55	36 (65.5)	10 (18.2)	6 (10.9)	3 (5.5)	0 (0.0)
Week 12 after 1st adm.	55	32 (58.2)	15 (27.3)	6 (10.9)	2 (3.6)	0 (0.0)
Week 16 after 1st adm.	54	33 (61.1)	14 (25.9)	5 (9.3)	2 (3.7)	0 (0.0)
Week 4 after 2nd adm.	48	34 (70.8)	9 (18.8)	2 (4.2)	3 (6.3)	0 (0.0)
Week 16 after 2nd adm.	48	28 (58.3)	13 (27.1)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)
Week 4 after 3rd adm.	48	32 (66.7)	11 (22.9)	2 (4.2)	3 (6.3)	0 (0.0)
Week 16 after 3rd adm.	46	32 (69.6)	11 (23.9)	2 (4.3)	1 (2.2)	0 (0.0)
At discontinuation	7	0 (0.0)	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0.0)

For Mobility, 1: I have no problems in walking about, 2: I have slight problems in walking about, 3: I have moderate problems in walking about, 4: I have severe problems in walking about, 5: I am unable to walk about

For Self-Care, 1: I have no problems washing or dressing myself, 2: I have slight problems washing or dressing myself, 3: I have moderate problems washing or dressing myself, 4: I have severe problems washing or dressing myself, 5: I am unable to wash or dress myself

For Usual Activities, 1: I have no problems doing my usual activities, 2: I have slight problems doing my usual activities, 3: I have moderate problems doing my usual activities, 4: I have severe problems doing my usual activities, 5: I am unable to do my usual activities

For Pain/Discomfort, 1: I have no pain or discomfort, 2: I have slight pain or discomfort, 3: I have moderate pain or discomfort, 4: I have severe pain or discomfort, 5: I have extreme pain or discomfort

For Anxiety/Depression, 1: I am not anxious or depressed, 2: I am slightly anxious or depressed, 3: I am moderately anxious or depressed, 4: I am severely anxious or depressed, 5: I am extremely anxious or depressed

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-28］

FAS における、各検査時点の VAS（EQ-5D-5L）の測定値及び変化量（OC 解析）を表 2.7.6.2-20 に示す。

VAS［0（最も悪い健康状態）～100（最も良い健康状態）］のベースラインの平均値 ± 標準偏差は 63.44 ± 16.62 であった。ベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、1 回目投与 4 週後で 2.50 ± 15.47、1 回目投与 16 週後で 3.70 ± 16.33、2 回目投与 4 週後で 2.63 ± 18.24、2 回目投与 16 週後で 4.69 ± 18.71、3 回目投与 4 週後で 3.67 ± 20.70、3 回目投与 16 週後で 3.04 ± 17.04 であり、VAS の範囲が 0～100 であることを踏まえると、VAS スコアはわずかだが改善した。

表 2.7.6.2-20　VAS（EQ-5D-5L）の測定値及び変化量（OC）（FAS）

Parameter	Observed Value								Change from Baseline							
Group Study Visit	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
VAS																
Group A																
Before adm. test	57	63.44	16.62	20	50.0	65.0	75.0	95	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 4 after 1st adm.	56	65.64	16.23	30	55.0	62.5	79.0	100	56	2.50	15.47	-44	-2.5	0.0	10.0	35
Week 8 after 1st adm.	55	65.24	16.70	30	50.0	66.0	80.0	95	55	1.49	19.23	-40	-10.0	0.0	15.0	65
Week 12 after 1st adm.	55	64.16	17.85	20	50.0	70.0	80.0	95	55	0.42	15.35	-40	-10.0	0.0	10.0	40
Week 16 after 1st adm.	54	67.33	15.75	35	50.0	70.0	80.0	95	54	3.70	16.33	-35	-10.0	2.5	15.0	45
Week 4 after 2nd adm.	48	66.08	18.09	20	50.0	70.0	80.0	90	48	2.63	18.24	-65	-10.0	5.0	15.0	40
Week 16 after 2nd adm.	48	68.15	15.96	30	60.0	70.0	80.0	90	48	4.69	18.71	-55	-5.0	5.0	15.0	50
Week 4 after 3rd adm.	48	67.13	18.70	20	55.0	70.0	80.0	95	48	3.67	20.70	-60	-10.0	0.0	20.0	59
Week 16 after 3rd adm.	46	67.20	17.48	30	55.0	70.0	80.0	100	46	3.04	17.04	-30	-10.0	2.0	10.0	50
At discontinuation	7	54.71	18.23	30	40.0	50.0	70.0	80	7	-13.86	16.51	-35	-35.0	-10.0	-2.0	10

SD：標準偏差

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-29］

DSFS の合計スコアのカテゴリー別の QoL 値の最小二乗平均値 ± 標準誤差（MMRM 解析）は、軽度（DSFS 合計スコア：2～3）で 0.6447 ± 0.0555、中等度（DSFS 合計スコア：4～6）で 0.6299 ± 0.0523、高度（DSFS 合計スコア：7～9）で 0.5997 ± 0.0526 であった。QoL 値は、DSFS の合計スコアのカテゴリーによる重症度の上昇と連動して、減少する傾向を認めた［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-30］。

2.7.6.2.4.3　部分集団解析

治療効果に与える要因を検討するため、uSFR のベースラインからの変化量、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、及び DSFS の合計スコアのベースラインからの変化量について、以下の部分集団解析を行った。

部分集団解析に関する帳票の一覧は［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 11-31］に示す。

（1）慢性流涎の原因と推定される疾患

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

（2）1 回目投与時の投与部位の特定方法

投与部位の特定方法は、超音波検査による唾液腺の同定又は解剖学的ランドマークとした。

解剖学的ランドマークを使用した被験者数は少ないため、比較は困難であるが、NT 201 の投与により、1 回目投与時の投与部位の特定方法によらず、流涎症状の改善を認めた。

（3）性別

NT 201 の投与により、性別によらず、流涎症状の改善を認めた。

（4）抗ボツリヌス毒素抗体（投与前検査）

抗ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者はいなかったため、本解析は実施しなかった。

（5）ベースライン時の流涎の重症度

流涎の重症度は、DSFS により分類した。軽度（DSFS 合計スコア：2～4）、中等度（DSFS 合計スコア 5～6）、高度（DSFS 合計スコア 7 以上）とした。

治験実施計画書では、登録前検査時の DSFS の合計スコアが 6 以上の被験者を対象としたため、ベースライン時の流涎の重症度が軽度（DSFS 合計スコア：2～4）の被験者はいなかった。

NT 201 の投与により、ベースライン時の流涎の重症度によらず、流涎症状の改善を認めた。

（6）投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間における「唾液分泌を抑制することが知られている薬剤」の使用有無

グループ A では、投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間に「唾液分泌を抑制することが知られている薬剤」を使用した被験者はいなかった。

グループ B では、NT 201 の投与により、「唾液分泌を抑制することが知られている薬剤」の使用の有無によらず、改善方向の GICS 及び DSFS の合計スコアの減少（改善）を認めた。

（7）投与開始日から 1 回目投与 16 週後検査日の前日までの期間における「唾液分泌を抑制することが知られている薬剤」の使用有無

投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間における「唾液分泌を抑制することが知られている薬剤」の使用有無の結果と同様であった。

（8）投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間における「抗パーキンソン病薬」の用法用量の変更有無

投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間に「抗パーキンソン病薬」の用法用量を変更した被験者はいなかった。

（9）投与開始日から 1 回目投与 16 週後検査日の前日までの期間における「抗パーキンソン病薬」の用法用量の変更有無

NT 201 の投与により、「抗パーキンソン病薬」の用法用量の変更の有無によらず、改善方向の GICS 及び DSFS の合計スコアの減少（改善）を認めた。

（10）投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間における「流涎を誘発することが知られている薬剤」の使用有無

NT 201 の投与により、「流涎を誘発することが知られている薬剤」の使用の有無によらず、流涎症状の改善を認めた。

（11）投与開始日から 1 回目投与 16 週後検査日の前日までの期間における「流涎を誘発することが知られている薬剤」の使用有無

投与開始日から 1 回目投与 4 週後検査日の前日までの期間における「流涎を誘発することが知られている薬剤」の使用有無の結果と同様であった。

（12）登録前検査時点での抗パーキンソン病薬の用量（L-ドパ換算用量相当量）

NT 201 の投与により、登録前検査時点での抗パーキンソン病薬の L-ドパ換算用量相当量（中央値未満、中央値以上）（600 mg 未満、600 mg 以上）によらず、流涎症状の改善を認めた。

（13）慢性流涎の罹病期間（月）

NT 201 の投与により、慢性流涎の罹病期間（中央値未満、中央値以上）によらず、流涎症状の改善を認めた。

（14）慢性流涎の原因と推定される疾患の罹病期間（月）

NT 201 の投与により、慢性流涎の原因と推定される疾患の罹病期間（中央値未満、中央値以上）によらず、流涎症状の改善を認めた。

（15）パーキンソン病の罹病期間（月）

NT 201 の投与により、パーキンソン病の罹病期間（中央値未満、中央値以上）によらず、流涎症状の改善を認めた。

（16）年齢

NT 201 の投与により、年齢（18 歳以上 50 歳以下、51 歳以上 65 歳以下、66 歳以上）によらず、uSFR の減少及び DSFS の合計スコアの減少（改善）を認めた。

（17）体重（グループ A のみ）

NT 201 の投与により、体重（中央値未満、中央値以上）によらず、流涎症状の改善を認めた。

（18）無歯顎の該当有無

NT 201 の投与により、無歯顎の該当の有無によらず、流涎症状の改善を認めた。

（19）投与間隔

治験実施計画書では投与間隔を 16 ± 2 週間としていたため、投与間隔が 14 週間未満又は 18 週間超の被験者はいなかった。

NT 201 の投与により、投与間隔（14 週間以上 16 週間未満、16 週間以上 18 週間以下）によらず、流涎症状の改善を認めた。

2.7.6.2.5　安全性

2.7.6.2.5.1　治験薬の曝露状況

1 回目投与はすべての被験者に 100 U を投与した。2 回目投与は 95.9%（70/73 名）の被験者に 100 U を投与し、治験実施計画書の減量規定に従い 75 U に減量した被験者は 3 名（グループ A：2 名、グループ B：1 名）であった。3 回目投与は 94.2%（65/69 名）の被験者に 100 U を投与し、治験実施計画書の減量の規定に従い 75 U に減量した被験者は 4 名（グループ A：2 名、グループ B：2 名）であった。

安全性解析対象集団において、1 回目から 2 回目の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は 15.86 ± 1.00 週間（グループ A：16.02 ± 0.95 週間、グループ B：15.55 ± 1.04 週間）、2 回目から 3 回目の投与間隔（平均値 ± 標準偏差）は 15.48 ± 0.89 週間（グループ A：15.47 ± 0.90 週間、グループ B：15.52 ± 0.86 週間）であった。総観察期間（平均値 ± 標準偏差）は 41.91 ± 13.77 週間（グループ A：44.17 ± 13.01 週間、グループ B：38.05 ± 14.37 週間）であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.1.4-3］。

2.7.6.2.5.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-21 に示す。

グループを併合した集団では、有害事象の発現割合は 82.6%（76/92 名）、副作用の発現割合は 21.7%（20/92 名）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 3.3%（3/92 名）、重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%（9/92 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 8.7%（8/92 名）であった。

グループ A では、有害事象の発現割合は 79.3%（46/58 名）、副作用の発現割合は 15.5%（9/58 名）であった。死亡に至った有害事象は 1 名に発現した。重篤な有害事象の発現割合は 19.0%（11/58 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は 3.4%（2/58 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 3.4%（2/58 名）であった。

グループ B では、有害事象の発現割合は 88.2%（30/34 名）、副作用の発現割合は 32.4%（11/34 名）であった。死亡に至った有害事象は 2 名に発現した。重篤な有害事象の発現割合は 29.4%（10/34 名）、治験中止に至った有害事象の発現割合は 20.6%（7/34 名）、重症度が高度の有害事象の発現割合は 17.6%（6/34 名）であった。

投与回数が増えることで有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

表 2.7.6.2-21　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Any adverse events	25 (43.1)	18 (52.9)	43 (46.7)	22 (45.8)	12 (48.0)	34 (46.6)	28 (58.3)	11 (52.4)	39 (56.5)	46 (79.3)	30 (88.2)	76 (82.6)
Any adverse drug reactions	7 (12.1)	8 (23.5)	15 (16.3)	1 (2.1)	3 (12.0)	4 (5.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)
Leading to death												
Adverse events	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious												
Adverse events	6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	4 (8.3)	3 (12.0)	7 (9.6)	2 (4.2)	3 (14.3)	5 (7.2)	11 (19.0)	10 (29.4)	21 (22.8)
Adverse drug reactions	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Leading to discontinuation of study drug												
Adverse events	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	7 (20.6)	9 (9.8)
Adverse drug reactions	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)
Maximum severity												
Adverse events [a)]												
Mild	14 (24.1)	9 (26.5)	23 (25.0)	16 (33.3)	5 (20.0)	21 (28.8)	16 (33.3)	5 (23.8)	21 (30.4)	20 (34.5)	13 (38.2)	33 (35.9)
Moderate	11 (19.0)	7 (20.6)	18 (19.6)	5 (10.4)	4 (16.0)	9 (12.3)	11 (22.9)	4 (19.0)	15 (21.7)	24 (41.4)	11 (32.4)	35 (38.0)
Severe	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	3 (12.0)	4 (5.5)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	2 (3.4)	6 (17.6)	8 (8.7)
Adverse drug reactions [a)]												
Mild	2 (3.4)	3 (8.8)	5 (5.4)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (6.9)	5 (14.7)	9 (9.8)
Moderate	5 (8.6)	5 (14.7)	10 (10.9)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (8.6)	6 (17.6)	11 (12.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Adverse events are defined as any AE, regardless of relationship to study drug.

Adverse drug reactions are defined as AE that was identified by the investigator to be related to study drug.

Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each group.

a) Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term is counted only once in that level using the most severe incident.

出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-1］

2.7.6.2.5.2.1　有害事象

グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.2-22 に、すべての有害事象を［2.7.6.4 項　表 2.7.6.4-3］に示す。

グループを併合した集団では、最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」［33.7%（31/92 名）］で、次いで「傷害、中毒および処置合併症」［28.3%（26/92 名）］であった。最も発現割合が高かった有害事象（PT）は COVID-19［14.1%（13/92 名）］で、次いで挫傷［13.0%（12/92 名）］、発熱［9.8%（9/92 名）］、口内乾燥及び嚥下障害［各 8.7%（8/92 名）］であった。

グループ A で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は挫傷［13.8%（8/58 名）］で、次いで COVID-19［12.1%（7/58 名）］、発熱［10.3%（6/58 名）］であった。グループ B で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は COVID-19［17.6%（6/34 名）］で、次いで誤嚥性肺炎［14.7%（5/34 名）］、口内乾燥、嚥下障害、及び挫傷［各 11.8%（4/34 名）］であった。

グループ A とグループ B で発現割合に特筆すべき差があった有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：14.7%（5/34 名）］であった。

投与回数が増えることで発現割合が高くなる有害事象はなかった。

重症度が高度の有害事象の発現割合は、8.7%（8/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：17.6%（6/34 名）］であった。重症度が高度の有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］、菌血症、肺炎、ラクナ梗塞、第二度房室ブロック、急性心不全、気胸、十二指腸潰瘍、突然死、心臓死、及び多臓器機能不全症候群［各 1.1%（1/92 名）］であった。重症度が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。各投与下での重症度別の有害事象の発現割合に特筆すべき違いはなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-7-1-1～Table 14.3.1.2-7-1-4］。

投与間隔別の 2 回目投与下の有害事象の発現割合は、1 回目と 2 回目の投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満の被験者で 33.3%（8/24 名）［グループ A：35.7%（5/14 名）、グループ B：30.0%（3/10 名）］、16 週間以上 18 週間以下の被験者で 53.1%（26/49 名）［グループ A：50.0%（17/34 名）、グループ B：60.0%（9/15 名）］であった。3 回目投与下の有害事象の発現割合は、2 回目と 3 回目の投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満の被験者で 48.4%（15/31 名）［グループ A：52.4%（11/21 名）、グループ B：40.0%（4/10 名）］、16 週間以上 18 週間以下の被験者で 63.2%（24/38 名）［グループ A：63.0%（17/27 名）、グループ B：63.6%（7/11 名）］であった。1 回目から 2 回目と 2 回目から 3 回目の投与間隔が同一の投与間隔カテゴリーに属した被験者を対象とした治験期間全体の有害事象の発現割合は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満の被験者で 70.0%（7/10 名）［グループ A：83.3%（5/6 名）、グループ B：50.0%（2/4 名）］、16 週間以上 18 週間以下の被験者で 88.0%（22/25 名）［グループ A：89.5%（17/19 名）、グループ B：83.3%（5/6 名）］であった。投与間隔別の有害事象の発現割合は、投与間隔が 14 週間以上 16 週間未満で 16 週間以上 18 週間以下に比べて低かった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-8-1-2］。

背景因子別では、ベースライン時の流涎の重症度別の有害事象の発現割合に大きな差はなかった［中等度：84.6%（11/13 名）、高度：82.3%（65/79 名）］が、PT 別の有害事象では、嚥下障害［中

等度 : 0.0%（0/13 名）、高度 : 10.1%（8/79 名）］は高度の被験者で多く発現し、口渇［中等度 : 15.4%（2/13 名）、高度 : 3.8%（3/79 名）］は中等度の被験者で多く発現した［5.3.5.2-2　国内 301 試験 Table 14.3.1.2-9-4-1-4］。慢性流涎の原因と推定される疾患別の有害事象の発現割合は、パーキンソン病で 81.6%（62/76 名）、非定型パーキンソニズムで 100.0%（5/5 名）、脳卒中後で 66.7%（2/3 名）、ALS で 100.0%（2/2 名）、脳性麻痺で 0.0%（0/1 名）、筋ジストロフィーで 100.0%（3/3 名）、その他［多発性硬化症 : 1 名、脳卒中後 + 症候性てんかん + 失語症 : 1 名（脳卒中後は重複集計）、先天性ミオパチー : 1 名］で 100.0%（3/3 名）であった。外傷性脳損傷後の被験者はいなかった。ALS の被験者及び筋ジストロフィーの被験者すべてに有害事象及び副作用が発現したが、ALS の被験者では PT 別の有害事象及び副作用の発現状況に特筆すべき傾向はなかった。筋ジストロフィーの被験者で多く発現した有害事象及び副作用（PT）は嚥下障害であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験 Table 14.3.1.2-9-5-1-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-1-4、Table 14.3.1.2-9-5-1-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-2-2-4、Table 14.3.1.2-9-5-3-2-4］。その他の内因性及び外因性因子による有害事象の発現状況に特筆すべき傾向はなかった。

表 2.7.6.2-22　グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		18 (31.0)	17 (50.0)	35 (38.0)	13 (27.1)	10 (40.0)	23 (31.5)	24 (50.0)	9 (42.9)	33 (47.8)	40 (69.0)	27 (79.4)	67 (72.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (6.9)	9 (26.5)	13 (14.1)	2 (4.2)	2 (8.0)	4 (5.5)	7 (14.6)	5 (23.8)	12 (17.4)	12 (20.7)	16 (47.1)	28 (30.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (5.4)
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	3 (6.3)	4 (19.0)	7 (10.1)	7 (12.1)	6 (17.6)	13 (14.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Anaemia	貧血	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.7)	3 (8.8)	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	4 (11.8)	5 (5.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)
Malnutrition	栄養障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)
Hallucination	幻覚	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)
Parkinson's disease	パーキンソン病	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Cataract	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)

表 2.7.6.2-22　グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (13.8)	6 (17.6)	14 (15.2)	1 (2.1)	5 (20.0)	6 (8.2)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)
Dental caries	齲歯	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Diarrhoea	下痢	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Nausea	悪心	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	2 (9.5)	3 (4.3)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Eczema	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (8.8)	4 (4.3)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)

表 2.7.6.2-22　グループを併合した集団で発現割合が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (6.3)	2 (9.5)	5 (7.2)	10 (17.2)	5 (14.7)	15 (16.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Pyrexia	発熱	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	1 (4.8)	2 (2.9)	6 (10.3)	3 (8.8)	9 (9.8)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (5.2)	2 (5.9)	5 (5.4)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (4.8)	3 (4.3)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (4.8)	3 (4.3)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (10.3)	1 (2.9)	7 (7.6)	8 (16.7)	3 (12.0)	11 (15.1)	8 (16.7)	2 (9.5)	10 (14.5)	14 (24.1)	6 (17.6)	20 (21.7)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Fall	転倒	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	4 (6.9)	1 (2.9)	5 (5.4)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Contusion	挫傷	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)	3 (6.3)	2 (8.0)	5 (6.8)	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (5.8)	8 (13.8)	4 (11.8)	12 (13.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (6.9)	0 (0.0)	4 (4.3)
Heat illness	熱中症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Eye contusion	眼挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 12-2]

2.7.6.2.5.2.2　副作用

副作用を表 2.7.6.2-23 に示す。

副作用の発現割合は 21.7%（20/92 名）［グループ A : 15.5%（9/58 名）、グループ B : 32.4%（11/34 名）］であった。

グループを併合した集団及びいずれのグループでも、よくみられた副作用（PT）は口内乾燥及び嚥下障害であった。口内乾燥及び嚥下障害の発現割合はグループ A と比べてグループ B で高かった。

投与回数が増えることで、発現割合が高くなる副作用はなかった。

重症度が高度の副作用の発現はなかった（表 2.7.6.2-21）。

表 2.7.6.2-23　副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		7 (12.1)	8 (23.5)	15 (16.3)	1 (2.1)	3 (12.0)	4 (5.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	9 (15.5)	11 (32.4)	20 (21.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Malnutrition	栄養障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Dysarthria	構語障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Dyslalia	構音障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Binocular eye movement disorder	両眼球運動障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	3 (4.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (10.3)	8 (23.5)	14 (15.2)
Dry mouth	口内乾燥	4 (6.9)	2 (5.9)	6 (6.5)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Dysphagia	嚥下障害	4 (6.9)	3 (8.8)	7 (7.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (11.8)	8 (8.7)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)
Mastication disorder	咀嚼障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Muscle atrophy	筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.

Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.

MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.

出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-3]

2.7.6.2.5.3 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

2.7.6.2.5.3.1 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.2-24 に示す。

有害事象により 3 名（グループ A：1 名、グループ B：2 名）が死亡した。死亡に至った有害事象（PT）は突然死（1 名）、心臓死（1 名）、多臓器機能不全症候群（1 名）で、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

死亡例の詳細は［2.7.6.3.2 項］に記載する。

表 2.7.6.2-24　死亡例の一覧（登録した被験者）

Group	Subject ID / Age (Years) / Sex / Disease Causing Sialorrhea	Date of 1st Administration / Date of 2nd Administration / Date of 3rd Administration	Reported Term / System Organ Class / Preferred Term	Date of Onset / Date of Outcome	Duration between Onset and Outcome	Severity	Seriousness (Reason)	Action Taken for Investigational Drug	Treatments Given	Outcome	Causal Relationship
Group A	[redacted] / 6[redacted] / Male / Parkinson's disease	20[redacted]-12-02 / 翌*年-03-23 / 翌*年-07-05	原因不明の突然死 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 突然死 Sudden death	翌*年-08-23 / 翌*年-08-23	1	SEVERE	Y (Results in Death)	NOT APPLICABLE	N	FATAL	NOT RELATED
Group B	[redacted] / 7[redacted] / Male / Parkinson's disease	20[redacted]-07-11 / 同*年-10-31 / -	心臓死 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 心臓死 Cardiac death	同*年-11-15 / 同*年-11-15	1	SEVERE	Y (Results in Death)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	NOT RELATED
	[redacted] / 7[redacted] / Male / Parkinson's disease	20[redacted]-12-27 / 翌*年-04-18 / 翌*年-08-05	多臓器不全 / 一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions / 多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	翌*年-02-12 / 翌*年-09-16	217	SEVERE	Y (Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization)	DOSE REDUCED	Y	FATAL	NOT RELATED

MedDRA Dictionary, Version 26.0
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-9]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.5.3.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2-25 に、重篤な有害事象の一覧を［5.3.5.2-2 国内 301 試験 表 12-11］に示す。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT）は、誤嚥性肺炎［3.3%（3/92 名）］、肺炎、COVID-19、パーキンソン病、及び嚥下障害［各 2.2%（2/92 名）］であった。

重篤な副作用（PT）は、嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2 国内 301 試験 Table 14.3.1.2-2-2］。

重篤な有害事象の詳細は［2.7.6.3.2 項］に記載する。

表 2.7.6.2-25　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		6 (10.3)	5 (14.7)	11 (12.0)	4 (8.3)	3 (12.0)	7 (9.6)	2 (4.2)	3 (14.3)	5 (7.2)	11 (19.0)	10 (29.4)	21 (22.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)	1 (2.1)	2 (8.0)	3 (4.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (2.9)	1 (1.7)	7 (20.6)	8 (8.7)
Bacteraemia	菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (3.3)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Sciatica	坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Parkinson's disease	パーキンソン病	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.2)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cataract	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac failure acute	急性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Pneumothorax	気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

表 2.7.6.2-25　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	3 (5.2)	1 (2.9)	4 (4.3)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)
Enterocolitis	腸炎	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Rotator cuff tear arthropathy	肩腱板断裂関節症	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
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 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
Sudden death	突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac death	心臓死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Gastrostomy	胃瘻造設術	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-10］

2.7.6.2.5.3.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.5.3.3.1　治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象を表 2.7.6.2-26 に示す。

治験中止に至った有害事象の発現割合は 9.8%（9/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：20.6%（7/34 名）］であった。治験中止に至った有害事象は 1 回目投与下で多く発現した。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：11.8%（4/34 名）］及び誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：5.9%（2/34 名）］であり、いずれもグループ B で発現割合が高かった。

治験中止に至った副作用（PT）は、嚥下障害［6.5%（6/92 名）］［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：11.8%（4/34 名）］、誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］、及び口内乾燥［1.1%（1/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-4-2］。

表 2.7.6.2-26　治験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	7 (20.6)	9 (9.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (2.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Parkinson's disease	パーキンソン病	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (14.7)	7 (7.6)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	2 (3.4)	3 (8.8)	5 (5.4)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	4 (11.8)	6 (6.5)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-12]

2.7.6.2.5.3.3.2　　治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.6.2-27 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 4.3%（4/92 名）［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：5.9%（2/34 名）］であった。

グループを併合した集団で 2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/92 名）］［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった。

治験薬の減量に至った副作用（PT）は、口内乾燥［3.3%（3/92 名）］［グループ A：3.4%（2/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］及び口渇［1.1%（1/92 名）］［グループ A：0.0%（0/58 名）、グループ B：2.9%（1/34 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-5-2］。

表 2.7.6.2-27　治験薬の減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	1st Injection Period			2nd Injection Period			3rd Injection Period			Overall		
		Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=25) n (%)	Total (N=73) n (%)	Group A (N=48) n (%)	Group B (N=21) n (%)	Total (N=69) n (%)	Group A (N=58) n (%)	Group B (N=34) n (%)	Total (N=92) n (%)
Total		2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (5.9)	4 (4.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
Dry mouth	口内乾燥	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (2.9)	3 (3.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Thirst	口渇	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.1)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each group.
MedDRA Dictionary, Version 26.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-13]

2.7.6.2.5.3.3.3　特に注目すべき有害事象

本治験では、「遠隔筋への影響」、「過敏症反応」、「口内乾燥」、「歯の健康障害」、「唾液腺の萎縮」、「痙攣発作」、「転倒」、及び「注射部位反応」を注目すべき有害事象とした。定義は［5.3.5.2-2　国内 301 試験　付録 16.1.9.1 別紙］に示す。

グループを併合した集団において、遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）であった。グループを併合した集団で 2 名以上に発現した有害事象（PT、投与部位での NT 201 の直接的な薬理作用である口内乾燥は除く）は、嚥下障害［8.7%（8/92 名）］及び誤嚥性肺炎［5.4%（5/92 名）］であった。遠隔筋への影響に関連する副作用（PT、口内乾燥を除く）は、嚥下障害［8.7%（8/92 名）］、構語障害、眼瞼下垂、及び誤嚥性肺炎［各 1.1%（1/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-1-1、Table 14.3.1.2-13-1-2］。

グループを併合した集団において、過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は 6.5%（6/92 名）であった。グループを併合した集団で 2 名以上に発現した過敏症反応に関連する有害事象（PT）は、湿疹及び過敏症［各 2.2%（2/92 名）］であった。過敏症反応に関連する副作用の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-2-1、Table 14.3.1.2-13-2-2］。

グループを併合した集団において、口内乾燥に関連する有害事象の発現割合は 14.1%（13/92 名）であった。グループを併合した集団で 2 名以上に発現した口内乾燥に関連する有害事象（PT）は、口内乾燥［8.7%（8/92 名）］及び口渇［5.4%（5/92 名）］であった。口内乾燥に関連する副作用（PT）は、口内乾燥［8.7%（8/92 名）］及び口渇［3.3%（3/92 名）］であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-5-1、Table 14.3.1.2-13-5-2］。

グループを併合した集団において、歯の健康障害に関連する有害事象の発現割合は 3.3%（3/92 名）であった。グループを併合した集団で 2 名以上に発現した歯の健康障害に関連する有害事象（PT）は、齲歯［2.2%（2/92 名）］であった。歯の健康障害に関連する副作用の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-6-1、Table 14.3.1.2-13-6-2］。

唾液腺の萎縮に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-8-1］。

痙攣発作に関連する有害事象の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-3-1］。

グループを併合した集団において、転倒に関連する有害事象の発現割合は 5.4%（5/92 名）で、転倒に関連する有害事象（PT）は転倒であった。転倒に関連する副作用の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-4-1、Table 14.3.1.2-13-4-2］。

グループを併合した集団において、注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は 2.2%（2/92 名）であった。グループを併合した集団で 2 名以上に発現した注射部位反応に関連する有害事象（PT）はなかった。注射部位反応に関連する副作用の発現はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.1.2-13-7-1、Table 14.3.1.2-13-7-2］。

2.7.6.2.5.4　臨床検査値の評価

いずれの臨床検査項目についても、各検査時点の平均値に特筆すべき変動はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.4.1-1］。

臨床的に重要な値を示した被験者の割合が高かった項目は、ヘモグロビン低値（女性 9.5 g/dL 以下、男性 11.5 g/dL 以下）が 15.7%（14/89 名）、ヘマトクリット低値（女性 32%以下、男性 37%以下）が 20.2%（18/89 名）であった。なお、臨床的に重要な値を示した被験者の多くは、治験薬投与前よりヘモグロビン低値又はヘマトクリット低値を示しており、治験薬投与後に値が大きく変動した被験者はいなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.4.2-3、Listing 16.2.7-8］。

2.7.6.2.5.5　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

2.7.6.2.5.5.1　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）及び体重（グループ A のみ）に明らかな変動はなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.5.1-1-1、Table 14.3.5.1-1-2、Table 14.3.5.1-2-1］。

収縮期血圧又は拡張期血圧が臨床的に重要な値を示した被験者については、おおむね一時的な変動であった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　Table 14.3.5.1-3-1、Listing 16.2.7-9］。

2.7.6.2.5.5.2　mROMP swallowing symptoms（グループ A のみ）

mROMP swallowing symptoms スコアの範囲は 7（最も良い状態）～35（最も悪い状態）である。

ベースラインの mROMP swallowing symptoms スコアの平均値 ± 標準偏差は 10.2 ± 3.6 であった。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の平均値は 0.1～1.4（3 回目投与 8 週後の 1 名を除く）であり、mROMP swallowing symptoms スコアはほとんど変化しなかった［5.3.5.2-2　国内 301 試験　表 12-17］。

2.7.6.2.5.5.3　抗 A 型ボツリヌス毒素抗体（グループ A のみ）

いずれの検査時点でも、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者はいなかった。

2.7.6.2.5.5.4　呼吸機能（%FVC）（グループ B のみ）

グループ B で TPPV 未導入の ALS 患者はいなかった。

2.7.6.2.6　結論

主要評価項目は、1 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量（MMRM 解析）であり、その 95%信頼区間の上限が閾値である−0.04 g/min を下回ったときに有効と判定することとした。1 回目投与 4 週後の uSFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は−0.08 g/min（95%信頼区間：−0.10、−0.06）であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した閾値（−0.04 g/min）を下

回ったことから、主要評価項目を達成した。さらに、1 回目投与 8、12、及び 16 週後の uSFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（MMRM 解析）は、1 回目投与 8 週後で−0.07 g/min、1 回目投与 12 週後で−0.06 g/min、1 回目投与 16 週後で−0.07 g/min であり、uSFR の減少は投与 16 週後まで持続した。uSFR はベースラインから 30%程度減少しており、NT 201 投与による唾液分泌量の抑制効果を認めた。被験者（被験者が回答できない場合は介護者）の評価による GICS の最小二乗平均値（MMRM 解析）は、1 回目投与 1 週後で 0.54、1 回目投与 2 週後で 0.65、1 回目投与 4 週後で 0.63、1 回目投与 8 週後で 0.47、1 回目投与 12 週後で 0.54、1 回目投与 16 週後で 0.57 であり、投与 1 週後から 16 週後まで継続して改善方向の値を示した。また、半数以上の被験者で GICS が 1 以上の改善方向の値を示した。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、1 回目投与 4 週後で−1.35、1 回目投与 16 週後で−1.41 であった。約 70%の被験者で DSFS の合計スコアが 1 以上減少（改善）し、約 40%の被験者では合計スコアが 2 以上減少（改善）した。サブスコア（重症度スコア、頻度スコア）についても、合計スコアの結果と同様の改善傾向を示した。uSFR、GICS、及び DSFS の結果より、NT 201 投与による唾液分泌量の抑制効果と、それに伴う流涎症状の改善効果を認めた。2 回目及び 3 回目投与下でも同様の治療効果を認めた。

安全性では、有害事象として発現割合が高く、かつ治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は口内乾燥及び嚥下障害であった。重篤な有害事象の発現割合は 22.8%（21/92 名）で、重篤な副作用（PT）は嚥下障害［2.2%（2/92 名）］及び誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］であった。2 名以上に発現した治験中止に至った有害事象（PT）は嚥下障害［6.5%（6/92 名）］及び誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった。治験中止に至った副作用（PT）は嚥下障害［6.5%（6/92 名）］、誤嚥性肺炎［1.1%（1/92 名）］、及び口内乾燥［1.1%（1/92 名）］であった。2 名以上に発現した重症度が高度の有害事象は誤嚥性肺炎［2.2%（2/92 名）］であった。重症度が高度の副作用はなかった。特に注目すべき有害事象でよくみられたのは遠隔筋への影響及び口内乾燥に関連する事象であった。本治験でよくみられた口内乾燥、嚥下障害、及び誤嚥性肺炎は、NT 201 を唾液腺内に投与した際に発現することを予測していた事象であった。本治験の安全性の結果に、既存の安全性プロファイルと比較して、予期せぬものはなかった。

成人の慢性流涎患者に対して NT 201 100 U を投与することで、唾液分泌量の抑制効果と流涎症状の改善効果を認めた。安全性では、嚥下障害や口内乾燥が比較的よくみられたが、新たな安全性の懸念はなかった。