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

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　痙縮の病態及び疫学 7
2.5.1.1.1　痙縮の疾患背景 7
2.5.1.1.2　痙縮の疫学 7
2.5.1.2　本邦における痙縮治療の現状、既存治療での未解決の問題 8
2.5.1.2.1　痙縮の治療の現状 8
2.5.1.2.2　ボツリヌス毒素製剤による治療と課題 10
2.5.1.2.3　NT 201 による治療法の利点と臨床的位置づけ 13
2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類 14
2.5.1.4　本邦での臨床開発計画と申請の妥当性 15
2.5.1.4.1　申請医薬品の開発及び申請状況 15
2.5.1.4.2　上肢痙縮に対する臨床開発計画 15
2.5.1.4.3　臨床データパッケージ 17
2.5.1.5　規制当局との協議の概要 22
2.5.1.5.1　[redacted]相談[redacted] 22
2.5.1.5.2　[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施） 24
2.5.1.6　治験の倫理的実施 25
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.2.1　原薬 26
2.5.2.2　製剤設計 26
2.5.2.3　生物学的利用率・生物学的同等性 26
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1　薬物動態 26
2.5.3.2　薬力学 26
2.5.3.3　経口投与時の生物学的利用率 27
2.5.3.4　免疫原性 27
2.5.4　有効性の概括評価 28
2.5.4.1　背景及び概観 28
2.5.4.1.1　有効性評価のための試験 28
2.5.4.1.2　試験デザイン 28
2.5.4.1.3　有効性評価項目 31
2.5.4.1.4　解析方法 34
2.5.4.1.4.1　解析対象集団 34
2.5.4.1.4.2　統計解析手法 34
2.5.4.2　試験対象集団 35

2.5.4.2.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 35
2.5.4.3　結果の概略 36
2.5.4.3.1　プラセボ対照試験における結果の要約 36
2.5.4.3.2　試験間の結果の比較 38
2.5.4.3.2.1　プラセボ対照試験における痙縮に対する有効性の比較 38
2.5.4.3.2.2　他ボツリヌス毒素製剤との比較 43
2.5.4.3.3　部分集団解析 44
2.5.4.3.3.1　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外） 45
2.5.4.3.3.2　投与間隔 46
2.5.4.3.3.3　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別 48
2.5.4.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.5.4.3.5　効果の持続、耐薬性 52
2.5.4.4　有効性評価のまとめ 54
2.5.5　安全性の概括評価 55
2.5.5.1　患者集団及び曝露状況 56
2.5.5.1.1　人口統計学的特性及びその他の特性 56
2.5.5.1.1.1　単回投与 56
2.5.5.1.1.2　反復投与 59
2.5.5.1.2　曝露状況 60
2.5.5.1.2.1　単回投与 60
2.5.5.1.2.2　反復投与 61
2.5.5.2　有害事象 63
2.5.5.2.1　有害事象の概要 64
2.5.5.2.1.1　単回投与 64
2.5.5.2.1.2　反復投与 67
2.5.5.2.2　比較的よくみられる有害事象 69
2.5.5.2.2.1　単回投与 69
2.5.5.2.2.2　反復投与 71
2.5.5.2.3　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 72
2.5.5.2.3.1　死亡 72
2.5.5.2.3.2　その他の重篤な有害事象 73
2.5.5.2.3.3　その他の重要な有害事象 77
2.5.5.2.4　部分集団別の有害事象 81
2.5.5.2.4.1　上肢痙縮の原因疾患別の安全性 81
2.5.5.2.4.2　その他の部分集団別の安全性 82
2.5.5.3　安全性のその他の評価項目 85
2.5.5.3.1　臨床検査値 85
2.5.5.3.1.1　血液学的検査 85

2.5.5.3.1.2　血液生化学検査 85
2.5.5.3.1.3　血液凝固検査 86
2.5.5.3.2　バイタルサイン 86
2.5.5.3.3　安全性評価に関連する他の観察項目 86
2.5.5.4　その他の安全性における論点 86
2.5.5.4.1　薬物相互作用 86
2.5.5.4.2　妊娠及び授乳時の使用 87
2.5.5.4.3　局所又は全身への拡散 87
2.5.5.4.4　免疫原性及び投与過誤のリスク 87
2.5.5.4.5　過量投与 89
2.5.5.4.6　薬物乱用 89
2.5.5.4.7　離脱症状及び反跳現象 89
2.5.5.4.8　自動車運転及び機械操作に対する影響 89
2.5.5.5　市販後の使用経験 89
2.5.5.6　安全性の結論 90
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1　治療の背景 90
2.5.6.1.1　疾患又は症状 90
2.5.6.1.2　現行の治療 90
2.5.6.2　ベネフィット 91
2.5.6.3　リスク 94
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 95
2.5.6.4.1　ベネフィット・リスク評価 95
2.5.6.4.2　ベネフィット・リスク評価の結論 96
2.5.7　参考文献 97

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ADL	Activity of Daily Living	日常生活動作
AS	Ashworth Scale	他動運動への抵抗感をスコア化することにより痙縮の重症度を評価する 5 段階の尺度
AUC	Area Under the Curve	曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CGI	Clinical Global Impression	機能障害度の全般的印象
DAS	Disability Assessment Scale	機能障害スケール
EDB 筋	Extensor Digitorum Brevis Muscle	短趾伸筋
EDC	Electronic Data Capture	電子的に臨床データを収集すること、又はそのシステムを指す
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合性免疫吸着検定法
EQ-5D™	EuroQol 5-Dimensions Questionnaire	Quality of Life（QOL）に関する質問票。健康関連 QOL に対する標準化された評価尺度
EU	European Union	欧州連合
FAC scale	Functional Ambulation Classification Scale	被験者の自立性及び歩行能力を評価する尺度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FAT	Frenchay Arm Test	上肢の機能を評価する標準的な方法
FIA	Fluorescence Immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定（法）
GAS	Goal Attainment Scale	被験者ごとに設定した治療目標に対する達成度を評価する尺度
GATR	Global Assessment of Treatment Response	治療反応の全般的評価
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GICS	Global Impression of Change Scales	全般的印象の変化スケール
HDA	Hemidiaphragm Assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
ICDB	Integrated Clinical Database	統合データベース（本承認申請における臨床試験の安全性データを統合したデータベース）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性の統合解析
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性の統合解析
ITT	Intent-to-Treat	割付けられたすべての被験者集団

略号	略さない表現	定義又は説明
LD_{50}	Lethal Dose, 50%	50%致死量
LITP	Lead-in Tolerability Period	忍容性導入期
MAS	Modified Ashworth Scale	AS に「1.5」のスコアを加えて 6 段階に改訂し、病態の変化をより感受性高く検出できるようにした評価尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MP	Main Period	二重盲検主要評価期
OC	Observed Case	欠測のない被験者のみの解析
OLEX 期	Open-Label Extension 期	非盲検継続期
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PROM	Passive Range of Motion	他動関節可動域
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
PTCP	Primary Target Clinical Pattern	主要標的とした臨床パターン
REPAS	Resistance to Passive Movement Scale	中枢性の運動麻痺を有する患者の四肢すべての他動運動への抵抗感を評価する尺度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

NT 201（商標名：ゼオマイン）は、ドイツの Merz Pharmaceutical GmbH（以下、Merz 社）が製造し、海外で上市・販売［欧州連合（European Union：EU）での商標名：Xeomin®（神経学的疾患）、Bocouture®（美容）］している A 型ボツリヌス毒素製剤［医薬品一般的名称：インコボツリヌストキシン A（IncobotulinumtoxinA）］である。Merz 社は、NT 201 の本邦での製造販売承認を得る目的で、本邦で上肢痙縮患者を対象とする試験［MRZ60201_3099_1 試験（以下、国内 3099 試験）］を開始した。帝人ファーマ株式会社は、2017 年 [redacted] 月に Merz 社より NT 201 の本邦における共同開発・独占販売権を取得し、本製造販売承認申請に至った。

本承認申請における NT 201 の効能・効果（案）は、「上肢痙縮」である。

2.5.1.1　痙縮の病態及び疫学

2.5.1.1.1　痙縮の疾患背景

痙縮は、腱反射亢進を伴った筋緊張の速度依存的な増加を特徴としており、伸張反射（伸展反射）の興奮性亢進の結果として生じる上位運動ニューロン症候群の一症候である [1)]。上位運動ニューロン症候群は筋の活動亢進を特徴としており、これにより痙攣、及びその他の活発な不随意筋収縮に至ることや、これと同時に自発的運動の障害又は消失に至ることがある [2)、3)]。

痙縮の主な症状としては、運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、及び知覚障害などがあげられる。痙縮が高度になると、クローヌスや折り畳みナイフ現象を示す [4)]。

痙縮の原因は、大脳から脊髄に至る中枢神経系内のさまざまなレベルに生じる機械的損傷、血流障害、変性などの幅広い障害である [5)、6)]。すなわち、脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、多発性硬化症、神経変性疾患などが原因疾患となるが、結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一症候である [7)]。脳卒中は痙縮の主要な原因である [8)、9)、10)、11)、12)]。ほとんどの脳卒中患者は歩行能力を回復するが、約半数の患者が上肢機能に長期的な制限を経験する [13)]。上肢痙縮としては、肘の屈曲や手関節の屈曲などの典型的な姿勢パターンを伴う臨床的な運動機能障害が高頻度に認められ [14)]、更衣の困難さ、衛生状態の悪化、随意運動の妨げを引き起こすと共に、筋肉のスパズムによる疼痛や不眠の原因となり、日常生活動作の妨げとなっている [15)]。

2.5.1.1.2　痙縮の疫学

本邦での痙縮の正確な有病率は明らかになっておらず、海外では脳卒中患者の 35%以上が痙縮を呈すると報告されている [16)]。2011 年の滋賀県での調査結果から推定された本邦での新規脳卒中患者数は、毎年 22 万人程度と報告されており [17)]、上述の脳卒中患者での痙縮有病率を乗ずると、脳卒中に起因する痙縮は毎年 8 万人程度が発症していることが考えられた。2014 年の厚生労働省の患者調査によると、診療中の脳血管疾患患者は約 118 万人であり、そのうち脳卒中患者は 104 万人、その他の脳血管疾患は 14 万人であった（厚生労働省 2014 年患者調査の概況 [18)] を参照）。

脳卒中患者数 104 万人に上述の痙縮有病率を乗じると、本邦における脳卒中後の痙縮患者数は、約 36 万人と推定される。また、脳卒中以外の脳血管疾患による痙縮の有病率が脳卒中後の有病率と同程度であると仮定した場合、本邦における脳卒中以外の脳血管疾患による痙縮患者数は、その他の脳血管疾患患者数 14 万人に脳卒中による痙縮有病率を乗じ、約 5 万人と推定された。

2.5.1.2　本邦における痙縮治療の現状、既存治療での未解決の問題

2.5.1.2.1　痙縮の治療の現状

本邦における痙縮の治療法としては、理学療法や作業療法、装具療法、物理療法、電気刺激療法、脳神経外科的治療、整形外科的治療の他に、薬剤を用いた治療として経口抗痙縮薬による治療、バクロフェン髄腔内投与、ブロック療法などがある［表 2.5-1］[19)、20)]。

痙縮に対する薬物療法は、諸外国と同様に、重症な痙縮患者に対してはバクロフェン髄腔内投与、片麻痺症でない痙縮患者に対しては、ダントロレンナトリウム、チザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、クロナゼパムが使用されている。フェノールとエチルアルコールは、関節部の可動域制限に対する神経ブロックに使用される。本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」[21)] では、痙縮に対するリハビリテーションとして、ボツリヌス療法の推奨グレードはグレード A とされ、フェノール又はエチルアルコールによる神経ブロックはグレード B とされている［表 2.5-2］。ボツリヌス毒素製剤以外の治療薬は、全身性の副作用のため、用量を制限する場合があり、十分な治療効果が得られないことも多い[22)]。また、「脳卒中治療ガイドライン 2015」[21)] では、片麻痺側の肩に対するリハビリテーションとして、麻痺側の痙縮に伴う肩痛や可動域制限に対して A 型ボツリヌス毒素注射は推奨グレード B とされている。

痙縮に対する各治療の位置づけを図 2.5-1 に示す[23)]。Ward らの報告[24)] を基に、侵襲性・非可逆性（拘縮及び関節変形の有無）、全身作用性（一関節の問題か、全身性の筋緊張か）の軸で比較した。この図より、ボツリヌス毒素製剤による治療は痙縮が可逆的かつ局所性である場合に使用される位置づけであることがわかる。

表 2.5-1　痙縮の治療法

- 理学療法、作業療法
  - 持続伸張法、ROM 訓練、バイオフィードバック療法、促通療法（川平法）
- 装具療法、スプリント、キャスティング
- 物理療法
  - 温熱、寒冷、振動
- 電気刺激療法
  - 治療的電気刺激：TES
  - 機能的電気刺激：FES
- ブロック療法
  - フェノール、ボツリヌス毒素製剤、モーターポイントブロック、神経ブロック
- 経口抗痙縮薬 a)
  - 中枢神経作用性
    - 塩酸エペゾリン、塩酸チザニジン、バクロフェンなど
  - 末梢神経作用性
    - ダントロレンナトリウムなど
- バクロフェン髄腔内投与
- 脳神経外科的治療
- 整形外科的治療

出典：［松元（2008）[19]］
a）経口抗痙縮薬の内容は、川手（2014）[20] より引用

表 2.5-2　痙縮に対するリハビリテーション：推奨治療方法

1. 片麻痺の痙縮に対して、チザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、ダントロレンナトリウム、トルペリゾンの処方を考慮することが強く勧められる（グレード A）。顕著な痙縮に対しては、バクロフェンの髄注が勧められる（グレード B）。
2. 上下肢の痙縮に対し、ボツリヌス療法が強く勧められ（グレード A）、フェノール、エチルアルコールによる運動点又は神経ブロックが勧められる（グレード B）。
3. 痙縮に対し、高頻度の経皮的電気刺激（transcutaneous electrical nerve stimulation：TENS）を施行することが勧められる（グレード B）。
4. 慢性期片麻痺患者の痙縮に対するストレッチ、関節可動域訓練が勧められる（グレード B）。
5. 麻痺側上肢の痙縮に対し、痙縮筋を伸長位に保持する装具の装着又は機能的電気刺激（functional electrical stimulation：FES）付装具を考慮しても良い（グレード C1）。
6. 痙縮筋に対する冷却又は温熱の使用を考慮しても良い（グレード C1）。

グレード A：行うよう強く勧められる
グレード B：行うよう勧められる
グレード C1：行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない

出典：［脳卒中治療ガイドライン 2015[21] を改変］

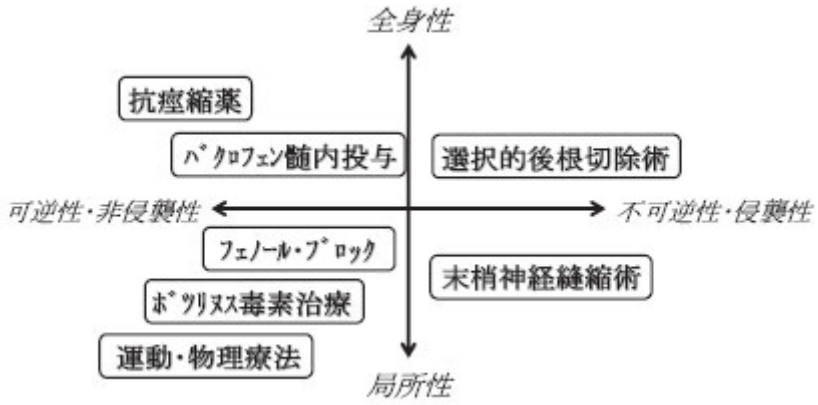


図 2.5-1　痙縮治療の位置づけ

出典：[岡島（2015）[23] に記載された Ward（2002）[24] から改変した図]

2.5.1.2.2　ボツリヌス毒素製剤による治療と課題

（1）ボツリヌス毒素製剤による治療

ボツリヌス毒素療法は、ボツリヌス毒素製剤を用いて神経筋接合を遮断する神経ブロック療法である。当初は米国の眼科医 A. Scott によって斜視の治療に応用され、その後海外において適応が拡大した。本邦では、OnabotulinumtoxinA を有効成分としたボトックス®が 1996 年 10 月に眼瞼痙攣に対して承認され、2000 年 1 月に片側顔面麻痺、2001 年 6 月に痙性斜頸に対して承認され、2009 年には脳性麻痺小児の下肢痙縮による尖足に対して適応が拡大された。また、成人の上肢及び下肢痙縮に対しても国内臨床試験が行われ、2010 年に上肢・下肢痙縮への適応拡大がなされた。

ボツリヌス毒素製剤による治療は、標的とする筋を同定し筋膜内に投与するのみで良く、末梢神経が筋肉に入り込む部位を特定して薬剤を注入する必要があるフェノールモーターポイントブロックに比べて手技的に簡便である。また、ボツリヌス毒素製剤は運動神経終末のみに作用するため、フェノールモーターポイントブロックの欠点でもある感覚神経障害を来す心配もない[20]。本邦では、「Royal College of Physicians National Guideline 2009」[25] 及び Sheean らの報告[26] を基に、「標準的神経治療：ボツリヌス治療」[22] が作成されており、また、本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」[21] では、痙縮に対するリハビリテーションに対し、ボツリヌス療法の推奨グレードはグレード A とされており、ガイドライン中ではエビデンスとして下記のとおり記載されている。

- 上肢の痙縮に対して、上腕、前腕、及び手指筋群へのボツリヌス毒素の注射は、上肢の痙縮の軽減、関節可動域の増加、日常生活上の介助量軽減に有効である。
- 定期的に痙縮の評価を行い、効果の減弱に合わせて反復治療を行うことにより、長期的な痙縮の改善効果が期待できる。

片麻痺側の肩に対するリハビリテーションとして、麻痺側の痙縮に伴う肩痛や可動域制限に対して A 型ボツリヌス毒素製剤による治療注射の推奨グレードは B とされており、

ガイドライン中ではエビデンスとして下記のとおり記載されている。

- 痙性片麻痺の肩痛や可動域制限に対して A 型ボツリヌス毒素注射は効果があるとの報告がある。

本邦及び米国・欧州におけるボツリヌス毒素製剤の概要を表 2.5-3 示す。現時点で、全世界で上市されているボツリヌス毒素製剤は、A 型ボツリヌス毒素が 3 製剤（NT 201、Botox®／Vistabel®、Dysport®）、B 型ボツリヌス毒素が 1 製剤（Neurobloc®／Myobloc™）である。このうち、本邦で痙縮に対して使用できるボツリヌス毒素製剤は、ボトックス®［Botox®（米国一般名：OnabotulinumtoxinA）］のみである。

表 2.5-3　本邦及び米国・欧州におけるボツリヌス毒素製剤の概要

地域	US／EU				本邦	
製剤（医療用名称/美容用名称）	NT 201 (Xeomin® / Bocouture® / Xeomeen®)	Botox® / Vistabel®	Dysport® / Reloxin® / Azzalure®	Neurobloc® / Myobloc™	ボトックス®／ボトックスビスタ®	ナーブロック®
一般名（JAN）	Incobotuli-numtoxinA	Onabotuli-numtoxinA	Abobotuli-numtoxinA	Rimabotuli-numtoxinB	Onabotuli-numtoxinA	Rimabotuli-numtoxinB
会社	Merz	Allergan	Ipsen	Eisan, Elan	GSK / Allergan	エーザイ
主な適応症	CD、BLEPH、UFL (GFL, CF, HFL), UL SP, SIA	CD、BLEPH, HFS, Strabismus, GFL, CF, HFL, post-stroke UL and LL SP, Chronic migraine, Overactive Bladder, neurogenic detrusor overactivity with urinary incontinence, primary axillary hyperhidrosis, LL SP in pediatric CP patients	CD, BLEPH, HFS, UL and LL SP, primary axillary hyperhidrosis, GFL, CF, LL SP in pediatric CP patients	CD	CD, BLEPH, UL SP, LL SP, GFL, SPD	CD
血清型	A	A	A	B	A	B
原薬	A 型ボツリヌス毒素（複合タンパク質を含まない）	A 型ボツリヌス毒素複合体	A 型ボツリヌス毒素複合体	B 型ボツリヌス毒素複合体	A 型ボツリヌス毒素複合体	B 型ボツリヌス毒素複合体
NT 201 と比較した作用強度	1	1：1	1：3～1：4	1：40～1：50	（1：1）	（1：40～1：50）

BLEPH: 眼瞼痙攣、CD: 痙性斜頸、CF: 目尻の表情皺、CP: 脳性麻痺、GFL: 眉間の表情皺、GSK: グラクソ・スミスクライン、HFL: 額の水平皺、HFS: 片側顔面痙攣、kDa: キロダルトン、LL: 下肢、SP: 痙縮、SPD: 痙攣性発生障害、UFL: 顔面上部の皺、UL: 上肢
出典：［Dressler ら [27)、28)]］

ボツリヌス毒素製剤の特徴を表 2.5-4 に示す。NT 201 は、他の市販されているボツリヌス毒素製剤と異なり、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない。天然のボツリヌス毒素は、複合タンパク質を含む高分子複合体（分子量：900 kDa）となっている。NT 201 は、原薬の製造過程で

複合タンパク質を神経毒素から分離する精製過程を経ており、他のボツリヌス毒素製剤と異なり、有効成分は純粋な神経毒素のみである。

表 2.5-4　ボツリヌス毒素製剤の特徴

品名	NT 201 / Xeomin® / Bocouture / Xeomeen®	Botox® / Vistabel®	Dysport® / Reloxin®	Neurobloc® / Nerbloc® / Myobloc®
血清型	A	A	A	B
原薬	A 型ボツリヌス毒素（150 kDa）IncobotulinumtoxinA	A 型ボツリヌス毒素複合体（900 kDa）OnabotulinumtoxinA	A 型ボツリヌス毒素複合体 AbobotulinumtoxinA	B 型ボツリヌス毒素複合体 RimabotulinumtoxinB
分子構成	150 kDa ボツリヌス毒素	900 kDa ボツリヌス毒素複合体	300～900 kDa ボツリヌス毒素複合体	700 kDa ボツリヌス毒素複合体
作用強度の比較	1	1：1	1：3～1：4	1：40～1：50
作用機序（神経毒素の軽鎖の基質）	SNAP-25	SNAP-25	SNAP-25	VAMP
1 バイアル当たりの単位	50 / 100/ 200	50 / 100 / 200	500 / 300	2500
製造工程	凍結乾燥	真空乾燥	凍結乾燥	溶液
剤型	注射用粉末	注射用粉末	注射用粉末	液剤
賦形剤	アルブミン 1 mg ショ糖 4.7 mg	アルブミン 0 5 mg NaCl 0.9 mg	アルブミン 0.125 mg 乳糖 2.5 mg	アルブミン、NaCl、コハク酸、オクタン酸、トリプトファン
用量等価範囲のクロストリジウムタンパク負荷	0.44 ng/100 U	5 ng/100 U	4.35 ng/500 U	100 ng/10000 U
比活性（タンパク質 1ng 当たりの MU）	227 MU/ng	137 MU/ng	154 MU/ng	100 MU/ng
有効期間	48 ヵ月（100 U バイアル） 36 ヵ月（50 U バイアル）	36 ヵ月（100 U バイアル） 18 ヵ月（200 U バイアル）	24 ヵ月（500 U バイアル）	24 ヵ月（2500 U バイアル）
保存温度	＜25 C	2～8 C（36～46F）	2～8 C（36～46F）	2～8 C（36～46F）
調整後の安定性	2～8 C で 24 時間	2～8 C で 24 時間	2～8 C で 8 時間	NA

MU: マウス LD_{50} 単位（腹腔内投与時の半数致死量の計算値）、NA: 該当なし、NaCl: 塩化ナトリウム、SNAP-25: 25,000 ダルトンのシナプトソーム関連タンパク質、VAMP: 小胞結合膜タンパク質

（2）ボツリヌス毒素製剤の課題

本邦で、上肢痙縮に対して唯一承認されているボツリヌス毒素製剤であるボトックス®の最大投与量は、上肢痙縮に対して 1 回当たり 400 U であり、各筋肉部位の投与量上限が定められている（上腕二頭筋：70 U／筋、上腕筋：45 U／筋、腕橈骨筋：45 U／筋、橈側手根屈筋：50 U／筋、尺側手根屈筋：50 U／筋、深指屈筋：50 U／筋、浅指屈筋：50 U／筋、長母指屈筋：20 U／筋、母指内転筋：20 U／筋）。さらに、中和抗体を発現するリスクがあるため投与間隔は 12 週間超あける必要があり、投与後 12 週間以内で効果が認められなくなった場合にも投与できないなど、治療が制限されている。

投与間隔に関しては、北米及び欧州で脳卒中後の痙縮患者を対象にボツリヌス毒素製剤による治療に対する満足度を調査した報告がある[29)]。この報告では 79 名の脳卒中後痙縮患者のうち、ボツリヌス毒素製剤の投与間隔が 10 週間以上であった患者 76 名のうち、33 名（43.4%）が 10 週以下の投与間隔を希望しており、個々の患者に応じた至適な投与間隔が望まれている。

ボツリヌス毒素製剤による治療の目指すところは、日常生活動作の改善であり、歩行機能の改善、介護負担の軽減、関節可動域制限や変形の改善、痛みの緩和などである。その

ため、目的とした治療効果を達成するために個々の患者で至適な投与部位、投与用量及び投与間隔を設定することが重要である。医師は、筋電図検査、エコー、及び電気刺激などにより適切な標的筋を同定し、その筋肉の大きさ・数・部位、痙縮の重症度、筋肉の衰弱の有無、以前の治療時の反応性、及びボツリヌス毒素投与による有害事象を考慮したうえで、個々の患者ごとに必要な投与量を適切に投与する。その際に、中和抗体発現リスクが低く、投与間隔の面で、個々の患者に応じたより至適な治療を可能とするボツリヌス毒素製剤が望まれている。

2.5.1.2.3　NT 201 による治療法の利点と臨床的位置づけ

ボツリヌス毒素製剤は、痙縮治療に推奨されている（推奨グレード A）[21)、25)、26)]。「Royal College of Physicians National Guidelines 2018」[31)] では、ボトックス®及び Dysport®に加えて Xeomin®についても言及されている。本邦において、上肢痙縮に使用可能なボツリヌス毒素製剤はボトックス®だが、前述のとおり、ボトックス®を長期投与した際に抗体が発現し作用が減弱する可能性は否定できない。また、ボトックス®は投与間隔を 12 週間超あける必要があり、投与後 12 週間を経過する前に効果が認められなくなった場合など、個々の被験者の状況に応じた投与間隔調整の柔軟性に乏しい。

NT 201 は、既に欧州及び米国で上肢痙縮の適応で承認を受けており、主に欧州及び北米の治験実施医療機関で実施された数試験の第 III 相試験の結果に基づいている[32)、33)、34)、35)]。ボトックス®と NT 201 の 1：1 の用量は治療的に同等であることが確認されている[36)]。国内 3099 試験の反復投与では最短 10 週間での NT 201 の再投与を許容し、投与間隔を 12 週間よりも短くした場合での有効性及び安全性が確認された。また、NT 201 は、投与間隔が国内 3099 試験では 10～14 週、海外試験では 12～20 週での有効性及び安全性が確認されたことから、個々の患者の症状や治療方針に応じた投与間隔で投与可能なボツリヌス毒素治療を提供でき、上肢痙縮治療の新たなオプションとなることが期待される。

また、NT 201 は動物実験で中和活性を有する抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は誘導されなかった［2.6.6 項］。NT 201 は、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない純粋な神経毒素のみである。複合タンパク質は、神経毒素と共に免疫系で異物タンパク質として認識されるため、ボツリヌス毒素の免疫原性の原因となり、抗ボツリヌス毒素抗体が発現することで治療に抵抗性を生み出すと考えられている。Sharma らの報告[37)] では、酵素結合性免疫吸着検定法（Enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）によりポリクローナル抗体に対するボツリヌス毒素複合体及び単離した複合体の一部であるヘマグルチニン-33 に対する免疫反応性を調べ、いずれも同程度の IgG 抗体への結合阻害を認めた。したがって、複合体の一部であるヘマグルチニン-33 が主要な免疫反応性タンパクの一つであることが示唆された。

臨床では、Dressler らの報告[38)] では、ボトックス®又は Dysport®で治療後に効果が減弱した 17 名の痙性斜頸患者のうち、2 種の中和抗体測定法でいずれも陽性だった症例を 6 名に認めた。Dressler らの別の報告[39)] では、ボトックス®又は Dysport®で 38 名の痙性斜頸患者（うち 36 名で、二次治療で効果減弱例を含む）のうち、2 種の中和抗体測定法で陽性だった症例を 9 名に認めた。

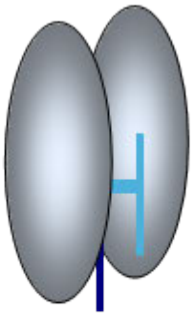
Göschel らの報告[40]では、Dysport®による 75 名の治療反応例では 2 名に、治療に反応しなかった 5 名全員に抗体陽性を認めた。Hatheway[41]は、ボツリヌス毒素製剤による治療に対する免疫応答についてまとめている。1988 年 10 月から 1992 年 5 月までの間、195 検体を Smith-Kettlewell Institute で検査した。このうち、28 検体は効果が得られた状態で治療を継続している患者からのものであり、いずれも中和抗体陰性であった。残る 167 検体は、効果が異常に弱い又は消失したと医師が感じた患者からのものであり、このうち 48 検体（28.7%）で中和抗体陽性であった。

これに対して、これまでにボツリヌス毒素製剤未治療の患者に対して NT 201 を投与した場合、中和抗体発現による治療効果減弱の例は報告されていない。他の製剤（Dysport®）での治療後に NT 201 を使用して抗ボツリヌス毒素抗体の誘導により治療効果が低下した症例は 1 件報告されている[42]。海外で実施した MRZ 60201/SP/3001 試験（以下、海外 SP3001 試験）及び MRZ 60201-0410 試験（以下、海外 0410 試験）では、中和抗体の発現により NT 201 に反応しなくなった被験者は認められなかった［2.7.3.5.2 項］。また痙性斜頸患者を対象とした報告ではあるが、複合タンパク質を含むボツリヌス毒素製剤（ボトックス®又は Dysport®）での治療反応性がなくなった患者を NT 201 治療に切り替えたところ治療反応性が良好なまま中和抗体価が低下したと報告されている[43]。Albrecht らの報告[44]によると、様々な適応に対するボツリヌス毒素製剤治療中に中和抗体を中央測定した際、Dysport®を投与された 324 名のうち 6%、ボトックス®を投与された 68 名のうち 7%に中和抗体が認められたが、NT 201 を投与された 46 名では中和抗体の発現を認めなかった。痙縮は慢性的な症状であり、長期間にわたり定期的な治療が必要であるため、その治療と免疫原性の関係は重要である。NT 201 は、複合タンパク質を含まないため中和抗体が発現されにくく、長期の使用に適している可能性がある。

2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類

NT 201 は、Merz 社が製造している A 型ボツリヌス毒素の注射剤（凍結乾燥製剤）である。NT 201 の有効成分であるインコボツリヌストキシン A（NT 101）は、嫌気性細菌である A 型ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）の培養により製造された 100 kDa の重鎖と 50 kDa の軽鎖がジズルフィド結合によって共有結合した A 型ボツリヌス毒素であり、精製の過程で細菌由来の複合タンパク質を除去された純粋な A 型ボツリヌス毒素である［図 2.5-2］。

A 型ボツリヌス毒素は末梢コリン作動性神経終末に作用し、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより、随意筋の筋力を弱め、筋緊張状態を緩和し、その効果は 2～5 ヵ月間継続する。この作用機序が、痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣、及び眉間の表情皺といった局所ジストニアと呼ばれる病理学的に筋緊張亢進を伴う疾患に有効な治療効果を発揮している。



Botulinum toxin complex (Botox, 900 kDa)



Pure Neurotoxin (NT 201, 150 kDa)

図 2.5-2　ボツリヌス毒素の構造

2.5.1.4　本邦での臨床開発計画と申請の妥当性

2.5.1.4.1　申請医薬品の開発及び申請状況

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日に、ドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された。これまでに上肢痙縮、痙性斜頸、流涎症、眼瞼痙攣、顔面上部の皺（眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び額の水平皺）に対する効能・効果で、米国や欧州をはじめとする世界 73 ヵ国（2020 年 1 月 31 日時点）で承認されている。

上肢痙縮に関しては、2009 年 11 月 10 日に EU で「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、その後 2017 年 9 月 1 日には「上肢痙縮」に適応拡大された。米国では、2015 年 12 月 22 日に「上肢痙縮」の適応で承認された。「上肢痙縮」の適応は、米国及びカナダを含む 73 ヵ国以上で承認されている（2020 年 1 月 31 日時点）。

なお、オーストラリアでは、上肢痙縮に NT 201 の投与は 4 回までと制限されているが、NT 201 のレスポンダーに対しては 4 回以上継続投与により、費用対効果がより高くなることが報告されている [45)]。

2.5.1.4.2　上肢痙縮に対する臨床開発計画

Merz 社は、本邦で唯一承認されているボツリヌス毒素製剤であるボトックス®では満たしきれないニーズに応えるため、日本人上肢痙縮患者を対象とした NT 201 の第 III 相試験（国内 3099 試験）を計画し、最大投与量を 400 U／回とし、10～14 週とフレキシブルな投与間隔を実施する時期も含む、長期にわたる有効性及び安全性を確認する国内試験を開始した。

なお、NT 201 の臨床用量はごく微量であり、生体試料中濃度を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難であるため、血中薬物濃度測定を伴う薬物動態試験は外国人被験者でも日本人被験者でも実施していない。

NT 201 が有効性を発揮する部位は、図 2.5-2 に示すとおり、ボトックス®と同じである。非臨床試験及び臨床試験の結果は、一貫して NT 201 とボトックス®の有効性及び安全性プロファイルが類似していることを示している。

- 非臨床試験の結果から、NT 201 とボトックス®（又は Vistabel®）の用量換算比は 1：1 とみなすことができる[28)、46)、47)]。
- 臨床試験では、薬力学を検討した第 I 相薬力学試験［MRZ 60201-0709/1 試験（海外 0709 試験）、MRZ 60201-0113/1 試験（以下、海外 0113 試験）及び BTC 60201-9901 試験（以下、海外 9901 試験）］並びに第 II 相試験［痙性斜頸に対する BTC 60201-9801 試験（以下、海外 9801 試験）］の結果から、NT 201 をボトックス®（又は Vistabel®）と同じ用量で使用した場合、同様の効果が得られており、隣接する筋肉への拡散性及び移動性についても NT 201 とボトックス®（又は Vistabel®）の間に意味のある違いは認められなかった。
- 無作為化、二重盲検、実薬対照試験 3 試験［痙性斜頸に対する MRZ 60201-0013/1 試験（海外 0013 試験）、眼瞼痙攣に対する MRZ 60201-0003/1 試験（海外 0003 試験）及び眉間の表情皺に対する MRZ 60201/GL/3002 試験（海外 GL3002 試験）］の結果では、NT 201 の効果の強さ及び臨床的な活性の経時的変化がボトックス®（又は Vistabel®）と類似していることが示されており、NT 201 とボトックス®（又は Vistabel®）は用量換算比 1：1 で用いた時の有効性と安全性が同程度であることを示している。NT 201 とボトックス®（又は Vistabel®）の表示単位の用量換算比が 1：1 であることは、最近の美容[48)、49)、50)]及び神経学[51)]の論文からも支持される。

ボトックス®は、米国での承認用量と同じ投与量で日本人痙縮患者に臨床使用されている。

以上より、NT 201 の日本人痙縮患者を対象とした臨床開発計画では、日本人を対象とした薬力学を評価する第 I 相試験は実施不要と考えた。

A 型ボツリヌス毒素では、日本人と白人での薬力学を比較した試験はないが、B 型ボツリヌス毒素製剤では行われている[52)]。A 型ボツリヌス毒素と B 型ボツリヌス毒素は分子的な作用機序と拡散特性は異なるが、シナプス小胞と細胞膜の膜融合をブロックすることでアセチルコリンのエキソサイトーシスを阻害するという同じ作用機序を持つ。B 型ボツリヌス毒素製剤での薬力学試験は、無作為化、単盲検、単施設の試験デザインで、日本人及び白人それぞれ 24 名の成人男性を対象に本邦で行われた。被験者に、B 型ボツリヌス毒素製剤（20、100、又は 500 U/0.2 mL）又はプラセボを、左下肢に単回投与した（各投与量で B 型ボツリヌス毒素 6 名、プラセボ 2 名）。投与後 2 週間、頻回に測定した深部腓骨神経刺激による短趾伸筋（Extensor Digitorum Brevis Muscle：EDB 筋）の M 波振幅に対する阻害作用は、日本人と白人共に用量依存的で、用量反応曲線も類似しており、この論文の著者は日本人被験者における筋弛緩作用は電気生理学的に白人の場合と同様であると結論付けている。

ボトックス®の用量は、本邦でも海外でも十分に確立されており、NT 201 とボトックスは臨床的効果（有効性及び安全性）が類似している。そのため、NT 201 に関しては、第 II 相用量設定試験を実施することなく第 III 相試験を実施し、その結果に基づき承認申請することとした。すなわち、本承認申請に用いた国内第 III 相臨床試験（国内 3099 試験）でボトックス®の承認用量よりも多い 400 U の NT 201 の有効性を確認すると共に、事前に定めた投与基準により 10～14 週とフレ

キシブルな投与間隔で長期にわたる効果を確認することで、本邦で唯一承認されているボツリヌス毒素製剤であるボトックス®では満たしきれない臨床的ニーズを埋めることが期待できると考えた。

2.5.1.4.3　臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5-5 に示す。

日本人の脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、NT 201 の 400 U 又は 250 U の単回投与での有効性をプラセボと比較し、継続投与（最大 3 回投与）を行った第 III 相試験（国内 3099 試験）を有効性及び安全性の評価資料とした。

上肢痙縮患者を対象に海外で実施した 3 試験［海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び MRZ 60201-0607/1 試験（以下、海外 0607 試験）］並びに上肢及び下肢痙縮患者を対象に海外で実施した 1 試験［MRZ60201_3053_1 試験（以下、海外 3053 試験）］を、有効性及び安全性評価の参考資料とした。日本人における NT 201 の有効性は国内 3099 試験で評価できると考える。また、ボツリヌス毒素による治療は、ボトックス®の実績から日本人と白人で同じ用法・用量で効果を示すと考えられることから、海外で上肢痙縮患者を対象として実施した試験も NT 201 の有効性を補強するデータとなると考える。同様に、日本人における NT 201 の安全性は国内 3099 試験で評価できると考える。海外で実施した試験の安全性を参考資料として示すことで、本剤の安全性に関する情報を補強する。

健康被験者を対象に、海外で実施した第 I 相試験 3 試験（海外 9901 試験、海外 0113 試験、及び海外 0709 試験）を参考資料とし、NT 201 とボトックス®の薬力学的な類似性を検討した。さらに、NT 201 とボトックス®との有効性の比較を目的に、痙縮患者以外を対象に海外で実施した 4 試験（海外 9801 試験、海外 0003 試験、海外 0013 試験、及び海外 GL3002 試験）を有効性評価の参考資料とした。

評価資料とした国内 3099 試験は脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした試験であるが、海外で実施した海外 0607 試験及び海外 3053 試験では脳卒中以外の原因での上肢痙縮患者も対象に NT 201 の有効性と安全性を検討しており、米国及び欧州では脳卒中以外の原因による上肢痙縮も適応症として認められている。海外 0607 試験及び海外 3053 試験の部分集団解析結果から脳卒中後以外の上肢痙縮に対しても有効性と安全性に差がないと判断した。

表 2.5-5　臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 添付先	試験の目的	対象 [表 2.7.3-11 参照]	試験デザイン	投与回数 観察期間	投与群、投与量	群別の 被験者数 （FAS 又は ITT）	実施国
上肢痙縮患者を対象とした国内試験（評価資料）							
国内 3099 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	有効性、 安全性	脳卒中後の上肢痙縮患者	LITP： 前向き、 非盲検、 多施設共同	単回 12 週間	400 U	11 名	日本
			MP： 前向き、 無作為化 二重盲検、 プラセボ対照 多施設共同	単回 12 週間	NT 201 400 U 群：400 U プラセボ 400 U 群：プラセボ NT 201 250 U 群：250 U プラセボ 250 U 群：プラセボ	NT 201 400 U 群：44 名 プラセボ 400 U 群：22 名 NT 201 250 U 群：23 名 プラセボ 250 U 群：11 名	
			OLEX 期： 前向き、 非盲検、 多施設共同	最大 3 回 サイクル 1：10～14 週間 サイクル 2：10～14 週間 サイクル 3：12 週間	400 U	100 名	

表 2.5-5　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の相 添付先	試験の目的	対象 [表 2.7.3-11 参照]	試験デザイン	投与回数 観察期間	投与群、投与量	群別の 被験者数 （FAS 又は ITT）	実施国
上肢痙縮患者を対象とした海外試験（参考資料）							
海外 SP3001 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-2］	有効性、 安全性	脳卒中後の上肢痙縮患者	MP： 前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	単回 12 週間	NT 201 群：400 U プラセボ群：プラセボ	NT 201 群：171 名 プラセボ群：88 名	海外
			OLEX 期： 前向き、 非盲検、 多施設共同	最大 3 回 各サイクル：12 週間	400 U	234 名	
海外 0410 試験 第 III 相 MP：0410/1 ［5.3.5.1-3］ OLEX 期：0410/2 ［5.3.5.1-4］	有効性、 安全性	脳卒中後の上肢痙縮患者	MP： 前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	単回 12～20 週間	NT 201 群：170～400 U プラセボ群：プラセボ	NT 201 群：73 名 プラセボ群：75 名	海外
			OLEX 期： 前向き、 非盲検、 多施設共同	最大 5 回 12 週間以上 最終投与後の観察期間は最大で 20 週間	最大 400 U	145 名	
海外 0607 試験 第 III 相 ［5.3.5.1-5］	有効性、 安全性	様々な病因による慢性上肢痙縮患者	前向き、 観察者盲検、 無作為化、 並行群間、 多施設共同	単回 観察者盲検期間：12 週間 追跡期間：8 週間	NT 201 20 U/mL 群：最大 400 U NT 201 50 U/mL 群：最大 400 U	NT 201 20 U/mL 群：97 名 NT 201 50 U/mL 群：95 名	海外
上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（参考資料）							
海外 3053 試験 第 III 相 ［5.3.5.2-1］	有効性、 安全性	脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者	前向き、 非盲検、 非無作為化、 単一群、 多施設共同、 用量漸増	最大 3 回 12～16 週間	サイクル 1：400 U サイクル 2：600 U サイクル 3：800 U	155 名	海外

表 2.5-5 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の相 添付先	試験の目的	対象	試験デザイン	投与回数 観察期間	投与群、投与量	群別の 被験者数 （FAS 又は ITT）	実施国
健康被験者を対象とした海外薬力学試験（参考資料）							
海外 9901 試験 第 I 相 ［5.3.4.1-1］	薬力学	健康な男性被験者	単一施設、 固体内対照、 非盲検	単回 90 日間	NT 201 投与：4 U ボトックス®投与：4 U	14 名	海外
海外 0113 試験 第 I 相 ［5.3.4.1-2］	薬力学	健康な男性被験者	単一施設、 無作為化、 二重盲検、 固体内及び実薬対照	単回 52 週間	NT 201 及びボトックス® - 各 2 U - 各 4 U - 各 16 U - 各 32 U	 各 2 U：7 名 各 4 U：7 名 各 16 U：6 名 各 32 U：6 名	海外
海外 0709 試験 第 I 相 ［5.3.4.1-3］	薬力学	健康な女性被験者	単一施設、 無作為化、 二重盲検	単回 6 ヵ月	NT 201 群：5 U Vistabel®群：5 U Dysport®群：12.5 U	NT 201 群：19 名 Vistabel®群：19 名 Dysport®群：20 名	海外

表 2.5-5 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の相 添付先	試験の目的	対象	試験デザイン	投与回数 観察期間	投与群、投与量	群別の 被験者数 （FAS 又は ITT）	実施国
ボトックスとの有効性の比較を目的とした海外試験（参考資料）							
海外 9801 試験 第 II 相 ［5.3.5.4-1］	有効性	痙性斜頸を有する患者	非盲検、 無作為化 実薬対照 多施設共同	単回 用量設定期：14 日間 後観察期：106 日間	NT 201 30 U NT 201 60 U NT 201 90 U ボトックス® 90 U	NT 201 30 U：14 名 NT 201 60 U：13 名 NT 201 90 U：14 名 ボトックス® 90 U：12 名	海外
海外 0003 試験 第 III 相 ［5.3.5.4-2］	有効性	眼瞼痙攣を有する患者	二重盲検、 無作為化、 実薬対照 並行群間、 多施設共同	単回 16 週間	NT 201 群：70 U ボトックス®群：70 U	NT 201 群：148 名 ボトックス®群：152 名	海外
海外 0013 試験 第 III 相 ［5.3.5.4-3］	有効性	痙性斜頸を有する患者	二重盲検、 無作為化 非劣性、 実薬対照、 並行群間、 多施設共同	単回 16 週間	NT 201 群：70～300 U ボトックス®群：70～300 U	NT 201 群：231 名 ボトックス®群：232 名	海外
海外 GL3002 試験 第 III 相 ［5.3.5.4-4］	有効性	眉間の表情皺をもつ被験者	前向き、 無作為化、 評価者及び被験者盲検、 並行群間、 多施設共同	単回 12 週間	NT 201 群：24 U Vistabel®群：24 U	NT 201 群：284 名 Vistabel®群：97 名	海外

FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; LITP: lead-in tolerability period; MP: main period; OLEX: open-label extension

参照先：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験］、［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験］、［5.3.5.1-3 海外 0410/1 試験］、［5.3.5.1-4 海外 0410/2 試験］、［5.3.5.1-5 海外 0607 試験］、［5.3.5.2-1 海外 3053 試験］、［5.3.4.1-1 海外 9901 試験］、［5.3.4.1-2 海外 0113 試験］、［5.3.4.1-3 海外 0709 試験］、［5.3.5.4-1 海外 9801 試験］、［5.3.5.4-2 海外 0003 試験］、［5.3.5.4-3 海外 0013 試験］、［5.3.5.4-4 海外 GL3002 試験］

2.5.1.5　規制当局との協議の概要

2.5.1.5.1　[redacted]相談[redacted]

国内 3099 試験を実施するに当たり、Merz 社は治験国内管理人である[redacted]と共に、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において[redacted]相談[redacted]を行い、機構から以下の助言を得た。

（1）NT 201 とボトックスとの類似性

機構より、相談時点で得られている[redacted]から、NT 201 と[redacted]ことから[redacted]試験を計画することは受入れ可能であるとの見解が示された。

（2）臨床開発計画

機構より、[redacted]を確認するという臨床試験計画は受入れ可能であるとの見解が示された。

（3）第 III 相試験（国内 3099 試験）の試験について

1）試験デザイン

機構より、[redacted]試験デザインは受入れ可能であるとの見解が示された。

2）用法・用量

機構より、[redacted]が適切と考えるとの助言があった。相談者は[redacted]で設定することとし、機構は了解した。機構は、[redacted]留意する必要があると助言し、相談者は了解した。

機構より[redacted]て設定することは受入れ可能であるとの見解が示された。

3）LITP の患者

機構より、[redacted]助言があり、相談者は了解した。また、[redacted]については、機構は受入れ可能であるとの見解を示し、相談者は了解した。

4）目標被験者数

機構は、[redacted]設定することが適切である。ただし、[redacted]設定することは受入れ可能であると助言した。相談者は[redacted]を設定することは妥当であると主張した。機構は、[redacted]と助言し、相談者は了解した。以上の機構からの助言に対し、申請者は[redacted]していることを記載した。

5）評価項目

機構は[redacted]と助言した。相談者は了解し、[redacted]として設定することとした。

[redacted]を設定した。

6）抗ボツリヌス毒素抗体の測定計画

機構は、[redacted]は受入れ可能と助言した。

（4）安全性データベースを含む日本の申請データパッケージ

相談者は、[redacted]について相談した。機構は、適切に機構意見を反映した[redacted]受入れ可能と助言した。対面助言時に提示した臨床データパッケージを表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6　対面助言（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で合意した臨床データパッケージ

地域	試験の相	試験番号
上肢痙縮に関する臨床データパッケージ		
日本（評価）	忍容性確認のための導入期間を含む第 III 相	国内 3099 試験
海外（参考）	第 III 相	海外 3001 試験
		海外 0410/1 試験
		海外 0607 試験
		海外 3053 試験
	長期（継続）	海外 0410/2 試験
		海外 3001 試験
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

2.5.1.5.2　[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

申請者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した対面助言では、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との[redacted]以下の助言を得た。

（1）「上肢痙縮」を[redacted]について

申請者は[redacted]旨相談した。

機構は、[redacted]承認申請することは可能であるとの考えを述べた。

(2)　「上肢痙縮」を効能・効果（案）とする適切性について

申請者は、[redacted]旨相談した。

機構は、「上肢痙縮」を効能・効果（案）として承認申請することは理解すると述べた。[redacted]との考えを述べた。以上の機構からの助言に対し、申請者は[redacted]考察を記載した。

(3) ISS、ISE を提出しないことの適切性について

申請者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した対面助言では[redacted]機構の了解を得ていたが、[redacted]旨相談した。

機構は、本剤の上肢痙縮にかかわる承認申請において、[redacted]との考えを述べた。以上の機構からの助言に対し、申請者は[redacted]

2.5.1.6　治験の倫理的実施

本承認申請の資料として使用したすべての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）」を遵守して実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　原薬

インコボツリヌストキシン A（NT 101）の製造工程は、以下の工程に分けることができる。

[redacted]

2.5.2.2　製剤設計

NT 201 は、インコボツリヌストキシン A を有効成分とし、1 バイアル中に 1 U をマウス腹腔内投与 50%致死量（LD_{50}）として 50 U、100 U 又は 200 U を含有し、添加剤として精製白糖及びヒト血清アルブミンを含む凍結乾燥注射剤である。

なお、本処方は開発初期から商用生産を通して変更していない。

NT 201 の含量及び組成を表 2.5-7 に示す。

表 2.5-7　NT 201 の含量及び組成

成分名	規格	配合目的	含量／バイアル		
			50 U	100 U	200 U
インコボツリヌストキシン A	別紙規格 EP[a)]	有効成分	50 U	100 U	200 U
ヒト血清アルブミン	生物学的製剤基準	安定剤	1 mg	1 mg	1 mg
精製白糖	日局	安定剤	4.7 mg	4.7 mg	4.7 mg
容器及び施栓系			ガラス容器 b)	ガラス容器 b)	ガラス容器 b)

a）欧州薬局方
b）ガラス製バイアル、ゴム栓及びアルミニウム製キャップから成る。

2.5.2.3　生物学的利用率・生物学的同等性

本項に該当する記載事項はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

NT 201 は局所投与剤であり、その有効成分である NT 101 の臨床用量はごく微量である。また、投与後の NT 101 はコリン作動性神経終末に速やかに、かつ不可逆的に結合するため、血中 NT 101 濃度を定量することは技術的に困難である。そのため、ヒトでの薬物動態試験は実施していない。

2.5.3.2　薬力学

NT 201 とボトックス®の同等性は、海外で健康被験者を対象とした 3 つの第 I 相試験（海外 9901 試験、海外 0113 試験、及び海外 0709 試験）で検討した。試験の概要を以下に記載し、詳細は［2.7.2.2 項］、［5.3.4.1-1　海外 9901 試験］、［5.3.4.1-2　海外 0113 試験］、及び［5.3.4.1-3　海外 0709 試験］に示した。

海外 9901 試験では、被験者の左右いずれかの足の EDB 筋に、NT 201 4 U 又はボトックス® 4 U を、それぞれ単回投与した。その結果、NT 201 4 U 及びボトックス® 4 U による麻痺の程度と経時変化は同様であった。これらの結果から、EDB 筋の 90 日間の麻痺効果は、NT 201 とボトックス® とで 1 : 1 で同様であることが示された [53]。

海外 0113 試験では、被験者の左右のいずれかの足の EDB 筋に、NT 201 又はボトックス®の 2、4、16、又は 32 U を、それぞれ単回投与した。その結果、麻痺の程度は、各投与量で NT 201 とボトックス®の間に統計学的に有意な差はなく、同程度であった。

海外 0709 試験では、被験者の瞳孔中心線上、眼窩上縁から 3 cm 上の前額に治験薬を筋肉内投与した。各被験者は、3 つの治験薬（NT 201 5 U、ボトックス® 5 U、又は Dysport® 12.5 U）のうち、2 種の投与を左右どちらかにそれぞれ受けた。標準的な発汗試験 [54] で標準化された方法で撮影された写真を、皮膚科専門医が盲検下で評価した。投与後 6 週間の無汗領域の最大面積を、NT 201、ボトックス®、及び Dysport®間で比較した結果、投与 6 週後、NT 201 とボトックス®の効果は同程度であった。Dysport®は、比較可能な用量及び同一の液量で投与したとき、無汗領域が NT 201 に比べて統計学的に有意に広かった。

以上のとおり、NT 201 とボトックス®による筋肉の麻痺の経時変化及び程度は同様であり、NT 201 とボトックス®を 1 : 1 の比で前額に投与したときの隣接した筋肉への拡散は同程度であった。

2.5.3.3　経口投与時の生物学的利用率

NT 201 の有効成分である NT 101 の経口投与時の生物学的利用率は非常に低い（約 0.001%）。これは、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質と結合していないため、経口投与後の分解を受けやすいものと考えられる [55]。

2.5.3.4　免疫原性

痙縮は慢性的な疾患であり、長期にわたる治療が必要であるため、免疫原性は治療効果との関連が高い。中和抗体の発現は治療効果に影響を与えると推察されるが、すべての患者で効果減弱が認められるわけではなく、多くの患者では中和抗体陽性にもかかわらず治療効果が認められている [56]。A 型ボツリヌス毒素製剤に対して投与後に non-responder となる割合は、10.5%との報告が最初にあり [57]、さらに、A 型ボツリヌス毒素ーヘマグルチニンに対する非中和抗体が発現した被験者では 40%以上と報告されている [40]。

他の A 型ボツリヌス毒素製剤投与で中和抗体の発現は、Dysport®を投与された痙性斜頸被験者の 1%～3%、ボトックス®を投与された痙性斜頸被験者及び上肢痙縮被験者のそれぞれ 0%～1%及び 0.5%に認められた [58]。

NT 201 を投与された痙性斜頸被験者では 0%～1%に中和抗体が認められた [58]。これまでに、NT 201 を投与された患者での抗体発現による効果の減弱は、他の製剤（Dysport®）での治療後に NT 201 を投与して抗ボツリヌス毒素抗体の誘導により治療効果が減弱した症例が 1 名に報告されているのみである [42]。

ボツリヌス毒素における複合タンパク質は、神経毒素と共に免疫系で異物タンパク質として認識されるため、ボツリヌス毒素の免疫原性の原因となり、抗ボツリヌス毒素抗体が発現することで治療抵抗性が生み出されると考えられている[37)、38)、39)、40)、41)]。これに対して NT 201 は、複合タンパク質と結合していない。

NT 201 の臨床試験での抗体の評価結果は、［2.7.4.3.4 項］に示す。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　背景及び概観

2.5.4.1.1　有効性評価のための試験

NT 201 の上肢痙縮に対する有効性は、上肢痙縮患者を対象に本邦で実施した国内 3099 試験を評価資料とし、上肢痙縮患者を対象に海外で実施した 3 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）並びに上肢及び下肢痙縮患者を対象に海外で実施した 1 試験（海外 3053 試験）を参考資料として評価した。加えて、海外で実施した NT 201 の類薬である他ボツリヌス毒素製剤との比較試験 4 試験（海外 9801 試験、海外 0003 試験、海外 0013 試験、及び海外 GL3002 試験）を参考資料とし、有効性について他ボツリヌス毒素製剤との類似性を評価した。

本項では、評価資料である国内 3099 試験の結果を中心に示し、参考資料であるプラセボ対照の 2 試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）の結果と比較した。また、参考資料である海外 0607 試験及び海外 3053 試験の結果から、痙縮の原因別（脳卒中／脳卒中以外）の有効性を比較した。さらに、参考資料である海外 9801 試験、海外 0003 試験、海外 0013 試験、及び海外 GL3002 試験の結果から、NT 201 の有効性を他ボツリヌス毒素製剤と比較した。

2.5.4.1.2　試験デザイン

有効性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.5-8 に示す。

本邦で実施した国内 3099 試験は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした。MP では二重盲検下で NT 201 400 U 又は 250 U 若しくは対応するプラセボを単回投与し、OLEX 期では非盲検下で NT 201 400 U を 10～14 週間隔で 3 回投与した。

海外で実施した海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験は、国内 3099 試験と同様に、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とし、MP 及び OLEX 期を設けた。

海外で実施した海外 0607 試験及び海外 3053 試験は、痙縮の原因が脳卒中以外である患者も対象とした。海外 0607 試験は上肢痙縮患者を対象とし、海外 3053 試験は上肢及び下肢痙縮患者を対象とした。

各試験の試験デザインの詳細は、［2.7.3.1.1 項］に示す。

表 2.5-8　有効性評価に用いた主な臨床試験の概略

国内／海外	国内	海外			
試験番号	国内 3099 試験	海外 SP3001 試験	海外 0410 試験	海外 0607 試験	海外 3053 試験
評価／参考	評価	参考	参考	参考	参考
対象	脳卒中後の上肢痙縮患者	脳卒中後の上肢痙縮患者	脳卒中後の上肢痙縮患者	上肢痙縮患者 a)	上肢及び下肢痙縮患者 a)
試験デザイン	第 III 相 前向き 多施設共同 無作為化 b) プラセボ対照 c) 二重盲検／非盲検 c) 単回／反復投与	第 III 相 前向き 多施設共同 無作為化 b) プラセボ対照 c) 二重盲検／非盲検 c) 単回／反復投与	第 III 相 前向き 多施設共同 無作為化 b) プラセボ対照 c) 二重盲検／非盲検 c) 単回／反復投与	第 III 相 前向き 多施設共同 無作為化 並行群間 非劣性 観察者盲検 単回投与	第 III 相 前向き 多施設共同 単一群、用量漸増 非盲検 反復投与
NT 201 投与量	LITP　：400 U MP　：400 U 又は 250 U OLEX 期　：400 U d)	MP　：400 U OLEX 期　：400 U d)	MP　：400 U OLEX 期　：400 U d)	400 U（20 又は 50 U/mL）	400、600、800 U d)、e)
投与回数 投与間隔及び観察期間	LITP： 1 回 観察期間：12 週間（その後 OLEX 期に移行） MP： 1 回 観察期間：12 週間（その後 OLEX 期に移行） OLEX 期： 3 回（3 サイクル） 観察期間： サイクル 1 及び 2：10～14 週間 サイクル 3：12 週間	MP： 1 回 観察期間：12 週間（その後 OLEX 期に移行） OLEX 期： 3 回（3 サイクル） 観察期間： 各サイクル 12 週間	MP： 1 回 観察期間：12～20 週間（その後 OLEX 期に移行） OLEX 期： 最大 5 回（最大 5 サイクル） 観察期間：12 週間 後観察期間：最終投与から最大 20 週間	1 回 観察者盲検期間：12 週間 追跡期間：8 週間	3 回（3 サイクル） 観察期間：各サイクル 12～16 週間
被験者数 f)、g)	LITP：11 名（FAS） MP：100 名（FAS） NT 201 400 U 群 44 名 プラセボ 400 U 群 22 名 NT 201 250 U 群 23 名 プラセボ 250 U 群 11 名 OLEX 期：100 名（FAS） NT 201 400 U 48 名 h) プラセボ 400 U 群 19 名 NT 201 250 群 22 名 プラセボ 250 U 群 11 名	MP：259 名（FAS）i) NT 201 群 171 名 プラセボ群 88 名 OLEX 期：234 名（FAS） NT 201 群 153 名 プラセボ群 81 名	MP：148 名（ITT） NT 201 群 73 名 プラセボ群 75 名 OLEX 期：145 名（ITT）j) NT 201 群 71 名 プラセボ群 74 名	165 名（PPS） NT 201 20 U/mL 81 名 NT 201 50 U/mL 84 名	155 例（FAS）

a）痙縮の原因が脳卒中以外の疾患である被験者を含む。
b）MP のみ。
c）MP は二重盲検（プラセボ対照）、LITP/OLEX 期は非盲検とした。
d）1 回の総投与量

e）海外 3053 試験の投与量は、上肢及び下肢を合わせた 1 回の総投与量である。
f）有効性解析対象集団
g）国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験：OLEX 期では全例が NT 201 を投与された。内訳は MP での投与群を示す。
h）国内 3099 試験：NT 201 400 U 群は、LITP から移行した被験者（10 名）も含む。
i）海外 SP3001 試験：有効性の解析は Population 2 のみを対象に実施した。
j）海外 0410 試験：OLEX 期では、ITT の全例に治験薬が投与されたため、ITT と安全性解析対象集団は同じであった。そのため、有効性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。
FAS: full analysis set, ITT: intent-to-treat, LITP: lead-in tolerability period, MP: main period, OLEX: open-label extension (period), PPS: per-protocol set, U: unit
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 15、Table 16、Table 17、5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 11、Table 14.1.1.1-O、5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 6、5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.1.2、5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 16、5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 7］

評価資料である国内 3099 試験は、LITP、MP、及び OLEX 期で構成した。LITP では NT 201 400 U の忍容性を 10 名（計画時）で確認し、忍容性が確認された後に MP を実施することとした。MP では、投与筋ごとの用量を固定したが、OLEX 期では、患者ごとの臨床上の必要性に応じて規定した範囲内で用量を選択できることとした。また、OLEX 期では、NT 201 の再投与までの期間を 10～14 週間とし、患者ごとの臨床上の必要性に応じて再投与時期を選択できることとした。

各試験での投与部位及び投与量は、［2.7.3.1.2 項］に示す。

2.5.4.1.3　有効性評価項目

本邦で実施した国内 3099 試験及び海外で実施した 4 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）における有効性評価項目の概略を表 2.5-9 に示す。各有効性評価項目の詳細は、［2.7.3.1.3 項］に示す。

表 2.5-9　有効性評価項目

国内／海外	国内	海外			
試験番号	3099 試験	SP3001 試験	0410 試験	0607 試験	3053 試験
MAS/AS	MAS	AS	AS	AS	AS
ベースラインからの変化量の AUC	◎	-	-	-	-
ベースラインからの変化量	○	◎	-	○	○
AS スコアが 1 又は 2 以上低下（改善）した被験者の割合	-	○	◎	○	○
機能障害スケール（DAS）					
ベースラインからの変化量	○	○	○ a)	○	○
DAS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合	-	-	-	◎	-
全般的評価					
CGI	○	-	-	-	-
GICS	-	◎	-	-	-
有効性の全般的評価	-	-	○	-	○
治療反応の全般的評価（GATR）	-	-	-	○	-
その他の有効性評価項目					
介護負担感スケール	-	○	○	-	-
効果発現までの期間	-	○	○	-	-
効果減弱までの期間	-	-	○	-	-
効果持続期間	-	-	○	-	-
EQ-5D™	-	○	-	-	○
FAT	-	-	-	○	-
ADL	-	-	-	○	-
他動関節可動域（PROM）	-	-	-	○	-
REPAS	-	-	-	-	○
FAC scale	-	-	-	-	○
GAS	-	-	-	-	○

ADL: activity of daily living, AUC: area under the curve, AS: ashworth scale, CGI: 機能障害度の全般的印象（clinical global impression）, DAS: 機能障害スケール（disability assessment scale）, EQ-5D™: EuroQoL 5-dimensions questionnaire, FAC: functional ambulation classification, FAT : frenchay arm test, GAS: goal attainment scale, GATR: global assessment of treatment response, GICS: 全般的印象の変化スケール（global impression of change scales）, MAS: modified ashworth scale, PROM: passive range of motion, REPAS: resistance to passive movement scale.
◎：主要評価項目、○：副次評価項目又はその他の評価項目（海外 3053 試験では区別をしていない）
a）p 値のみ算出した。
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験、5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験、5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験、5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験、5.3.5.1-5　海外 0607 試験、5.3.5.2-1　海外 3053 試験］

（1）Ashworth Scale（AS）／Modified Ashworth Scale（MAS）

本邦で実施した国内 3099 試験では MAS[59] を、海外で実施した 4 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）では、AS[60] を用いて、痙縮の重症度を評価した。AS は 5 段階評価（0～4）であり、MAS は、AS の 1 と 2 の間に 1.5 のスコアを加えて 6 段階評価としたものである［表 2.5-10］。本邦では MAS が繁用されていること、過去に本邦で実施されたボトックス®の臨床試験[61)、62)] でも MAS が使用されていること、AS の 5 段階と比較して「1.5」スコアを追加し 6 段階となり、病態の変化をより感受性高く検出できるとされていることから、国内 3099 試験では、AS ではなく MAS を用いた。

また、国内 3099 試験では、主要評価項目を「手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」とし、同様の主要評価項目であったボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）[62] の結果に基づき被験者数を設定した。

表 2.5-10　Ashworth Scale（AS）／Modified Ashworth Scale（MAS）

Ashworth Scale（AS）		Modified Ashworth Scale（MAS）	
0	筋緊張の亢進はない。	0	同左
1	軽度の筋緊張亢進がある。引っ掛かりとその消失又は屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある。	1	同左
-	-	1.5	軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の 1/2 以下で認める。
2	よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能。	2	同左
3	かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。	3	同左
4	患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。	4	同左

出典：AS：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験］、［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験］、［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験］、［5.3.5.1-5　海外 0607 試験］、［5.3.5.2-1　海外 3053 試験］
MAS：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験］

AS/MAS の評価対象は、［表 2.7.3-6］に示す。

（2）機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS）

本邦で実施した国内 3099 試験及び海外で実施した 4 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）では、機能障害スケール（Disability Assessment scale：DAS）を用いて痙縮に伴う機能障害度を評価した。医師が被験者に聴取し、DAS 評価項目（therapeutic domain）4 項目［手の衛生状態（hygiene）、着衣動作（dressing）、肢位（limb position）、及び疼痛（pain）］について、それぞれ 4 段階の尺度［表 2.5-11］で評価した。なお、被験者は、毎回の治験薬投与前に、医師の助言の下、DAS 評価項目 4 項目のうち 1 項目を「主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）」として選択した。

表 2.5-11　機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS）の評価尺度

スコア	定義
0	障害なし
1	軽度の障害（障害が認められるが、正常活動に顕著な支障はない）
2	中等度の障害（正常活動に多くの努力や補助の両者又はいずれか一方を要する）
3	高度の障害（正常活動が制限される）

（3）全般的評価

本邦で実施した国内 3099 試験及び海外で実施した 4 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）では、医師、被験者、及び介護者がそれぞれ、三者共通の尺度を用いて、痙縮の状態を評価した。各試験で用いた尺度を表 2.5-12 に示す。

表 2.5-12　全般的評価で用いた尺度

評価項目	試験番号	尺度及びスコア
機能障害度の全般的印象（Clinical Global Impression：CGI）	国内 3099 試験	11 段階（−5～+5）のリッカートスケール （−5：最悪の状態～+5：最良の状態）
全般的印象の変化スケール（Global Impression of Change Scales：GICS）	海外 SP3001 試験	7 段階（−3～+3）のリッカートスケール +3 = Very much improved（極めて著しい改善） +2 = Much improved（著しい改善） +1 = Minimally improved（軽度の改善） 0 = No change（変化なし） −1 = Minimally worse（軽度の悪化） −2 = Much worse（著しい悪化） −3 = Very much worse（極めて著しい悪化）
有効性の全般的評価（Global Assessment of Efficacy）	海外 0401 試験 海外 3053 試験	4 段階評価 1 = Very good（非常に良い） 2 = Good（良い） 3 = Moderate（中等度） 4 = Poor（悪い）
治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response：GATR）	海外 0607 試験	9 段階（−4～+4）のリッカートスケール −4 = Very marked worsening（極めて著しい悪化） −3 = Marked worsening（著しい悪化） −2 = Moderate worsening（中等度の悪化） −1 = Mild worsening（軽度の悪化） 0 = No change（変化なし） +1 = Mild improvement（軽度の改善） +2 = Moderate improvement（中等度の改善） +3 = Marked improvement（著しい改善） +4 = Very marked improvement（極めて著しい改善）

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験］、［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験］、［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験］、［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験］、［5.3.5.1-5　海外 0607 試験］、［5.3.5.2-1　海外 3053 試験］

（4）その他の有効性評価項目

海外で実施した 4 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）では、有効性評価項目として介護負担感スケール（Carer Burden Scale）、「効果発現までの期間」、「効果減弱までの期間」、及び「効果持続期間」、EQ-5D™（EuroQoL 5-Dimensions Questionnaire）、Frenchay Arm Test（FAT）、Activity of Daily Living（ADL）スコア、他動関節可動域（Passive Range of Motion：PROM）、Resistance to Passive Movement Scale（REPAS）、Functional Ambulation Classification（FAC）Scale、並びに Goal Attainment Scale（GAS）を設定した［表 2.5-9］。各評価項目の詳細は、［2.7.3.1.3.4 項］に示す。

2.5.4.1.4　解析方法

2.5.4.1.4.1　解析対象集団

各試験での主要な解析対象集団を表 2.5-13 に示す。

表 2.5-13　主要な解析対象集団

国内／海外	国内	海外			
試験番号	国内 3099 試験	海外 SP3001 試験	海外 0410 試験	海外 0607 試験	海外 3053 試験
単回／反復 a)	単回／反復投与	単回／反復投与	単回／反復投与	単回投与	反復投与
単回投与					
有効性評価	FAS： 安全性解析対象集団のうち、主要評価項目が評価可能である（少なくとも手関節屈曲における MAS スコアのベースラインが評価された）被験者	FAS： 安全性解析対象集団のうち、主要評価項目が評価可能である（少なくとも PTCP における AS スコアのベースラインが評価された）被験者	ITT： 無作為化され、主要評価項目に欠測のない被験者	PPS： 無作為化されたすべての被験者（FAS）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者	-
安全性評価	安全性解析対象集団： MP で治験薬を 1 回以上投与された被験者	安全性解析対象集団： MP で治験薬を 1 回以上投与された被験者	安全性解析対象集団： MP で治験薬を 1 回以上投与された被験者	安全性解析対象集団： 治験薬を 1 回以上投与された被験者	-
反復投与					
有効性評価	FAS： 安全性解析対象集団のうち、OLEX 期で手関節屈曲の MAS スコアが 1 回以上評価された被験者	FAS： 安全性解析対象集団のうち、OLEX 期で PTCP の AS スコアが 1 回以上評価され、治験実施計画書の改訂後に無作為化された被験者	ITT： 安全性解析対象集団と同一	-	FAS： 安全性解析対象集団と同一
安全性評価	安全性解析対象集団： OLEX 期で治験薬を 1 回以上投与された被験者	安全性解析対象集団： OLEX 期で治験薬を 1 回以上投与された被験者	安全性解析対象集団： OLEX 期で治験薬を 1 回以上投与された被験者	-	安全性解析対象集団： 治験薬を 1 回以上投与された被験者

AS：ashworth scale、FAS：最大の解析対象集団、ITT：intent-to-treat、MAS：modified ashworth scale、
MP：二重盲検主要評価期、OLEX 期：非盲検継続期、PPS：治験実施計画書適合集団、
PTCP：primary target clinical pattern（主要標的とした臨床パターン）.
a）プラセボ対照試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）では、MP を「単回投与」、OLEX 期を「反復投与」として、結果を比較した。
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験]、[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験]、[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験]、[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験]、[5.3.5.1-5　海外 0607 試験]、[5.3.5.2-1　海外 3053 試験]

2.5.4.1.4.2　統計解析手法

（1）本邦で実施した国内 3099 試験

主要評価項目である「手関節屈曲の MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」について、階層的手順により共分散分析で検定した。詳細は、

［2.7.3.1.4.1.1 項］に示す。

（2）海外で実施した 4 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）

海外 SP3001 試験では、2 つの主要評価項目［「主要標的とした臨床パターン：Primary Target Clinical Pattern（PTCP）における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量」及び「医師による 4 週時の全般的印象の変化スケール：Global Impression of Change Scales（GICS）スコア」］について、共分散分析で検定した。2 つの主要評価項目で統計学的有意差が認められたときのみ、プラセボに対する NT 201 の優越性が検証されるとした。詳細は、［2.7.3.1.4.2.1 項］に示す。

海外 0410 試験では、主要評価項目である「手関節屈曲における 4 週時の AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合」について、ロジスティック回帰モデルで検定した。詳細は、［2.7.3.1.4.2.2 項］に示す。

海外 0607 試験で主要評価項目である「主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における 4 週時の DAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合」について、投与群間の差の両側 95% Newcombe-Wilson 信頼区間を算出し、その下限を非劣性マージン（−25%）と比較した。詳細は、［2.7.3.1.4.2.3 項］に示す。

海外 3053 試験では、有効性解析ではいずれも、連続変数（値及びベースラインからの変化量）は記述統計量で示し、質的変数は頻度及び割合並びにシフトテーブルを示した。詳細は、［2.7.3.1.4.2.4 項］に示す。

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

プラセボ対照の 3 試験（本邦で実施した国内 3099 試験並びに海外で実施した海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）における主な人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.5-14 に示す。被験者の内訳の詳細は、［2.7.3.3.1.2 項］に示す。

性別は、いずれの試験も男性が多かった。年齢は、いずれの試験でも類似していた。体重は、海外試験 4 試験と比較して国内 3099 試験で軽かった。ボツリヌス毒素による治療歴のある被験者の割合は、他の試験と比較して国内 3099 試験及び海外 3053 試験で高かった。脳卒中発現からの期間は、他の試験と比較して海外 SP3001 試験で短かった。項目によりやや違いがみられたものの、いずれの試験の集団もおおむね類似していると考えた。

表 2.5-14　主な人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas			
Study	3099 MP				SP3001 MP		0410/1 MP	
Analysis Population	FAS				FAS		ITT	
Dose group	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Sex								
Male	34 (77.3%)	15 (68 2%)	18 (78.3%)	8 (72.7%)	97 (56.7%)	50 (56.8%)	45 (61.6%)	50 (66.7%)
Female	10 (22.7%)	7 (31.8%)	5 (21.7%)	3 (27 3%)	74 (43.3%)	38 (43.2%)	28 (38.4%)	25 (33.3%)
Age (years)								
Mean	59.8	54.7	62.8	62.6	55.4	57.1	58.1	53.3
SD	11.3	14.2	9.8	9.5	11.7	10.8	10.15	13.33
Race								
White	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	136 (79.5%)	73 (83.0%)	73 (100%)	75 (100%)
Asian [a)]	44 (100.0%)	22 (100.0%)	23 (100.0%)	11 (100.0%)	27 (15.8%)	13 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other [b)]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (4.7%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight (kg)								
Mean	63.9	66.0	67.9	62.1	76.3	77.1	76.40	77.29
SD	11.3	15.2	9.5	9.5	15.3	14.3	15.300	12.652
Pre-Treated with BTX [c)]								
Yes	32 (72.7%)	18 (81.8%)	20 (87.0%)	10 (90.9%)	25 (14.6%)	14 (15.9%)	21 (28.8%)	15 (20.0%)
Post stroke period (months) [d)]								
Mean	83.03	88.89	84.95	108.99	45.3	48.5	60.25	52.75
SD	73.99	76.82	59.89	80.22	49.8	64.9	46.159	48.122
MAS/AS for the wrist								
Mean	3.00	3.00	3.00	3.00	2.6	2.6	2.71 [e)]	2.60 [e)]
SD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.6	0.6	0.61 [e)]	0.59 [e)]

a）In the Overseas studies, Asian subjects were from sites outside Japan only.
b）Other also includes subjects with missing information on race.
c）In the indication under investigation
d）Time since most recent stroke in Study 0410; time since last stroke leading to spasticity in Study 3099 and in Study SP/3001
e）Ashworth score was only given in categories for Study 0410 in the clinical study report; the mean values presented here are derived from post-hoc analyses.

BTX: botulinum toxin; FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; (M)AS: (modified) ashworth scale; MP: main period; SD: standard deviation.

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.4、Table 14.1.3.11、Table 14.1.3.18、Table 14.2.1.5、5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 16、Table 20、Table 22、Table 35、5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.11.1.2、Text Table 12、Text Table 14、5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.1.1.2］

2.5.4.3　結果の概略

2.5.4.3.1　プラセボ対照試験における結果の要約

国内 3099 試験の MAS スコア、DAS スコア、及び CGI スコアの変化量について、総括報告書では「ベースライン － 各評価時点のスコア」で算出したが、本項では海外試験と同様に「各評価時点のスコア － ベースライン」で算出した。

（1）国内 3099 試験

主要評価項目である「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 400 U 群で−13.09 ± 9.67、プラセボ 400 U 群で−5.65 ± 6.77、NT 201 250 U 群で−11.27 ± 7.74、及びプラセボ 250 U 群で−3.86 ± 6.27 であった。400 U では、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインか

ら MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の投与群間差（NT 201 400 U 群 – プラセボ 400 U 群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は−7.75 ± 2.322（−12.39～−3.10）であり、MAS スコアのベースラインから MP 終了時までの変化量の AUC はプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きく（p = 0.0014）、プラセボに対する NT 201 400 U の優越性が確認された。250 U では、MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の投与群間差（NT 201 250 U 群 – プラセボ 250 U 群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は−8.35 ± 2.593（−13.64～−3.05）であり、MAS スコアのベースラインから MP 終了時までの変化量の AUC はプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きく（p = 0.0031）、プラセボに対する NT 201 250 U の優越性が確認された。

副次評価項目である「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量」の投与群間差（NT 201 400 U 群 – プラセボ 400 U 群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は−0.85 ± 0.248（−1.35～−0.35）であり、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量はプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0011）。250 U でも、同様の結果が得られた。

その他の評価項目（MP 及び OLEX 期）でも、主要評価項目及び副次評価項目の結果を支持する結果が得られた。

以上、NT 201（400 U 及び 250 U）は、すべての臨床パターン（手関節屈曲、肘屈曲、握りこぶし状変形、掌中の母指屈曲、及び前腕回内）で、プラセボと比較して有効性が認められた。また、NT 201 の反復投与では、すべての臨床パターンで効果の持続が認められた。

（2）海外 SP3001 試験

2 つの主要評価項目のうち「PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量」の投与群間差（NT 201 群 – プラセボ群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は−0.5 ± 0.10（−0.7～−0.3）であり、PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量はプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に大きかった（p < 0.001）。

また、もうひとつの主要評価項目である「医師による 4 週時の GICS スコア」の投与群間差（NT 201 群 – プラセボ群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は 0.3 ± 0.11（0.1～0.5）であり、医師による 4 週時の GICS スコアは、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に高かった（p = 0.003）。

副次評価項目（MP）及びその他の評価項目（MP 及び OLEX 期）でも、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

以上、NT 201 は、すべての臨床パターンで、プラセボと比較して良好な効果が認められた。また、NT 201 の反復投与では、すべての臨床パターンで効果の持続が認められた。

（3）海外 0410 試験

主要評価項目である「手関節屈曲における 4 週時の AS スコアがベースラインから 1 以

上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合」は、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった（NT 201 群で 68.5%及びプラセボ群で 37.3%）。独立変数に事前に規定した共変量及び因子をすべて含むフルモデルによるロジスティック回帰（欠測値に対する補完なし）の結果、プラセボ群に対する NT 201 群のオッズ比（95%信頼区間）は 3.97（1.90～8.30）で、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた（$p < 0.001$）。

副次評価項目（MP 及び OLEX 期）でも、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

以上、NT 201 は、すべての臨床パターンで、プラセボと比較して良好な効果が認められた。また、NT 201 の反復投与では、すべての臨床パターンで効果の持続が認められた。

2.5.4.3.2　試験間の結果の比較

2.5.4.3.2.1　プラセボ対照試験における痙縮に対する有効性の比較

2.5.4.3.2.1.1　Modified Ashworth Scale（MAS）／Ashworth Scale（AS）

（1）MAS/AS スコアのベースラインからの変化量

1）手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量

「手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量」について、国内 3099 試験と海外試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）との比較を表 2.5-15 に示す。

NT 201 400 U 群では、手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量の投与群間差（NT 201 群 – プラセボ群）［（最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は、国内 3099 試験で−0.85 ± 0.248（−1.35～−0.35）、海外 SP3001 試験で−0.4 ± 0.10（−0.6～−0.2）であった。国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験では、手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量はプラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ $p = 0.0011$ 及び $p < 0.001$）。

表 2.5-15　手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（FAS、OC）（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas			
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL	
MAS/AS	MAS				AS		AS	
Dose group	NT 201 400 U N=44	Placebo 400 U N=22	NT 201 250 U N=23	Placebo 250 U N=11	NT 201 400 U N=171	Placebo N=88	NT 201 400 U N=73	Placebo N=75
n	44	22	23	11	157	79	73	72
mean±SD	-1.35 (0 99)	-0.52 (0.81)	-1 11 (0.85)	-0.27 (0.47)	-0.86 (0.83)	-0.49 (0.75)	-0.88 (0.76)	-0.39 (0.64)
LS mean±SE	-1.39 (0.167)	-0.54 (0.215)	-1.32 (0.191)	-0.39 (0.233)	-0.9 (0.06)	-0.5 (0.08)	NC	NC
LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE [95% CI]	-0.85 (0.248) [-1.35, -0.35] p = 0.0011		-0.92 (0.276) [-1.49,-0.36] p = 0.0022		-0.4 (0.10) [-0.6, -0.2] p < 0.001		NC	

AS: ashworth scale, CI: confidence interval, FAS: full analysis set, LS mean: least square mean, MAS: modified ashworth scale, MP: main period, NC: not calculated, OC: observed case, SD: standard deviation, SE: standard error, SP: spasticity, UL: upper limb.
n: number of non-missing observations
出典：[国内 3099 試験：5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7、Table 14 2 1 15、海外 SP3001 試験：5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.2.1.1、5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　14.2.1.13-M、海外 0410 試験：5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2 Table 1.2.1.2]

2）手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインからの変化量の推移

手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時、8 週時、及び 12 週時までの変化量について、国内 3099 試験と海外試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）との比較を表 2.5-16 に示す。

手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインからの変化量の推移は、いずれの試験でも類似していた。手関節屈曲における MAS/AS スコアは、いずれの試験でもすべての MP の評価時点でベースラインから低下（改善）した。

表 2.5-16　手関節屈曲における MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時、8 週時、及び 12 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）（FAS、OC）（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas			
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL	
MAS/AS	MAS				AS		AS	
Dose group	NT 201 400 U N=44	Placebo 400 U N=22	NT 201 250 U N=23	Placebo 250 U N=11	NT 201 400 U N=171	Placebo N=88	NT 201 400 U N=73	Placebo N=75
Week 4	n=44 -1.35 (0 99)	n=22 -0.52 (0.81)	n=23 -1 11 (0.85)	n=11 -0.27 (0.47)	n=157 -0.86 (0.83)	n=79 -0.49 (0.75)	n=73 -0.88 (0.76)	n=73 -0.39 (0.64)
Week 8	n=44 -1.14 (0 91)	n=22 -0.52 (0.63)	n=22 -1.02 (0.73)	n=11 -0.36 (0.64)	n=157 -0.66 (0.77)	n=79 -0.43 (0.73)	n=72 -0.86 (0.79)	n=72 -0.32 (0.65)
Week 12	n=44 -0.80 (0 97)	n=22 -0.34 (0.52)	n=23 -0.83 (0.65)	n=11 -0.32 (0.56)	n=154 -0.32 (0.71)	n=77 -0.14 (0.66)	n=71 -0.56 (0.81)	n=71 -0.20 (0.62)

AS: ashworth scale, FAS: full analysis set, MAS: modified ashworth scale, MP: main period, OC: observed case, SP: spasticity, UL: upper limb.
n: number of non-missing observations
出典［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14 2 1.7、5 3 5 3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.2.1.1、Table 1.2.1.2］

3）各臨床パターンにおける MAS/AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

国内 3099 試験と海外試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）の MP では、各臨

床パターン（手関節屈曲、肘屈曲、握りこぶし状変形、掌中の母指屈曲、及び前腕回内）における MAS/AS スコアは、いずれの試験でもすべての臨床パターン及び評価時点でベースラインから低下（改善）した。MAS/AS スコアのベースラインからの変化量は、4 週時で最も大きく、以降は経時的に小さくなる傾向がみられた［表 2.7.3-22］。国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験では、MAS/AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、被験者数が少なかった国内 3099 試験の掌中の母指屈曲（NT 201 400 U 群：n = 23）を除くすべての臨床パターンで、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に大きかった［表 2.7.3-19］［表 2.7.3-20］。

国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験の OLEX 期では、各サイクルの 4 週時における MAS/AS スコアの平均値は、すべての臨床パターンで、各サイクルのベースラインから低下（改善）した［表 2.7.3-32］［表 2.7.3-33］。海外 0410 試験では、OLEX 期の AS スコアのベースラインからの変化量は評価しなかった。

（2）AS スコアが直近の投与前から 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

各臨床パターンにおける 4 週時のレスポンダーの割合について、国内 3099 試験と海外試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）との比較を表 2.5-17 に示す。

表 2.5-17　各臨床パターンにおける、4 週時の AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合［国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験（OC）］

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas			
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL	
MAS/AS	MAS				AS		AS	
Analysis population	FAS				FAS		ITT	
Dose group	NT 201 400 U N=44	Placebo 400 U N=22	NT 201 250 U N=23	Placebo 250 U N=11	NT 201 400 U N=171	Placebo N=88	NT 201 400 U N=73	Placebo N=75
Clinical pattern								
Flexed wrist	n=44 36 (81.8)	n=22 8 (36.4)	n=23 16 (69.6)	n=11 3 (27.3)	n=165 102 (61.8)	n=88 31 (35.2)	n=73 50 (68.5)	n=75 28 (37.3)
Flexed elbow	n=44 25 (56.8)	n=22 4 (18.2)	n=23 10 (43.5)	n=11 2 (18.2)	n=165 99 (60.0)	n=88 28 (31.8)	n=54 34 (63.0)	n=55 21 (38.2)
Clenched fist	n=44 30 (68.2)	n=22 6 (27.3)	n=23 12 (52.2)	n=11 2 (18.2)	n=165 90 (54.5)	n=88 26 (29.5)	n=73 50 (68.5)	n=75 27 (36.0)
Thumb-in-palm	n=23 13 (56.5)	n=10 3 (30.0)	n=10 6 (60.0)	n=4 1 (25.0)	n=165 56 (33.9)	n=88 21 (23.9)	n=26 17 (65.4)	n=31 11 (35.5)
Pronated forearm	n=44 22 (50.0)	n=22 7 (31.8)	n=23 10 (43.5)	n=11 3 (27.3)	n=165 73 (44.2)	n=88 19 (21.6)	n=35 19 (54.3)	n=38 12 (31.6)

AS: ashworth scale, FAS: full analysis set, ITT: intent-to-treat, MAS: modified ashworth scale, MP: main period, OC: observed case, SP: spasticity, UL: upper limb.
n: number of non-missing observations
出典［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 4　Table 1.1.1、5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 Table 14.2.1.16-M、5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.2.1、Table 14 2.1.4 2 2 1 1、Table 14.2.1.4.3.2.1、Table 14.2.1.4.4.2.1、Table 14.2.1.4.5.2.1.］

2.5.4.3.2.1.2　機能障害スケール：Disability Assessment Scale（DAS）

（1）MP

国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験における DAS スコアのベースラ

インから各評価時点までの変化量を、［表 2.7.3-42］、［表 2.7.3-43］、及び［表 2.7.3-44］に示す。

主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、いずれの試験でもプラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（国内 3099 試験：p = 0.0067、海外 SP3001 試験：p = 0.006、海外 0410 試験：p = 0.002）。国内 3099 試験では 6 週時及び 8 週時（それぞれ p = 0.0097 及び p = 0.0476）、海外 0410 試験では 8 週時及び 12 週時（いずれも p = 0.005）でも、DAS スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった［表 2.7.3-42］［表 2.7.3-43］［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 38］。

手の衛生状態（hygiene）における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験では、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.0189 及び p < 0.001）［表 2.7.3-42］［表 2.7.3-43］［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 39］。

着衣動作（dressing）における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験では、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.0464 及び p = 0.007）［表 2.7.3-42］［表 2.7.3-43］［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 40］。

肢位（limb position）における DAS スコアのベースラインから 4 週時及び 8 週時までの変化量は、いずれの試験でもプラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（国内 3099 試験：p = 0.0116 及び p = 0.0130、海外 SP3001 試験：p = 0.016 及び p = 0.014、海外 0410 試験：p < 0.001 及び p = 0.003）［表 2.7.3-42］［表 2.7.3-43］［5.3.5.1-3 海外 0410/1 試験　Table 41］。

疼痛（pain）における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、海外 0410 試験ではプラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.042）。国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験では、DAS スコアのベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも NT 201 400 U 群とプラセボ群の間に統計学的有意差はみられなかった［表 2.7.3-42］［表 2.7.3-43］。差がみられなかった一因として、いずれの試験でも、ベースラインにおける疼痛の DAS スコアが 0 であった被験者が多く（国内 3099 試験：41/66 名、海外 SP3001 試験：81/259 名、及び海外 0410 試験：78/148 名）、ベースラインで疼痛を有する被験者が少なかったことが考えられる［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.8］［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.5.10-M］［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.8.5.5.2.1］。

（2）OLEX 期

国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化を、［表 2.7.3-46］及び［表 2.7.3-47］に示す。

主要な DAS 評価項目では、DAS スコアの各サイクルのベースラインから各サイクルの 4 週時までの変化量（平均値）は、国内 3099 試験では−0.60～−0.29、海外 SP3001 試験では

−0.3～−0.2 であり、両試験とも、各サイクルの 4 週時における DAS スコアは各サイクルのベースラインから低下（改善）した。

各 DAS 評価項目における DAS スコアの各サイクルのベースラインから各サイクルの 4 週時までの変化量（平均値）は、手の衛生状態では国内 3099 試験：−0.43～−0.24 及び海外 SP3001 試験：−0.3～−0.2、着衣動作では国内 3099 試験：−0.33～−0.13 及び海外 SP3001 試験：−0.2～−0.1、肢位では国内 3099 試験：−0.57～−0.21 及び海外 SP3001 試験：−0.3～−0.2、疼痛では国内 3099 試験：−0.14～−0.01 及び海外 SP3001 試験：−0.2～−0.1 であり、各サイクルの 4 週時における DAS スコアは、両試験とも各サイクルのベースラインから低下（改善）した。疼痛では、他の DAS 評価項目と比較して DAS スコアの低下（改善）の程度が小さかった。これは、いずれの試験でも、OLEX 期のベースライン（国内 3099 試験：V8 及び海外 SP3001 試験：V6）における疼痛の DAS スコアが 0 であった被験者が多く（国内 3099 試験：50/100 名及び海外 SP3001 試験：76/234 名）、ベースラインで疼痛を有する被験者が少なかったことが一因であると考えられる［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.13］［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.5.7-O］。

海外 0410 試験では、OLEX 期の DAS スコアのベースラインからの変化量は算出しなかった。

2.5.4.3.2.1.3　医師、被験者、又は介護者による全般的評価

（1）MP

1）国内 3099 試験

CGI スコアのベースラインから 4 週時までの変化量の投与群間差（NT 201 400 U 群 – プラセボ 400 U 群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は、医師、被験者、及び介護者による評価でそれぞれ、1.89 ± 0.420（1.05～2.73）、1.53 ± 0.402（0.73～2.34）、及び 0.42 ± 0.645（−0.91～1.75）であった。CGI スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、医師及び被験者による評価ではプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で有意に大きかったが（それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0003$）、介護者による評価ではプラセボ 400 U 群と NT 201 400 U 群の間に有意な差はみられなかった［表 2.7.3-51］。差がみられなかった一因として、介護者によって CGI を評価された被験者数が少なかったことが考えられる。

2）海外 SP3001 試験

PTCP 全体における 4 週時の GICS スコアの投与群間差（NT 201 群 – プラセボ群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は、医師、被験者、及び介護者による評価でそれぞれ、0.3 ± 0.11（0.1～0.5）、0.4 ± 0.11（0.2～0.6）、及び 0.4 ± 0.11（0.2～0.6）であった。PTCP 全体における 4 週時の GICS スコアは、いずれの評価者（医師、被験者、及び介護者）でも、プラセボ群と比較して NT 201 群で有意に高かった（それぞれ $p = 0.003$、$p < 0.001$、及び $p < 0.001$）［表 2.7.3-52］［表 2.7.3-53］［表 2.7.3-54］。

3）海外 0410 試験

海外 0410 試験では、有効性の全般的評価（Global Assessment of Efficacy）を 4 段階［1（very good；非常に良い）～4（poor；悪い）］で評価し、頻度分布を集計した。MP 最終評価時の有効性の全般的評価は、いずれの評価者（医師、被験者、及び介護者）でも、プラセボ群と比較して NT 201 群で良好な結果が得られた。NT 201 群で評価が「very good（非常に良い）」及び「good（良い）」であった被験者の割合は、医師による評価ではそれぞれ 15.1%及び 43.8%、被験者による評価ではそれぞれ 9.6%及び 56.2%、介護者による評価ではそれぞれ 11.0%及び 28.8%であった［表 2.7.3-55］。

（2）OLEX 期

1）国内 3099 試験

各 OLEX サイクルの 4 週時における CGI スコアの各 OLEX サイクルのベースラインからの変化量（平均値）は、医師、被験者、及び介護者による評価でそれぞれ、1.20～2.10、0.64～1.43、及び 0.21～0.94 であった。各 OLEX サイクルの 4 週時における CGI スコアは各 OLEX サイクルのベースラインから上昇（改善）した［表 2.7.3-57］。

2）海外 SP3001 試験

各 OLEX サイクルの 4 週時における GICS スコア（平均値）は、医師、被験者、及び介護者による評価でそれぞれ、1.6（全 OLEX サイクル）、1.2～1.3、及び 1.3～1.4 であり、いずれのサイクルでも上昇（改善）した［表 2.7.3-58］。

3）海外 0410 試験

各 OLEX サイクルでの有効性の全般的評価で「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」であった被験者の割合は、医師による評価ではそれぞれ 12.5%～31.5%又は 43.8%～62.0%、被験者による評価ではそれぞれ 13.6%～25.0%又は 43.8%～59.1%、介護者による評価ではそれぞれ 12.5%～17.1%又は 18.8%～39.6%であった［表 2.7.3-59］。

2.5.4.3.2.2　他ボツリヌス毒素製剤との比較

NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®／Vistabel®又は Dysport®）を比較した結果、NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤の薬力学及び有効性は同程度であることが示された。

（1）海外第 I 相試験（海外 9901 試験、海外 0113 試験、及び海外 0709 試験）

NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®／Vistabel®又は Dysport®）を比較した海外第 I 相試験［海外 9901 試験（健康被験者）、海外 0113 試験（健康被験者）、及び海外 0709 試験（健康被験者）］では、麻痺効果及び薬剤拡散能は NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤で同程度であった。これらの結果から、NT 201 とボトックス®の用量換算比を 1：1 とするこ

とは妥当と考えられた［2.7.2.2 項］。

（2）海外第 II 相及び第 III 相試験（海外 9801 試験、海外 0013 試験、海外 0003 試験、及び海外 GL3002 試験）

NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®又は Vistabel®）を比較した海外第 II 相試験［海外 9801 試験（痙性斜頸）］では、有効性の主要評価項目で NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤の間に統計学的有意差はみられなかった。また、海外第 III 相試験［海外 0013 試験（痙性斜頸）、海外 0003 試験（眼瞼痙攣）、及び海外 GL3002 試験（眉間の表情皺）］では、有効性の主要評価項目で他ボツリヌス毒素製剤に対する NT 201 の非劣性が確認された。いずれの試験でも、海外第 I 相試験の結果より得られた NT 201 とボトックス®の用量換算比を 1：1 とすることを支持する結果が得られた［2.7.3.2.3 項］。

（3）ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）と国内 3099 試験との比較

国内 3099 試験の結果を、ボトックス®の国内 509 試験の文献情報[62)]と比較した。

両試験の主な人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、概ね類似していると考えた［2.7.3.3.2.4 項］。

両試験の主要評価項目である、手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから 12 週時までの変化量の AUC の結果を表 2.5-18 に示す。

手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 12 週時までの変化量の AUC は、NT 201 群、ボトックス®群の対応する用量で、いずれも同程度であった［2.7.3.3.2.4 項］。

表 2.5-18　手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 12 週時までの変化量の AUC
［国内 3099 試験、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）］

	国内 3099 試験		国内 509 試験	
投与群	NT 201 400 U	NT 201 250 U	ボトックス® 240 U	ボトックス® 150 U
手関節への投与量	100 U	62.5 U	100 U	60 U
N	44	23	51	21
（最小二乗）平均値 ± 標準偏差（誤差）[a)]	−13.85 ± 1.560	−13.76 ± 1.789	−10.397 ± 8.9313	−10.036 ± 7.7743
投与群間差[b)] （95%信頼区間）	−7.75 (−12.39, −3.10)	−8.35 (−13.64, −3.05)	−6.830 (−10.567, −3.093)	−3.808 (−9.950, 2.333)
p 値[c)]	0.0014	0.0031	< 0.001	0.215

a）国内 3099 試験は「最小二乗平均値 ± 標準誤差」、国内 509 試験は「平均値 ± 標準偏差」
b）vs プラセボ
c）国内 3099 試験：共分散分析による両側検定（有意水準：< 0.05）
　国内 509 試験：t 検定による両側検定（有意水準：< 0.05）
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 30、Kaji（2010）[62)]］

2.5.4.3.3　部分集団解析

性別、臨床パターン別、及び肩への投与の有無別の部分集団解析の結果は、［2.7.3.3.3 項］に示す。

2.5.4.3.3.1　　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）

（1）海外 0607 試験及び海外 3053 試験での部分集団解析の結果

海外 0607 試験では、AS スコアの平均値は、脳卒中が原因の被験者及び脳卒中以外の疾患が原因の被験者のいずれでも低下（改善）し、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が示された。レスポンダーの割合（DAS 及び AS）でも、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が認められた。医師による治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response：GATR）の結果も同様の傾向がみられた。

海外 3053 試験では、各サイクルの 4 週時における AS スコア、REPAS、及び DAS のベースラインからの変化量の平均値は、脳卒中が原因の被験者及び脳卒中以外の疾患が原因の被験者で同程度であり、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が認められた。レスポンダーの割合（AS）、並びに医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価（Global Assessment of Efficacy）の結果も同様の傾向がみられた。

（2）公表論文からの考察

痙縮は、腱反射亢進を伴う緊張性伸張反射（筋緊張）の速度依存性増加を特徴とする運動障害であり、伸張反射の亢進の結果生じる上位運動ニューロン症候群の徴候の一つと定義される[1)]。痙縮を有する患者は、不随意運動の増加により筋肉の活動亢進を呈する[3)]。

一般に、痙縮は、脳卒中、脳及び脊髄の損傷（外傷性であるかを問わず）、多発性硬化症、並びに脳性麻痺といった中枢神経系（脳及び脊髄）の損傷が原因となって認められ、損傷の大きさ、位置、及び発現時期により様々な経過を示す[63)、64)]。上位運動ニューロン障害の発生場所にかかわらず、結果として筋肉障害（緊張性伸張反射の亢進）を生じることは共通である。

痙縮が上位運動ニューロン症候群の陽性徴候の一つであり、筋肉の活動亢進の抑制が妨げられることにより過活動を呈するという概念は、広く受けいれられており[65)、66)]、この過活動は、臨床的には反復性の運動や過活動状態となった筋肉群の異常な姿勢として認められる。

A 型ボツリヌス毒素は筋弛緩作用を有し、痙縮した筋肉に対する効果は局所的である。神経筋接合部でのアセチルコリンの放出を阻害し、神経筋麻痺を引き起こすことにより、持続的（永続的ではない）な筋弛緩作用を示し[67)]、望ましくない筋収縮を軽減させる。

痙縮の発現は、上位運動ニューロン損傷の原因に依存することが報告されている[63)]。上位運動ニューロンの損傷による脳及び脊髄の変化が、運動障害の三大発生機序とされる不全麻痺、軟部組織拘縮、及び筋肉の過活動を引き起こす。痙縮は、上位運動ニューロン症候群における筋肉の活動亢進症状のひとつである。

脳卒中、外傷性脳損傷、外傷性脊髄損傷、及びその他の上位運動ニューロン損傷などによる局所的な痙縮を有する患者に対するボツリヌス毒素製剤の投与頻度は、脳卒中が最も多いというデータがある[68)]。

このように、ボツリヌス毒素製剤の効果を評価する臨床試験の多くでは、脳卒中以外の

病因（多発性硬化症、外傷性脳損傷、又は脳性麻痺）の患者の割合は小さい。しかし、異なる疾患による痙縮に対してボツリヌス毒素製剤が使われた治療について、いくつか報告されている[65)、69)、70)、71)]。Bergfeldt らの後向き研究では、局所痙縮患者 100 名での痙縮の病因の内訳は、脳性麻痺 41 名、脳卒中 39 名、外傷性脳損傷 15 名、及びその他の疾患 5 名であった[70)]。Dysport®を用いたごく最近の無作為化プラセボ対照二重盲検試験では、381 名での痙縮の病因の内訳は、脳卒中 331 名（86.9%）、外傷性脳損傷 50 名（13.1%）であった[71)]。

概して、いくつかのガイドラインでは、脳疾患又は脊髄疾患が原因であるかにかかわらず、痙縮に対してはボツリヌス毒素製剤の使用を推奨しており、特定の病因に対する使用を制限していない[25)、26)、72)]。また、外傷性脳損傷による痙縮に対するボツリヌス毒素製剤の使用が有効で忍容性も良好であったという報告がある[73)]。

詳細は、［2.7.3.3.3.2 項］に示す。

2.5.4.3.3.2　投与間隔

国内 3099 試験では、以下の評価項目について、投与間隔ごと［サイクルの期間が 10 週間（67～73 日間）、10 週超～12 週間（74～87 日間）、12 週超～14 週間（88～101 日間）］に解析した。本解析は、OLEX サイクル 1 及び 2 でいずれも同じカテゴリーであった被験者のみを対象とした。

（1）MAS スコアのベースラインからの変化量

NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量について、投与間隔ごと（10 週間、12 週間、及び 14 週間）に記述統計量を算出した。12 週間及び 14 週間の各カテゴリーの被験者数が 9 名、6 名と少数例のため、平均値及び標準偏差に加え，中央値、最小値及び最大値も確認した。各カテゴリーの症例数に差があるものの、どのカテゴリーにおいても、10 週間隔における変化量の範囲内に分布しており、大きな違いはなかった［2.7.3.4.2 項］。また、被験者全体（100 名）での変化量の各評価時点の平均値±標準偏差は、−0.54 ± 0.78、−1.43 ± 0.78、−0.88 ± 0.69、−1.49 ± 0.74、−1.01 ± 0.69、−1.50 ± 0.69、及び−1.22 ± 0.72）となり、10 週間隔の結果と同程度であった［表 2.7.3 32］。

（2）直近の投与前から各評価時点までの MAS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

NT 201 400 U を 10 週間隔で投与した被験者では、NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲におけるレスポンダーの割合は、OLEX サイクル 1 の 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14 : 治験終了時）でそれぞれ、58.2%（32/55 名）、38.2%（21/55 名）、30.9%（17/55 名）、21.8%（12/55 名）、29.1%（16/55 名）、及び 21.8%（12/55 名）［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.3.1］であり、被験者全体でのレ

スポンダーの割合［それぞれ、60.6%（60/99 名）、38.5%（35/91 名）、32.6%（29/89 名）、19.5%（16/82 名）、34.1%（28/82 名）、及び 22.0%（18/82 名）］［表 2.7.3-36］と同程度であった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.3.1］［表 2.7.3-36］。

（3）DAS スコアのベースラインからの変化量

NT 201 400 U を 10 週間隔で投与した被験者では、NT 201 を 400 U 投与したときの主要な DAS 評価項目（principal target domain）における DAS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14 : 治験終了時）でそれぞれ、−0.16 ± 0.50、−0.71 ± 0.76、−0.51 ± 0.69、−0.76 ± 0.82、−0.60 ± 0.71、−0.85 ± 0.87、及び−0.71 ± 0.74［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.6.1］であり、被験者全体での変化量（それぞれ、−0.18 ± 0.56、−0.78 ± 0.83、−0.56 ± 0.69、−0.94 ± 0.87、−0.70 ± 0.71、−0.99 ± 0.91、及び−0.87 ± 0.83）［表 2.7.3-46］と同程度であった。［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.6.1］［表 2.7.3-46］。

（4）機能障害度の全般的印象（Clinical Global Impression : CGI）スコアのベースラインからの変化量

1）医師の評価

NT 201 400 U を 10 週間隔で投与した被験者では、NT 201 を 400 U 投与したときの医師の評価による CGI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14 : 治験終了時）でそれぞれ、0.77 ± 1.81、2.34 ± 2.23、1.55 ± 1.79、2.66 ± 1.81、2.30 ± 1.73、2.94 ± 2.09、及び 2.34 ± 2.05［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.8.1］であり、被験者全体での変化量（それぞれ、0.92 ± 2.05、2.67 ± 2.35、1.74 ± 1.86、3.18 ± 2.12、2.21 ± 1.91、3.36 ± 2.23、及び 2.64 ± 2.03）［表 2.7.3-57］と同程度であった。

2）被験者の評価

NT 201 400 U を 10 週間隔で投与した被験者では、NT 201 を 400 U 投与したときの被験者の評価による CGI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14 : 治験終了時）でそれぞれ、0.98 ± 2.24、2.09 ± 1.87、1.77 ± 1.71、1.98 ± 2.04、1.87 ± 2.35、2.55 ± 2.44、及び 1.85 ± 2.32［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.10.1］であり、被験者全体での変化量（それぞれ、1.09 ± 2.14、2.24 ± 2.18、1.65 ± 1.78、2.25 ± 2.12、1.92 ± 2.17、2.68 ± 2.41、及び 2.12 ± 2.29）［表 2.7.3-57］と同程度であった。

2.5.4.3.3.3　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別

国内 3099 試験では、NT 201 400 U 群での「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」（平均値 ± 標準偏差）は、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者（31 名）及び治療歴のない被験者（13 名）で、それぞれ−12.71 ± 9.88 及び−13.98 ± 9.48 であり、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者と比較して治療歴のない被験者で大きかったものの、いずれの部分集団でも被験者全体（44 名）での結果（−13.09 ± 9.67）と大きな違いはみられなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.9］［2.5.4.3.1 項］。NT 201 400 U 群での MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量も、すべての臨床パターン及び評価時点で、AUC と同様の傾向がみられた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7］。

2.5.4.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

（1）効能効果に関する臨床情報の解析

効能・効果（案）：

上肢痙縮

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として本邦で実施した国内 3099 試験では、主要評価項目である「手関節屈曲（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」で NT 201 のプラセボに対する優越性が確認され、NT 201 の反復投与でも効果が持続した。また、治験全体を通して、NT 201 の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった［2.7.6.4 項］。全体として、国内 3099 試験の結果は、これより先に実施した上肢痙縮を有する患者を対象として海外で実施されたプラセボ対照試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）の結果と一貫していた［2.7.3.3 項］。以上から、本邦において脳卒中後の上肢痙縮患者に対する NT 201 の有用性が確認された。

痙縮は原因疾患にかかわらず上位運動ニューロンの障害の一徴候であるため、NT 201 は脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対しても症状を改善すると考えられる。脳卒中以外の疾患に由来する上肢痙縮を有する被験者も含めた海外 0607 試験及び海外 3053 試験では、痙縮の原因を問わず NT 201 の有効性が認められ、NT 201 の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった［2.7.3.3.3.2 項］［2.7.4 項］。

NT 201 の外因性及び内因性民族的要因は、国内外での大きな差異はないと考えており［2.5.1.4.2 項］、国内 3099 試験と上肢痙縮を有する患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）の結果からも、NT 201 の有効性及び安全性は国内外で大きな差異はないと考えた。以上から、欧州及び米国で取得された効能・効果は本邦でも適応可能と考え、NT 201 の効能・効果を、痙縮の原因となる疾患を特定しない「上肢痙縮」とした。

（2）用法・用量に関する情報

用法・用量（案）：

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

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

1）用量の設定根拠

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として本邦で実施した国内 3099 試験では、緊張筋に対して、MP では 400 U 又は 250 U を、OLEX 期では 400 U を投与した。主要評価項目である「手関節屈曲（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」において、NT 201 400 U 群とプラセボ 400 U 群の間に統計学的有意差がみられ、NT 201 400 U のプラセボに対する優越性が確認された。同様に、NT 201 250 U においてもプラセボに対する優越性が確認された［表 2.7.3-7］。MP では、各臨床パターン［手関節屈曲（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）、握りこぶし状変形（浅指屈筋及び深指屈筋）、肘屈曲（二頭筋及び上腕筋）、前腕回内（方形回内筋及び円回内筋）、及び掌中の母指屈曲（長母指屈筋、母指内転筋、及び短母指屈筋／母指対立筋）］における、MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量の最小二乗平均値は、ほとんどの評価時点で、プラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった［表 2.7.3-19］。OLEX 期では、MAS スコアのベースラインからの変化量［表 2.7.3-32］を評価した結果、いずれの緊張筋でも NT 201 400 U の反復投与により効果が持続した［2.5.4.3.2.1.1 項］。他のボツリヌス毒素製剤で認められている、中和抗体の発現による二次的な効果減弱は、NT 201 では認められなかった［2.5.4.3.5 項］。MP 及び OLEX 期を通じて、NT 201 400 U の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった［2.5.5.6 項］。国内 3099 試験の結果は、過去に実施した上肢痙縮を有する患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）と一貫していた［2.7.3.3.2 項］［2.7.4 項］。

海外では、海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験の結果に基づき用量が設定されている。米国では「1 回当たりの推奨最大投与量 400 単位とし、各緊張筋（橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、及び短母指屈筋/母指対立筋）に分割して投与する。」となっており、本邦での申請用量と同一である。欧州では「1 回当たりの最大投与量は 500 単位を越えないこととし、各緊張筋（橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈

筋、腕橈骨筋、二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、及び短母指屈筋/母指対立筋、並びに三角筋鎖骨部、広背筋、大胸筋、肩甲下筋、及び大円筋）に分割して投与する。肩への投与は 250 単位を超えないこととする。」となっている。1 回当たりの最大投与量が 500 U である点は、海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験の投与実績（用量 400 U）に加えて、上下肢痙縮に対して最大 800 U を投与した海外 3053 試験（肩への平均投与量 100～120 U を含む）で、上肢痙縮へ 500 U 以上の投与を受けた被験者 72/155 名で新たな安全性の懸念が生じなかったことより設定されたものである。

1 回当たりの最大投与量とした NT 201 400 U は、国際推奨用量[30)]の標準範囲内であり、さまざまな国で上肢痙縮の治療として承認されている用量である。また、WE MOVE により推奨されている最大投与量（ボトックス®として 400～600 U）にも適合している。

B 型ボツリヌス毒素製剤でも、有効性及び安全性の結果は日本人と白人の間で大きな差異は認められていない[52)]ことから、白人と同じ用量を日本人患者に適用すること、及び海外試験と同じ数の緊張筋に投与することは妥当だと考えた。

2）再投与間隔の設定根拠

i）国内 3099 試験の結果

国内 3099 試験では、NT 201 の投与間隔を 10～14 週間で可変とした OLEX サイクル 1 及び 2 において、投与間隔ごと（10 週間、12 週間、及び 14 週間）の部分集団解析を実施した。その結果、いずれの投与間隔でも効果が持続し［表 2.7.3-72］［2.7.3.3.3.5 項］、有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった［2.7.4.5.1.9 項］。

NT 201 400 U を 10 週間隔で投与した被験者（55 名）では、有害事象の発現割合は 63.6%（35/55 名）、副作用の発現割合は 5.5%（3/55 名）、及び重篤な有害事象の発現割合は 1.8%（1/55 名）であり［5.3.5.3-2　Appendix F to 2.7.4　Table 1.1.1］、被験者全体での発現割合［それぞれ 70.4%（76/108 名）、13.0%（14/108 名）、及び 5.6%（6/108 名）］［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.1.2］［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.1.1.1］［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.1.1.1］と同程度であった。

NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量について、投与間隔ごと（10 週間、10 週超～12 週間、及び 12 週超～14 週間）に記述統計量を算出した。投与間隔が「10 週間」で投与した被験者が 55 名であるのに対して、「10 週超～12 週間」の被験者数が 9 名、「12 週超～14 週間」が 6 名と少数例のため平均値 ± 標準偏差に加え、中央値、最小値及び最大値も確認した。投与間隔が「10 週間」の被験者（55 名）では、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14：治験終了時）で平均値 ± 標準偏差［中央値（最

小値、最大値)］は、それぞれ、−0.37 ± 0.55［0.00（−1.5, 0.0)］、−1.14 ± 0.61［−1.00（−2.0, 0.0)］、−0.75 ± 0.64［−1.00（−2.0, 0.0)］、−1.29 ± 0.70［−1.50（−3.0, 0.0)］、−0.92 ± 0.73［−1.00（−2.0, 0.0)］、−1.35 ± 0.62［−1.50（−3.0, 0.0)］、及び−1.07 ± 0.70［−1.00（−3.0, 0.0)］であった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.2.1］。投与間隔が「10 週超～12 週間」の被験者（9 名）では、それぞれ−0.61 ± 1.05［0.00（−3.0, 0.0)］、−1.78 ± 0.75［−1.50（−3.0, −1.0)］、−0.89 ± 0.86［−1.50（−2.0, 0.0)］、−1.61 ± 1.08［−1.50（−3.0, 0.0)］、−0.83 ± 0.71［−1.00（−2.0, 0.0)］、−1.78 ± 0.91［−1.50（−3.0, 0.0)］、及び−1.11 ± 0.70［−1.50（−2.0, 0.0)］であった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.2.2］。投与間隔が「12 週超～14 週間」の被験者（6 名）では、それぞれ−0.33 ±0.52［0.00（−1.0, 0.0)］、−1.92 ± 0.86［−1.50（−3.0, −1.0)］、−1.00 ± 0.55［−1.00（−1.5, 0.0)］、−2.08 ± 0.49［−2.00（−3.0, −1.5)］、−1.00 ± 0.00［−1.00（−1.0, −1.0)］、−2.00 ± 0.00［−2.00（−2.0, −2.0)］、及び−1.75 ± 0.29［−1.75（−2.0, −1.5)］であった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.2.3］。以上より、各投与間隔の被験者数に差はあるものの、投与間隔が「10 週超～12 週間」及び「12 週超～14 週間」の MAS スコアの治験のベースラインからの変化量の範囲は、投与間隔「10 週間」の変化量の範囲内（−3.0, 0.0）であり、大きな違いはなかった。

NT 201 400 U を投与した被験者全体（100 名）では、NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9)、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11)、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12)、4 週時（V13)、及び 12 週時（V14 : 治験終了時）でそれぞれ、−0.54 ± 0.78、−1.43 ± 0.78、−0.88 ± 0.69、−1.49 ± 0.74、−1.01 ± 0.69、−1.50 ± 0.69、及び−1.22 ± 0.72［表 2.7.3-32］となり、投与間隔が「10 週間」で投与した被験者の結果と同程度であった。他の臨床パターンでも同様の傾向がみられた［表 2.7.3-72 及び表 2.7.3-32］。DAS スコア及び CGI スコアで評価した場合も同様であった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.6.1］［5.3.5.3-1 Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.6.2］［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.6.3］［表 2.7.3-46］［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.8.1］［5.3.5.3-1 Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.8.2］［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.8.3］［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.10.1］［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.10.2］［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.10.3］［表 2.7.3-57］。

以上、投与間隔ごと、及び被験者全体（投与間隔 10 週～14 週）と投与間隔 10 週の被験者との比較で、安全性及び有効性に大きな差異は認められず、投与間隔 10 週以上での再投与は問題ないと考える。

ii）海外 0408 試験（痙性斜頸）及び海外 0433 試験（眼瞼痙攣）の結果

痙性斜頸を有する患者を対象に海外で実施した海外 0408 試験では、NT 201 の 1

回当たりの総投与量を 240 U 又は 120 U とし、投与間隔を可変（最低 6 週間）とした。NT 201 を 2 回以上投与した被験者 191 名での投与間隔（中央値）の内訳は、6～10 週間が 43 名（22.5%）、10～12 週間が 47 名（24.6%）、及び 12～14 週間が 37 名（19.4%）、及び 14 週間以上が 64 名（33.5%）であった。投与間隔ごとの有害事象の発現割合は、被験者全体での発現割合と違いはみられず（カイ二乗検定：p = 0.1117）、短い投与間隔であっても安全性に問題なかった[74]。

眼瞼痙攣を有する患者を対象に海外で実施した海外 0433 試験では、NT 201 の 1 回当たりの総投与量を片眼当たり 50 U 以下とし、投与間隔を可変（最低 6 週間）とした。NT 201 を 2 回以上投与した被験者 93 名での投与間隔（中央値）の内訳は、6～10 週間が 22 名（23.7%）、10～12 週間が 30 名（32.3%）、及び 12～14 週間が 23 名（24.7%）、及び 14 週間以上が 18 名（19.4%）であった。投与間隔ごとの有害事象の発現割合は、被験者全体での発現割合と違いはみられず（カイ二乗検定：p = 0.1229）、短い投与間隔であっても安全性に問題なかった[75]。

3）用法・用量の設定根拠まとめ

以上、日本人における上肢痙縮に対する NT 201 の用量は最大 400 U とし、投与対象となる緊張筋は国内 3099 試験での結果を踏まえて設定した。国内 3099 試験の 10 週間隔での投与時に安全性に問題を認めていないことから、効果が減弱した際の再投与までの期間は、最短で 10 週とした。

2.5.4.3.5　効果の持続、耐薬性

（1）効果の持続

治験期間（LITP/MP 及び OLEX 期）における NT 201 の投与回数（投与間隔）は、国内 3099 試験では 4 回（LITP/MP：12 週間、OLEX サイクル 1 及び 2：10～14 週間、OLEX サイクル 3：12 週間）、海外 SP3001 試験では 4 回（各サイクル 12 週間）、海外 0410 試験では最大 6 回（MP：12～20 週間、OLEX の各サイクル：12 週間）、及び海外 3053 試験では 3 回（各サイクル 12～16 週間）であった。

1）MAS/AS スコアの変化量

国内 3099 試験では、NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン（V8）及び 4 週時（V9）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V10）及び 4 週時（V11）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14：治験終了時）でそれぞれ、−0.54 ± 0.78、−1.43 ± 0.78、−0.88 ± 0.69、−1.49 ± 0.74、−1.01 ± 0.69、−1.50 ± 0.69、及び−1.22 ± 0.72 であった［表 2.7.3-32］。

海外 SP3001 試験では、NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲における AS スコ

アの治験のベースラインから各評価時点までの変化量（平均値±標準偏差）は、OLEX サイクル 1 のベースライン（V6）及び 4 週時（V7）、OLEX サイクル 2 のベースライン（V9）及び 4 週時（V10）、並びに OLEX サイクル 3 のベースライン（V12）、4 週時（V13）、及び 12 週時（V14：治験終了時）でそれぞれ、−0.2 ± 0.7、−1.0 ± 0.9、−0.5 ± 0.8、−1.1 ± 1.0、−0.5 ± 0.8、、−1.1 ± 0.9 及び−0.8 ± 0.9 であった［表 2.7.3-33］。

海外 3053 試験では、NT 201 をサイクル 1 で 400 U、サイクル 2 で 600 U、及びサイクル 3 で 800 U 投与したときの手関節屈曲における AS スコアの治験のベースラインから各評価時点までの変化量（平均値±標準偏差）は、サイクル 1 の 4 週時（V3a）、サイクル 2 のベースライン（V5）及び 4 週時（V6a）、並びにサイクル 3 のベースライン（V8）、4 週時（V9a）、及び治験終了時（V10）でそれぞれ、−0.9 ± 0.8、−0.2 ± 0.7、−1.1 ± 0.9、−0.2 ± 1.0、−1.2 ± 1.1、及び−0.7 ± 1.0 であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験 Table 14.2.1.6］。

国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 3053 試験では、NT 201 を投与したときの手関節屈曲における MAS/AS スコアは、すべての評価時点で治験のベースラインから低下（改善）した。他の臨床パターンにおける MAS/AS スコアも、すべての試験で同様の傾向がみられた。

2）効果持続による治験中止（国内 3099 試験 OLEX 期）

国内 3099 試験では、OLEX 期に移行した 100 名のうち 8 名が、NT 201 投与 14 週後も十分な効果がみられたため治験を中止した（OLEX サイクル 1 終了時での中止 2 名及び OLEX サイクル 2 終了時での中止 6 名）［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.1.5］ことから、NT 201 の効果が 14 週間以上持続することが示唆された。

3）効果持続期間

海外 0410 試験では、OLEX 期を通しての効果持続期間（平均値）は 112 日（16 週間）であり［表 2.7.3-82］、NT 201 の反復投与により効果が平均して 16 週間持続した。

以上、NT 201 の反復投与により、国内治験では最短で 10 週間隔、国内外の治験で 12〜16 週投与での効果の持続を認めた［2.7.3.5.1 項］。

（2）抗体発現による耐薬性

他ボツリヌス毒素製剤では、中和抗体の発現による二次的な効果減弱が認められている。国内 3009 試験、海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験で中和抗体を測定した結果、NT 201 を投与された被験者に中和抗体の発現による耐性は認められず、NT 201 の反復投与においても耐性はなく効果は持続すると考えられた［2.7.3.5.2 項］。

2.5.4.4　有効性評価のまとめ

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として本邦で実施した国内 3099 試験では、NT 201 400 U 又は 250 U を投与したときの有効性を評価した。400 U では、主要評価項目である「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC」の投与群間差（NT 201 400 U 群 – プラセボ 400 U 群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は −7.75 ± 2.322（−12.39～−3.10）であり、プラセボに対する NT 201 400 U の優越性が確認された（p = 0.0014）。250 U では、MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の投与群間差（NT 201 250 U 群 – プラセボ 250 U 群）［最小二乗平均値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は−8.35 ± 2.593（−13.64～−3.05）であり、プラセボに対する NT 201 250 U の優越性も確認された（p = 0.0031）。

国内 3099 試験で、NT 201 400 U を投与したときの各臨床パターン（手関節屈曲、肘屈曲、握りこぶし状変形、掌中の母指屈曲、及び前腕回内）における MAS スコアを評価したところ、MAS スコアのベースラインから MP 4 週時までの変化量は、ほとんどの臨床パターンでプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に大きかった（手関節屈曲 : p = 0.0011、肘屈曲 : p = 0.0042、握りこぶし状変形 : p = 0.0129、及び前腕回内 : p = 0.0082）。また、治験期間を通して、すべての臨床パターン及び評価時点で MAS スコアはベースラインから低下（改善）し、効果の持続が認められた。また、DAS の各評価項目（「手の衛生状態（hygiene）」、「着衣動作（dressing）」、「肢位（limb position）」、及び「疼痛（pain）」）のうちの一つを主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）として選択し、そのスコアを評価したところ、ベースラインから MP 4 週時までの変化量は、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0067）。DAS の各評価項目のうち、手の衛生状態、着衣動作、及び肢位では、DAS スコアのベースラインから MP 4 週時までの変化量は、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.0189、p = 0.0464、及び p = 0.0116）。疼痛では、NT 201 400 U 群とプラセボ群の間に統計学的有意差はみられなかったが、ベースラインで疼痛を有する被験者が少なかったことが一因として考えられる。海外で実施したプラセボ対照の 2 試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）の AS 及び DAS の結果も、プラセボと比較して NT 201 で良好な結果が得られ、国内 3099 試験の結果を支持するものであった。

国内 3099 試験の投与間隔別［サイクルの期間が 10 週間（67～73 日間）、10 週超～12 週間（74～87 日間）、12 週超～14 週間（88～101 日間）］で評価した結果、NT 201 400 U を投与したときの MAS スコアは、いずれの投与間隔でも、すべての臨床パターンの、ほとんどの評価時点で、ベースラインから低下（改善）した。海外 0410 試験では、OLEX 期全体での効果持続期間の平均値は 112 日（16 週間）であった。NT 201 の反復投与においては、投与間隔 10 週間で効果が持続し、投与間隔 12 週～16 週間でも効果が持続した。

国内 3099 試験、海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験で中和抗体を測定した結果、NT 201 を投与された被験者に中和抗体の発現による耐性は認められず、NT 201 の反復投与においても耐性はなく効果は持続すると考えられた。

痙縮の原因が脳卒中以外である患者も対象として海外で実施した海外 0607 試験及び海外 3053 試験の結果並びに公表論文から、NT 201 400 U は痙縮の原因を問わず上肢痙縮に対して有効であることが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

NT 201 の安全性は、本邦で実施した国内 3099 試験を評価資料とし、上肢痙縮患者を対象として海外で実施した 3 試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）並びに上肢及び下肢痙縮患者を対象として海外で実施した 1 試験（海外 3053 試験）を参考資料として評価した。

本承認申請に当たり、国内 3099 試験及び参考資料とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）の安全性データは、国内外の試験を統一的なルールで解析するために再構築したデータベース［NT 201 Integrated Clinical Database （ICDB） version 6.0、以下、統合データベース］を用いて解析した。統合データベース構築に際し、様々な評価基準（例えば、有害事象、抗ボツリヌス毒素抗体の有無、臨床検査値、反復投与での投与回数の取扱いなど）を標準化した。さらに、海外試験では有害事象定義を統一し、有害事象の読替えに用いた ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）のバージョンを 20.1 にアップデートした。統合データベースでは、治験薬の最初の投与時及びそれ以降に発現した事象又は悪化した事象を有害事象として集計した。

以下の分類で解析を行った。

（1）単回投与

- 国内 3099 試験 MP/LITP
- 海外プラセボ対照単回投与の併合解析：海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP
- 海外単回投与の併合解析 : 海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験

（2）反復投与

- 国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）
- 海外反復投与の併合解析：海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）
- 海外 3053 試験

反復投与では、投与回数の取扱いを以下のとおりとした。

プラセボを対照とした試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）では、MP（又は LITP）で NT 201 を投与された被験者では MP（又は LITP）の投与を反復投与の 1 回目とし、プラセボを投与された被験者では OLEX 期での最初の NT 201 投与を反復投与の 1 回目とした。すなわち、各試験で NT 201 を最初に投与した投与サイクルを「反復投与 1 回目」（1st injection

session）とした［図 2.5-3］。なお、MP（又は LITP）で NT 201 を投与され OLEX 期に移行しなかった被験者の結果も反復投与の結果に含めた。

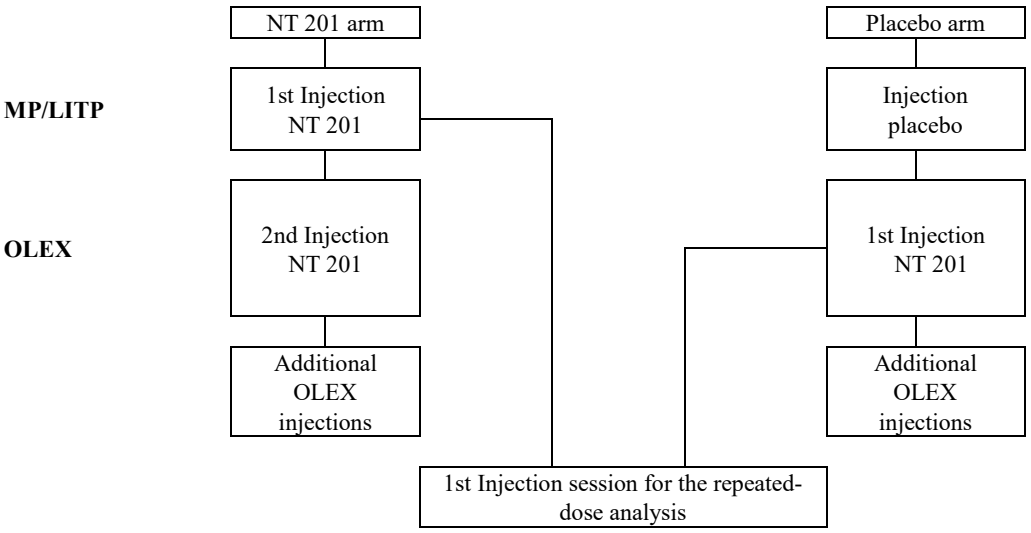


図 2.5-3　反復投与での投与回数の取扱い

2.5.5.1　患者集団及び曝露状況

2.5.5.1.1　人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.5.1.1.1　単回投与

本邦の治験実施医療機関で実施した国内 3099 試験 MP、海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析、及び海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の安全性評価対象集団における人口統計学的特性を表 2.5-19 に示す。

いずれの項目でも投与群間で大きな差は認められなかった。また、国内 3099 試験 MP での人口統計学的特性は、ボトックス®の臨床試験[62)]と、おおむね類似していた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　13.1.1 項］。

表 2.5-19　人口統計学的特性［国内 3099 試験 MP、海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP）の併合解析、及び海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	国内 3099 試験 MP		海外プラセボ対照単回投与の併合解析（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP）		海外単回投与の併合解析（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）	
	NT 201 N=67	Placebo N=33	NT 201 N=283	Placebo N=182	NT 201 N=475	Placebo N=182
Age (years)						
Mean (SD)	60.8 (10.8)	57.4 (13.2)	56.0 (11.5)	55.9 (12.1)	55.8 (12.7)	55.9 (12.1)
Min, Max	23, 79	33, 75	20, 79	23, 79	18, 82	23, 79
Gender (n [%])						
Male	52 (77.6%)	23 (69.7%)	165 (58.3%)	111 (61.0%)	276 (58.1%)	111 (61.0%)
Female	15 (22.4%)	10 (30.3%)	118 (41.7%)	71 (39.0%)	199 (41.9%)	71 (39.0%)
Weight (kilograms) [a)]						
Mean (SD)	65.25 (10.83)	64.73 (13.52)	76.34 (14.97)	77.41 (13.79)	75.21 (14.46)	77.41 (13.79)
Min, Max	42.0, 87.0	44.2, 110.8	49.0, 126.2	41.0, 129.0	44.0, 126.2	41.0, 129.0
Body Mass Index (kilograms/ square meters) [a)]						
Mean (SD)	24.19 (3.58)	24.22 (4.23)	26.83 (4.45)	26.80 (3.90)	26.56 (4.29)	26.80 (3.90)
Min, Max	18.5, 37.7	17.8, 39.1	18.4, 43.4	15.4, 44.6	17.9, 43.4	15.4, 44.6
Ethnicity (n [%])						
Hispanic/Latino			4 (1.4%)	0 (0.0%)	6 (1.3%)	0 (0.0%)
Not Hispanic/Latino			22 (7.8%)	12 (6.6%)	22 (4.6%)	12 (6.6%)
Missing			257 (90.8%)	170 (93.4%)	447 (94.1%)	170 (93.4%)
Race (n [%])						
White	-	-	248 (87.6%)	166 (91.2%)	402 (84.6%)	166 (91.2%)
Black/African American	-	-	6 (2.1%)	3 (1.6%)	7 (1.5%)	3 (1.6%)
Asian [b)]	67 (100.0%)	33 (100.0%)	27 (9.5%)	13 (7.1%)	28 (5.9%)	13 (7.1%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	-	-	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Other			1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)	0 (0.0%)
Missing	-	-	-	-	34 (7.2%)	0 (0.0%)
Baseline Disease Severity (n [%]) [c)]						
Mild	5 (7.5%)	7 (21.2%)	76 (26.9%)	46 (25.3%)	138 (29.1%)	46 (25.3%)
Moderate	62 (92.5%)	26 (78.8%)	187 (66.1%)	119 (65.4%)	300 (63.2%)	119 (65.4%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	20 (7.1%)	17 (9.3%)	37 (7.8%)	17 (9.3%)
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n [%])						
Treatment-naïve [d)]	22 (32.8%)	9 (27.3%)	268 (94.7%)	172 (94.5%)	355 (74.7%)	172 (94.5%)
Pre-treated	45 (67.2%)	24 (72.7%)	15 (5.3%)	10 (5.5%)	120 (25.3%)	10 (5.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).

a）The measurement of weight was missing for one subject in the NT 201 treatment group in Study SP3001 MP and for two subjects in Study 0607, therefore the subject numbers for weight and BMI are lower in these studies.

b）In the Overseas studies, Asian subjects were from sites outside Japan only.

c）Baseline disease severity: Ashworth Score: mild=not >=3 in at least 2 joints, moderate=3 in at least 2 joints, severe=4 in at least 2 joints

d）Subjects were considered treatment-naïve if they had not received previous treatment with Botulinum toxin for SP in the year before study entry.

BMI: body mass index; Min: minimum; Max: maximum; MP: main period; N: number of subjects; SD: standard deviation

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 3.1, Table 3.2.1, Table 3.2.3］

2.5.5.1.1.2　　反復投与

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析、及び海外 3053 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.5-20 に示す。

国内試験と比較して、海外試験では体重（平均値）及び Body Mass Index（BMI）（平均値）が大きく、海外併合解析では抗ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者の割合が高かった。

表 2.5-20　人口統計学的特性［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析、及び海外 3053 試験］（安全性解析対象集団）

	国内 3099 試験 [a)]	海外反復投与の併合解析 [b)]	海外 3053 試験
	N=108	N=456	N=155
Age (years)			
Mean (SD)	58.9 (11.6)	55.8 (11.8)	53.7 (13.1)
Min, Max	23, 79	20, 79	23, 80
Gender (n [%])			
Male	82 (75.9%)	271 (59.4%)	104 (67.1%)
Female	26 (24.1%)	185 (40.6%)	51 (32.9%)
Weight (kilograms) [c)]			
Mean (SD)	65.86 (11.95)	76.92 (14.53)	80.03 (15.52)
Min, Max	42.0, 110.8	41.0, 129.0	50.3, 133.0
Body Mass Index (kilograms/ square meters) [c)]			
Mean (SD)	24.29 (3.74)	26.84 (4.25)	27.46 (4.86)
Min, Max	17.8, 39.1	15.4, 44.6	18.3, 45.8
Ethnicity (n [%])			
Hispanic/Latino		4 (0.9%)	17 (11.0%)
Not Hispanic/Latino		34 (7.5%)	138 (89.0%)
Missing		418 (91.7%)	-
Race (n [%])			
White	-	410 (89.9%)	129 (83.2%)
Black/African American	-	9 (2.0%)	4 (2.6%)
Asian [d)]	108 (100.0%)	35 (7.7%)	1 (0.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	-	1 (0.2%)	-
Other	-	1 (0.2%)	2 (1.3%)
Missing	-	-	19 (12.3%)
Baseline Disease Severity (n [%]) [e)]			
Mild	11 (10.2%)	120 (26.3%)	17 (11.0%)
Moderate	97 (89.8%)	300 (65.8%)	110 (71.0%)
Severe	0 (0.0%)	36 (7.9%)	28 (18.1%)
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n [%])			
Treatment-naïve [f)]	31 (28.7%)	431 (94.5%)	36 (23.2%)
Pre-treated	77 (71.3%)	25 (5.5%)	119 (76.8%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
a）国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）
b）海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］
c）The measurement of weight was missing for 1 subject in the repeated-dose studies, therefore the subject numbers for weight and BMI are lower here.
d）In the Overseas studies, Asian subjects were from sites outside Japan only.
e）Ashworth Score in the plantar flexor: mild=0-2, moderate=3, severe=4 as assessed by investigator's rating.
f）Subjects were considered treatment-naïve if they had not received previous treatment with Botulinum toxin for SP in the year before study entry.
BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.1, Table 3.2.1, Table 3.3.1］

2.5.5.1.2　曝露状況

2.5.5.1.2.1　単回投与

国内 3099 試験 MP 及び海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 の投与量を表 2.5-21 に示す。

国内 3099 試験 MP では、LITP の結果に基づき、高用量は NT 201 を 400 U、低用量は NT 201 を 250 U を単回投与した。NT 201 の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、348.51 ± 71.76 U であった。投与量別の被験者の割合は、400 U が 65.7%（44/67 名）、250U が 34.3%（23/67 名）であった［表 2.7.4-7］。

海外 SP3001 試験 MP では 400 U の固定用量、海外 0410 試験 MP 及び海外 0607 試験では最大 400 U の NT 201 を単回投与した。海外単回投与の併合解析での NT 201 の投与量（平均値 ± 標準偏差）は 335.01 ± 89.82 U であった。投与量別の被験者の割合は、400 U が 50.5%（240/475 名）、400 U 未満が 48.8%（232/475 名）、及び 400 U 超が 0.6%（3/475 名）であった［表 2.7.4-9］。

表 2.5-21　NT 201 の投与量（unit）［国内 3099 試験 MP 及び海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	国内 3099 試験 MP N=67	海外単回投与の併合解析 N=475
Mean Dose	348.51	335.01
(SD)	(71.76)	(89.82)
Median Dose	400.00	400.00
25th and 75th Quartile	250.00, 400.00	300.00, 400.00
Minimum Dose	250.0	20.0
Maximum Dose	400.0	495.0

N: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 1.1.1, Table 1.2.1.1］

2.5.5.1.2.2　反復投与

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］、及び海外 3053 試験の投与ごとの NT 201 の投与量を表 2.5-22 に示す。

国内 3099 試験の OLEX 期では、被験者は 400 U の NT 201 の投与を 1 回受ける OLEX サイクルを 3 回繰り返した。NT 201 の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、反復投与 1 回目で 368.06 ± 61.70 U、反復投与 2 回目で 400.00 ± 0.00 U、反復投与 3 回目で 400.06 ± 0.53 U、及び反復投与 4 回目で 400.00 ± 0.00 U であった。国内 3099 試験の反復投与 3 回目では、1 名（被験者識別番号：[redacted]）の橈側手根屈筋（flexor carpi radialis）及び尺側手根屈筋（flexor carpi ulnaris）にそれぞれ 1.25 mL の NT 201 が投与されたが、Electronic Data Capture（EDC）の設計上小数点以下第 2 位の数値を入力する箇所がなく、四捨五入した数値として 1.3 mL を入力したため、実際の投与量よりも 0.1 mL（NT 201 5 U 分）多く投与された被験者と分類された。

海外 SP3001 試験では最大 4 回、海外 0410 試験では最大 6 回、NT 201 を投与した。海外反復投与の併合解析での NT 201 の投与量（平均値）は、338.82 U（反復投与 5 回目）から 387.81 U（反復投与 3 回目）の範囲であった。

海外 3053 試験では、被験者は最大 3 回の NT 201 の漸増投与を受けた（反復投与 1 回目：400 U、反復投与 2 回目：600 U、反復投与 3 回目：600～800 U）。NT 201 の投与量（平均値 ± 標準偏差）

は、反復投与 1 回目で 398.62 ± 4.73 U、反復投与 2 回目で 598.07 ± 7.59 U、及び反復投与 3 回目で 782.79 ± 50.14 U であった。

表 2.5-22　NT 201 の投与量（U）［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］、及び海外 3053 試験］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Mean (SD)	Median	25%, 75% Quartiles	Min, Max
国内 3099 試験					
1	108	368.06 (61.70)	400.00	400.00, 400.00	250.0, 400.0
2	97	400.00 (0.00)	400.00	400.00, 400.00	400.0, 400.0
3	88	400.06 (0.53)	400.00	400.00, 400.00	400.0, 405.0 [a)]
4	58	400.00 (0.00)	400.00	400.00, 400.00	400.0, 400.0
海外反復投与試験の併合解析					
1	456	377.87 (52.58)	400.00	400.00, 400.00	170.0, 435.0
2	429	384.74 (45.48)	400.00	400.00, 400.00	135.0, 400.0
3	390	387.81 (41.77)	400.00	400.00, 400.00	100.0, 500.0
4	268	385.30 (44.18)	400.00	400.00, 400.00	165.0, 400.0
5	51	338.82 (83.50)	400.00	300.00, 400.00	95.0, 400.0
6	7	342.86 (97.59)	400.00	200.00, 400.00	200.0, 400.0
海外 3053 試験					
1	155	398.62 (4.73)	400.00	400.00, 400.00	375.0, 400.0
2	152	598.07 (7.59)	600.00	600.00, 600.00	560.0, 625.0
3	140	782.79 (50.14)	800.00	800.00, 800.00	500.0, 800.0

a）For S9095 at the 3rd injection session, the investigator injected in M. flexor carpi radialis and M. flexor carpi ulnaris 1.25 mL each. As a second decimal place was not foreseen in the eCRF it was decided to enter the mathematically rounded value of 1.3 mL. Thus, it seems as if more than 8 mL in total were injected which was actually not the case.

Max: maximum; Min: minimum, N: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.1.1, Table 1.2.1.1, Table 1.3.1.1］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］、及び海外 3053 試験における NT 201 の投与ごとの観察期間別の被験者数を表 2.5-23 に示す。

観察期間は、国内 3099 試験の反復投与、海外反復投与の併合解析、及び海外 3053 試験のいずれにおいても、10 週間以上 14 週間以下の被験者が多かった。海外 SP3001 試験では治験デザイン上 5 回目以上の投与は認められておらず、海外反復投与の併合解析の反復投与 5 回目及び 6 回目はすべて海外 0410 試験の被験者であった。また、反復投与 5 回目及び 6 回目での観察期間は長くなる傾向を示し、ほとんどの被験者で 20 週間以上 44 週間未満（72.5%～85.7%）であった。海外 0410 試験では、OLEX 期での再投与までの期間は 12 週間超と設定し、治験担当医師が 12 週後来院時に再投与を必要と判断しなかった場合は更に 4 週後に再投与の要否を検討することとしていた。また、OLEX 期の最終投与後は、観察期間を 20 週間又は新たにボツリヌス毒素製剤の投与（NT 201 の最終投与から 12 週間過ぎたら可能）を受けるまでとしており、観察期間が 14 週間を超えた被験者が多かったと考えられる。海外 0410 試験での観察期間が 14 週間超であった被験者数は、反復投与 1 回目で 60/147 名、反復投与 2 回目で 60/136 名、反復投与 3 回目で 65/121 名、反復投与 4 回目で 63/100 名、反復投与 5 回目で 42/51 名、及び反復投与 6 回目で 7/7 名であった［2.7.4.1.2.2 項］。

表 2.5-23　観察期間別の被験者数［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］、及び海外 3053 試験］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	<10 weeks	≥10 to ≤14 weeks	>14 to <20 weeks	≥20 to <44 weeks	≥44 weeks
国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）						
1	108	2 (1.9%)	103 (95.4%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	97	8 (8.2%)	87 (89.7%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	88	14 (15.9%)	71 (80.7%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4	58	0 (0.0%)	58 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析						
1	456	11 (2.4%)	379 (83.1%)	46 (10.1%)	18 (3.9%)	2 (0.4%)
2	429	15 (3.5%)	344 (80.2%)	45 (10.5%)	23 (5.4%)	2 (0.5%)
3	390	9 (2.3%)	302 (77.4%)	48 (12.3%)	31 (7.9%)	0 (0.0%)
4	268	9 (3.4%)	189 (70.5%)	19 (7.1%)	51 (19.0%)	0 (0.0%)
5	51	2 (3.9%)	7 (13.7%)	5 (9.8%)	37 (72.5%)	0 (0.0%)
6	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0 (0.0%)
海外 3053 試験						
1	155	0 (0.0%)	106 (68.4%)	49 (31.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	152	4 (2.6%)	103 (67.8%)	42 (27.6%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)
3	140	1 (0.7%)	96 (68.6%)	40 (28.6%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)

LITP: lead-in tolerability period; MP: main period; N: number of subjects; MP; OLEX: open-label extension
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.1.2, Table 1.2.1.2, Table 1.3.1.2］

国内 3099 試験での投与ごとの観察期間（次投与までの投与間隔）［平均値（最小値～最大値）］は、反復投与 1 回目で 11.71 週（9.7～17.3 週）、反復投与 2 回目で 10.90 週（8.1～14.3 週）、反復投与 3 回目で 10.94 週（4.1～14.1 週）、及び反復投与 4 回目で 12.13 週（11.1～12.6 週）であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.1.2］。同様に、海外 SP3001 試験では反復投与 1 回目で 12.12 週（3.7～27.0 週）、反復投与 2 回目で 12.08 週（0.1～24.1 週）、反復投与 3 回目で 12.12 週（0.1～31.9 週）、及び反復投与 4 回目で 12.34 週（5.9～40.9 週）であり［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.2.2.2.2］、海外 0410 試験では反復投与 1 回目で 15.71 週（8.0～53.3 週）、反復投与 2 回目で 16.39 週（3.9～48.1 週）、反復投与 3 回目で 16.73 週（6.1～40.1 週）、反復投与 4 回目で 17.03 週（7.0～25.6 週）、反復投与 5 回目で 18.44 週（3.4～24.3 週）、及び反復投与 6 回目で 20.78 週（19.7～25.0 週）であり［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.2.2.1.2］、海外 3053 試験では反復投与 1 回目で 13.49 週（10.6～18.1 週）、反復投与 2 回目で 13.31 週（0.1～31.6 週）、及び反復投与 3 回目で 13.56 週（4.3～34.6 週）であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.3.1.2］。

2.5.5.2　有害事象

治験薬の初回投与から治験の最終来院時まで、又は治験を早期中止した被験者の場合は当該被験者の最終来院時までに発現した有害事象を解析した。有害事象とは、治験薬投与後に発現した、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾病（介入疾患を含む）、既存の疾患の悪化、事故、あらゆる薬物反応の疑い、又は臨床的意義がある臨床検査値の変化であり、治験薬又は試験治療との因果関係の有無は問わなかった。

安全性の解析は、1 回以上の治験薬投与を受けた被験者の集団（安全性解析対象集団）で行った。

2.5.5.2.1　有害事象の概要

2.5.5.2.1.1　単回投与

国内 3099 試験 MP での有害事象の概要を表 2.5-24 に示す。

有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 47.8%（32/67 名）及び 36.4%（12/33 名）、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（以下、副作用）はそれぞれ 7.5%（5/67 名）及び 0.0%（0/33 名）、特に注目すべき有害事象はそれぞれ 4.5%（3/67 名）及び 0.0%（0/33 名）、特に注目すべき副作用はそれぞれ 3.0%（2/67 名）及び 0.0%（0/33 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 3.0%（2/67 名）及び 3.0%（1/33 名）で、NT 201 群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験中止に至った有害事象は 3 名［NT 201 群：1.5%（1/67 名）、プラセボ群：6.1%（2/33 名）］の被験者に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡した被験者はいなかった。

LITP では、有害事象の発現割合は 45.5%（5/11 名）であった。死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1 項］。

表 2.5-24　有害事象の概要（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=67	Placebo N=33
Any AE	32 (47.8%)	12 (36.4%)
Any AE related to treatment	5 (7.5%)	0 (0.0%)
Any AESI	3 (4.5%)	0 (0.0%)
Any AESI related to treatment	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Any SAE	2 (3.0%)	1 (3.0%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	1 (1.5%)	2 (6.1%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any fatal AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; N: number of subjects; SAE: serious adverse event
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.1.1］

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析での有害事象の概要を表 2.5-25 に示す。

有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 30.5%（145/475 名）及び 21.4%（39/182 名）、副作用の発現割合はそれぞれ 5.9%（28/475 名）及び 2.7%（5/182 名）、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 5.1%（24/475 名）及び 1.6%（3/182 名）であり、いずれもプラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。特に注目すべき有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.7%（13/475 名）及び 2.2%（4/182 名）であり、NT 201 群とプラセボ群で同程度であった。治験中止に至った有害事象が 3 名［NT 201 群：0.2%（1/475 名）、プラセボ群：1.1%（2/182 名）］の被験者

に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。有害事象による死亡は NT 201 群には認められず、プラセボ群では 0.5%（1/182 名）に認められた。

表 2.5-25　有害事象の概要［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	Pooled UL SP Studies [a)]		3001 MP		0410/1 MP		0607
	NT 201 N=475	Placebo N=182	NT 201 N=210	Placebo N=107	NT 201 N=73	Placebo N=75	NT 201 N=192
Any AE	145 (30.5%)	39 (21.4%)	47 (22.4%)	18 (16.8%)	25 (34.2%)	21 (28.0%)	73 (38.0%)
Any AE related to treatment	28 (5.9%)	5 (2.7%)	8 (3.8%)	2 (1.9%)	2 (2.7%)	3 (4.0%)	18 (9.4%)
Any AESI	13 (2.7%)	4 (2.2%)	7 (3.3%)	3 (2.8%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	5 (2.6%)
Any AESI related to treatment	8 (1.7%)	3 (1.6%)	4 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	4 (2.1%)
Any SAE	24 (5.1%)	3 (1.6%)	7 (3.3%)	2 (1.9%)	5 (6.8%)	1 (1.3%)	12 (6.3%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	1 (0.2%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any fatal AE	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).

AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; MP: main period; SAE: serious adverse event

a）The pooled Overseas single-dose UL SP studies were: Study SP/3001 MP, Study 0410/1 MP, and Study 0607

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.1.2.1, Table 6.1.2.2.1, Table 6.1.2.2.2, Table 6.1.2.2.3］

2.5.5.2.1.2　　反復投与

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析、並びに海外 3053 試験での有害事象の概要を表 2.5-26 に示す。

国内 3099 試験の反復投与全体での有害事象の発現割合は、70.4%（76/108 名）、副作用の発現割合は 13.0%（14/108 名）、特に注目すべき有害事象の発現割合は 8.3%（9/108 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は 5.6%（6/108 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験中止に至った有害事象は 2.8%（3/108 名）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。有害事象による死亡は認められなかった。

海外反復投与の併合解析での有害事象の発現割合は 45.2%（206/456 名）、副作用の発現割合は 7.5%（34/456 名）、特に注目すべき有害事象の発現割合は 5.9%（27/456 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は 12.5%（57/456 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験中止に至った有害事象が 4.4%（20/456 名）に認められ、0.7%（3/456 名）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。有害事象による死亡が 1.5%（7/456 名）で認められたが、いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

海外 3053 試験での有害事象の発現割合は 62.6%（97/155 名）、副作用の発現割合は 11.0%（17/155 名）、特に注目すべき有害事象の発現割合は 12.3%（19/155 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は 11.0%（17/155 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験中止に至った有害事象は 3.2%（5/155 名）に認められ、2.6%（4/155 名）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。有害事象による死亡は認められなかった。

表 2.5-26　有害事象の概要［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析、並びに海外 3053 試験］（安全性解析対象集団）

	国内 3099 試験 a) N=108	海外反復投与の併合解析 b) N=456	海外 3053 試験 N=155
Any AE	76 (70.4%)	206 (45.2%)	97 (62.6%)
Any AE related to treatment	14 (13.0%)	34 (7.5%)	17 (11.0%)
Any AESI	9 (8.3%)	27 (5.9%)	19 (12.3%)
Any AESI related to treatment	5 (4.6%)	17 (3.7%)	8 (5.2%)
Any SAE	6 (5.6%)	57 (12.5%)	17 (11.0%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	3 (2.8%)	20 (4.4%)	5 (3.2%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	0 (0.0%)	3 (0.7%)	4 (2.6%)
Any fatal AE	0 (0.0%)	7 (1.5%)	0 (0.0%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a）国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）
b）海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］
Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; N: number of subjects; SAE: serious adverse event
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.1.1, Table 4.1.2.1, Table 4.1.3.1］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析、並びに海外 3053 試験での投与ごとの有害事象の概要を表 2.5-27 に示す。

国内 3099 試験の反復投与では、有害事象の発現割合は反復投与 1 回目で 42.6%（46/108 名）、2 回目で 34.0%（33/97 名）、3 回目で 30.7%（27/88 名）、及び 4 回目で 31.0%（18/58 名）、副作用の発現割合は反復投与 1 回目で 8.3%（9/108 名）、2 回目で 2.1%（2/97 名）、3 回目で 2.3%（2/88 名）、及び 4 回目で 1.7%（1/58 名）、特に注目すべき有害事象の発現割合は反復投与 1 回目で 5.6%（6/108 名）、2 回目で 2.1%（2/97 名）、3 回目で 1.1%（1/88 名）、及び 4 回目で 0.0%（0/58 名）であり、投与回数の増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。重篤な有害事象は反復投与 1 回目で 2.8%（3/108 名）、2 回目で 1.0%（1/97 名）及び 3 回目で 2.3%（2/88 名）の被験者に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象も投与回数の増加に伴う発現割合の明らかな上昇は認められなかった。

海外反復投与の併合解析では、有害事象の発現割合は反復投与 1 回目で 24.6%（112/456 名）、2 回目で 23.8%（102/429 名）、3 回目で 15.6%（61/390 名）、4 回目で 16.0%（43/268 名）、5 回目で 19.6%（10/51 名）、及び 6 回目で 14.3%（1/7 名）、副作用の発現割合は反復投与 1 回目で 3.7%（17/456 名）、2 回目で 2.8%（12/429 名）、3 回目で 2.3%（9/390 名）、4 回目で 0.7%（2/268 名）、5 回目で 0.0%（0/51 名）、及び 6 回目で 0.0%（0/7 名）、特に注目すべき有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で 3.5%（16/456 名）、2 回目で 2.1%（9/429 名）、3 回目で 0.3%（1/390 名）、4 回目で 1.1%（3/268 名）、5 回目で 0.0%（0/51 名）、及び 6 回目で 0.0%（0/7 名）であり、投与回数の増加に伴う発現割合の明らかな上昇は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で 4.2%（19/456 名）、2 回目で 5.1%（22/429 名）、3 回目で 2.6%（10/390 名）、4 回目で 3.4%（9/268 名）、5 回目で 7.8%（4/51 名）、及び 6 回目で 0.0%（0/7 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象も投与回数の増加に伴う発現割合の明らかな上昇は認められなかった。

海外 3053 試験では、有害事象の発現割合は反復投与 1 回目で 36.8%（57/155 名）、2 回目で 36.2%（55/152 名）、及び 3 回目で 25.7%（36/140 名）、副作用の発現割合は反復投与 1 回目で 4.5%（7/155 名）、2 回目で 5.3%（8/152 名）、及び 3 回目で 2.9%（4/140 名）であり、投与回数及び投与量の増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。特に注目すべき有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で 3.9%（6/155 名）、2 回目で 4.6%（7/152 名）、及び 3 回目で 5.0%（7/140 名）であり、投与回数及び投与量の増加に伴ってわずかな上昇がみられた。重篤な有害事象の発現割合は反復投与 2 回目で 7.2%（11/152 名）と最も高かったが、反復投与 3 回目で 2.1%（3/140 名）と、投与量の増加にもかかわらず低下した。重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.5-27　投与ごとの有害事象の概要［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析、並びに海外 3053 試験］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Subjects with					
		AEs	Related AEs	AESIs	Related AESIs	SAEs	Related SAEs
国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）							
1	108	46 (42.6%)	9 (8.3%)	6 (5.6%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
2	97	33 (34.0%)	2 (2.1%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
3	88	27 (30.7%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)
4	58	18 (31.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］							
1	456	112 (24.6%)	17 (3.7%)	16 (3.5%)	10 (2.2%)	19 (4.2%)	0 (0.0%)
2	429	102 (23.8%)	12 (2.8%)	9 (2.1%)	6 (1.4%)	22 (5.1%)	0 (0.0%)
3	390	61 (15.6%)	9 (2.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	10 (2.6%)	0 (0.0%)
4	268	43 (16.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	0 (0.0%)
5	51	10 (19.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.8%)	0 (0.0%)
6	7	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
海外 3053 試験							
1	155	57 (36.8%)	7 (4.5%)	6 (3.9%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)
2	152	55 (36.2%)	8 (5.3%)	7 (4.6%)	4 (2.6%)	11 (7.2%)	0 (0.0%)
3	140	36 (25.7%)	4 (2.9%)	7 (5.0%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; N: number of subjects; SAE: serious adverse event
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.1.1, Table 4.1.2.1, Table 4.1.3.1］

2.5.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.2.1　単回投与

2.5.5.2.2.1.1　有害事象

国内 3099 試験 MP において、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は NT 201 群及びプラセボ群共に「感染症および寄生虫症」［それぞれ 22.4%（15/67 名）及び 15.2%（5/33 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は、NT 201 群では上咽頭炎［17.9%（12/67 名）］、プラセボ群では上咽頭炎、転倒、及び湿疹［各 6.1%（2/33 名）］であった。プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象は、上咽頭炎［NT 201 群：17.9%（12/67 名）及びプラセボ群：6.1%（2/33 名）、以下同順］であった。発現した上咽頭炎と治験薬との因果関係はすべて「関連なし」であり、重症度は NT 201 群の 2 名及びプラセボ群の 1 名が中等度で、その他 11 名は軽度であった。また、挫傷及び関節痛［いずれも NT 201 群 4.5%（3/67 名）及びプラセボ群 0.0%（0/33 名）］、咽頭炎、上気道感染、背部痛、筋骨格痛、嘔吐、そう痒症、及び構語障害［いずれも NT 201 群 3.0%（2/67 名）及びプラセボ群 0.0%（0/33 名）］も、プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が 3%以上高かった。NT 201 の投与量別での有害事象の発現割合は、250 U を投与された被験者で 43.5%（10/23 名）及び 400 U を投与された被験者で 50.0%（22/44 名）であった。国内 3099 試験 LITP では、45.5%（5/11 名）の被験者に有害事象が発現した。2 名以上に認められた有害事象は、上咽頭炎［27.3%（3/11 名）］及び注射部位内出血［18.2%（2/11 名）］であった［2.7.4.2.1.1.1.1 項］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析において、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は、NT 201 群では「感染症および寄生虫症」［6.7%（19/283 名）］、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」［各 6.6%（12/182 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は、NT 201 群ではてんかん［2.1%（6/283 名）］、プラセボ群では頭痛［2.2%（4/182 例）］であった。プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象はなかった［2.7.4.2.1.1.1.1 項］。

海外 0607 試験において、有害事象の発現割合は 38.0%（73/192 名）であった。器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「神経系障害」［10.4%（20/192 名）］であり、基本語別で最も発現割合が高かった有害事象はてんかん［3.1%（6/192 名）］であった［2.7.4.2.1.1.1.1 項］。

2.5.5.2.2.1.2　副作用

国内 3099 試験 MP において、NT 201 群で最も発現割合が高かった副作用は構語障害［3.0%（2/67 名）］であり、次いで筋力低下、筋骨格痛、紅斑、皮下出血、及び嚥下障害［各 1.5%（1/67 名）］であった。NT 201 の投与量別での副作用の発現割合は、250 U を投与された被験者で 8.7%（2/23 名）及び 400 U を投与された被験者で 6.8%（3/44 名）であった。国内 3099 試験 LITP では、27.3%（3/11 名）の被験者に副作用が発現した。副作用は、注射部位内出血［18.2%（2/11 名）］及び筋力低下［9.1%（1/11 名）］であった［2.7.4.2.1.1.2.1 項］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析において、NT 201 群で最も発現割合が高かった副作用は口内乾燥［1.1%（3/283 名）］であり、次いで感覚鈍麻［0.7%（2/283 名）］、熱感、注射部位血腫、筋痙縮、四肢痛、頭痛、複視、咽頭炎、及び尿閉［各 0.4%（1/283 名）］であった。プラセボ群で認められた副作用は、口内乾燥、嚥下障害、注射部位血腫、注射部位疼痛、筋力低下、筋骨格硬直、味覚異常、舌下神経不全麻痺、及び錯感覚［各 0.5%（1/182 名）］であった［2.7.4.2.1.1.2.1 項］。

海外 0607 試験において、副作用の発現割合は 9.4%（18/192 名）であった。最も発現割合が高かった副作用は注射部位血腫［2.1%（4/192 名）］であり、次いで筋力低下［1.6%（3/192 名）］、注射部位疼痛、悪心、及び血腫［各 1.0%（2/192 名）］、無力症、注射部位紅斑、関節腫脹、四肢痛、嚥下障害、異常感覚、並びに感覚鈍麻［各 0.5%（1/192 名）］であった［2.7.4.2.1.1.2.1 項］。

2.5.5.2.2.1.3　重症度別の有害事象

国内 3099 試験 MP 及び LITP では、重症度が高度の有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.3.1 項］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析では、重症度が高度であった有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.1%（3/283 名）及び 2.2%（4/182 名）であった。NT 201 群では四肢痛、てんかん重積状態、及び末梢性虚血が、プラセボ群では筋骨格硬直、頭蓋内血腫、錯感覚、歯周炎、及び白癬感染の重症度が高度と判定された。これら高度の有害事象のうち、3 件［海外 SP3001 試験の NT 201 群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）に発現した末梢性虚血、海外 0410 試験の NT 201 群の 1 名（被験者識別番号：

[redacted]）に発現したてんかん重積状態、及び海外 0410 試験のプラセボ群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）に発現した頭蓋内血腫］は重篤な有害事象と判断された［2.7.4.2.1.1.3.1 項］。

海外 0607 試験では、重症度が高度であった有害事象の発現割合は、2.1%（4/192 名）であった。虫垂炎、埋込み部位感染、関節痛、下痢、及び眼痛の重症度が高度と判定された。これらの高度の有害事象のうち、2 件［1 名（被験者識別番号：[redacted]）の虫垂炎、1 名（被験者識別番号：[redacted]）の埋込み部位感染］は重篤な有害事象と判断された［2.7.4.2.1.1.3.1 項］。

2.5.5.2.2.2　反復投与

2.5.5.2.2.2.1　有害事象

国内 3099 試験の反復投与（国内 3099 試験 MP/LITP 及び OLEX 期）における反復投与全体で、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「感染症および寄生虫症」［32.4%（35/108 名）］であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」［20.4%（22/108 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎［22.2%（24/108 名）］であり、次いで挫傷［8.3%（9/108 名）］であった。投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.1.2 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における反復投与全体で、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「感染症および寄生虫症」［15.1%（69/456 名）］であり、次いで「神経系障害」［13.6%（62/456 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象はてんかん［3.7%（17/456 名）］であり、次いで筋痙直［3.5%（16/456 名）］であった。投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.1.2 項］。

海外 3053 試験における反復投与全体で、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「筋骨格系および結合組織障害」［20.0%（31/155 名）］であり、次いで「神経系障害」［19.4%（30/155 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は転倒［7.7%（12/155 名）］であり、次いで関節痛、上咽頭炎、及び下痢［各 6.5%（10/155 名）］であった。基本語別では、下痢の発現割合が反復投与 1 回目、2 回目、及び 3 回目でそれぞれ 0.6%（1/155 名）、3.3%（5/152 名）、及び 4.3%（6/140 名）とわずかに上昇したが、それ以外には投与回数の増加に伴い発現割合が大きく上昇した有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.1.2 項］。

2.5.5.2.2.2.2　副作用

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における反復投与全体で、基本語別で最も発現割合が高かった副作用は筋力低下［3.7%（4/108 名）］であり、次いで注射部位内出血及び構語障害［各 1.9%（2/108 名）］、筋肉内出血、筋骨格痛、湿疹、紅斑、皮下出血、蕁麻疹、末梢性浮腫、筋緊張低下、及び嚥下障害［各 0.9%（1/108 名）］であった。投与回数の増加に伴い発現割合が大きく上昇した有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.2.2 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における反復投与全体で、基本語別で最も発現割合が高かった副作用は筋力低下［1.5%

（7/456 名）］であり、次いで四肢痛［1.1%（5/456 名）］、口内乾燥及び注射部位疼痛［各 0.9%（4/456 名）］であり、その他の副作用は 1 名又は 2 名に認められたのみであった。投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した副作用は認められなかった［2.7.4.2.1.1.2.2 項］。

海外 3053 試験における反復投与全体で、基本語別で最も発現割合が高かった副作用は四肢痛［1.9%（3/155 名）］であり、次いで筋力低下及び嚥下障害［それぞれ 1.3%（2/155 名）］であった。その他の副作用は、すべて 1 名に認められたのみであった。投与回数の増加に伴い発現割合が大きく上昇した副作用は認められなかった［2.7.4.2.1.1.2.2 項］。

2.5.5.2.2.3　　重症度別の有害事象

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における重症度が高度の有害事象の発現割合は、2.8%（3/108 名）であった。上腕骨骨折、腸の軸捻転、及び胆石症の重症度が高度と判定された。胆石症は、重篤な有害事象と判断された。重症度が高度の有害事象の投与ごとの発現割合は、反復投与 1 回目で 0.9%（1/108 名）、2 回目で 0.0%（0/97 名）、3 回目で 2.3%（2/88 名）、及び 4 回目で 0.0%（0/58 名）であり、投与回数の増加に伴う高度な有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった［2.7.4.2.1.1.3.2 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における重症度が高度の有害事象の発現割合は、7.0%（32/456 名）であった。基本語別では、3 名に発現した血中カリウム増加を除き、2 名以上に発現した高度の有害事象は認められなかった。重症度が高度の有害事象の投与ごとの発現割合は、反復投与 1 回目で 0.9%（4/456 名）、2 回目で 3.0%（13/429 名）、3 回目で 2.6%（10/390 名）、及び 4 回目で 1.9%（5/268 名）であり、投与回数の増加に伴う高度な有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった［2.7.4.2.1.1.3.2 項］。

海外 3053 試験における重症度が高度の有害事象の発現割合は、5.8%（9/155 名）であった。重症度が高度な有害事象は、基本語別ではてんかんが 1.3%（2/155 名）に認められ、他は背部痛、虚血性脳卒中、肺炎、細菌性髄膜炎、嚥下障害、口内乾燥、胆嚢炎、及び前立腺癌がそれぞれ 0.6%（1/155 名）に認められた。重症度が高度の有害事象の投与ごとの発現割合は、反復投与 1 回目で 1.9%（3/155 名）、2 回目で 3.3%（5/152 名）、及び 3 回目で 0.7%（1/140 名）であり、投与量及び投与回数の増加に伴う高度の有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった［2.7.4.2.1.1.3.2 項］。

以上のとおり、国内 3099 試験で報告された有害事象及び副作用の発現割合、発現した事象、並びに重症度は、海外試験の結果から想定される範囲内であり、これまでに知られている NT 201 の安全性のプロファイルを変えるものではなかった。

2.5.5.2.3　　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.2.3.1　　死亡

国内 3099 試験では、死亡は認められなかった。

上肢痙縮患者を対象とした海外試験での死亡を表 2.5-28 に示し、その一覧を［表 2.7.4-53］に示す。

試験を途中で中止した 1 試験（海外 0528 試験）での 1 名を含め、合計で 9 名の死亡が認められた。試験別では、海外 SP3001 試験の OLEX 期で 4 名（NT 201 投与）、海外 0410 試験の MP で 1 名（プラセボ群）、海外 0410 試験の OLEX 期（NT 201 投与）で 3 名、中止した試験である海外 0528 試験で 1 名（プラセボ群）であった。治験薬との因果関係は、すべての死亡で「関連なし」と判断された。

海外 0607 試験及び海外 3053 試験では、死亡は認められなかった。

表 2.5-28　海外試験での死亡一覧（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender	Treatment Group, Dose (in the respective session) Botulinum Toxin Pre-Treatment Status	Event (MedDRA PT)	Relationship to Treatment
Study 0410/1 MP			
[redacted] 7[redacted], female	Placebo Treatment-Naïve	Intracranial haematoma（頭蓋内血腫）	Not related
Study 0410/2 OLEX Period			
[redacted] 7[redacted], male	NT 201 400 U Treatment-Naïve	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	Not related
[redacted] 6[redacted] male	NT 201 400 U Treatment-Naïve	Cardiac arrest（心停止）	Not related
[redacted] 7[redacted], male	NT 201 375 U Pre-treated	Death（死亡）	Not related
Study SP/3001 OLEX Period			
[redacted] 7[redacted], male	NT 201 400 U Treatment-Naïve	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	Not related
[redacted] 7[redacted], male	NT 201 400 U Treatment-Naïve	Pseudobulbar palsy（仮性球麻痺）	Not related
[redacted] 7[redacted], male	NT 201 400 U Treatment-Naïve	Cardiac death（心臓死）	Not related
[redacted] 5[redacted] male	NT 201 400 U Treatment-Naïve	Cellulitis（蜂巣炎）， Septic shock（敗血症性ショック）， Acute kidney injury（急性腎障害）	Not related
Study 0528			
[redacted] 8[redacted], male	Placebo	Myocardial infarction（心筋梗塞）	Not related

MP: main period, OLEX: open-label extension, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.7.2.2; Appendix C to 2.7.4　Table 4.7.2.2］

2.5.5.2.3.2　　その他の重篤な有害事象

国内 3099 試験 MP で発現した重篤な有害事象を表 2.5-29 に示し、その一覧を［表 2.7.4-55］に示す。

国内 3099 試験 MP では重篤な有害事象は、NT 201 群で 2/67 名（3.0%）に 2 件、プラセボ群で 1/33 名（3.0%）に 1 件発現した。重篤な有害事象は、リウマチ性多発筋痛（NT 201 400 U 群）、大腿骨骨折（NT 201 250 U 群）、及び胆石摘出（プラセボ 250 U 群）であり、いずれの事象も、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、リウマチ性多発筋痛が軽快、大腿骨骨折及び胆石摘出は回復であった［2.7.4.2.1.3.1 項］。

国内 3099 試験 LITP では、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.5-29　重篤な有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67	Placebo N=33
Subjects with serious AEs	全体	2 (3.0%)	1 (3.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	1 (3.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.1.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）で発現した重篤な有害事象を表 2.5-30 に示し、その一覧を［表 2.7.4-62］に示す。

重篤な有害事象は、反復投与全体で 6/108 名（5.6%）に 7 件発現した。投与ごとで発現した被験者数は、反復投与 1 回目で 3/108 名（2.8%）、反復投与 2 回目で 1/97 名（1.0%）、及び反復投与 3 回目で 2/88 名（2.3%）であり、反復投与 4 回目では重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、腸の軸捻転（1 名）、胆石症（1 名に 2 件）、大腿骨骨折（1 名）、検査（1 名）、リウマチ性多発筋痛（1 名）、及び手根管症候群（1 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重症度は、胆石症の 1 件及び腸の軸捻転が高度であったが、それ以外の事象は軽度又は中等度であった。転帰は、手根管症候群及びリウマチ性多発筋痛が軽快であり、他の事象はいずれも回復であった［2.7.4.2.1.3.2 項］。

表 2.5-30　重篤な有害事象［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=108	Injection session 1 N=108	Injection session 2 N=97	Injection session 3 N=88	Injection session 4 N=58
Subjects with serious AEs	全体	6 (5.6%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Volvulus	腸の軸捻転	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigation	検査	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.1.1.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析では、重篤な有害事象は NT 201 群で 12/283 名（4.2%）に 16 件、プラセボ群で 3/182 名（1.6%）に 3 件発現した。いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。NT 201 群では、末梢性虚血及びてんかんがそれぞれ 2 名に認められたが、それ以外で複数名に発現した事象はなかった。プラセボ群では、複数名に発現した事象はなかった。ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、高度と判定された事象は NT 201 群では末梢性虚血及びてんかん重積状態、プラセボ群では頭蓋内血腫であった。ほとんどの重篤な有害事象の転帰は回復又は回復し後遺症ありであった。死亡に至った有害事象は頭蓋内血腫（プラセボ群）であり、未回復の事象はてんかん及び不全対麻痺（NT 201 投与群）であった［2.7.4.2.1.3.1 項］。

海外 0607 試験では、重篤な有害事象は 12/192 名（6.3%）に 16 件発現した。いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。てんかん及び一過性脳虚血発作がそれぞれ 2 名に認められたが、それ以外で複数名に発現した事象はなかった。ほとんどの重篤な有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、高度と判定された事象は埋込み部位感染及び虫垂炎であった。転帰が未回復の重篤な有害事象は埋込み部位感染の 1 件であり、その他は、回復、軽快、又は回復し後遺症ありであった［2.7.4.2.1.3.1 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、重篤な有害事象は、反復投与全体で 57/456 名（12.5%）に 90 件発現した。重症度別では、軽度が 11/456 名（2.4%）、中等度が 24/456 名（5.3%）、及び高度が 22/456 名（4.8%）であった。全体で最も発現割合が高かった器官別大分類は「神経系障害」［18/456 名（3.9%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［12/456 名（2.6%）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった重篤な有害事象はてんかん［6/456 名（1.3%）］であり、次いで肺炎［4/456 名（0.9%）］、筋痙直［3/456 名（0.7%）］、頭痛、不全片麻痺、蜂巣炎、尿路感染、肺塞栓症、高血圧、末梢性虚血、大腿骨骨折、リハビリテーション療法、及び貧血［各 2/456 名（0.4%）］が 2 名以上に発現した事象であった。その他の重篤な有害事象は、すべて 1 名に発現した事象であった。すべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.3.2 項］。

海外 3053 試験では、重篤な有害事象は、全体で 17/155 名（11.0%）に 25 件発現した。重篤な有害事象の重症度は、5/155 名（3.2%）が軽度、5/155 名（3.2%）が中等度、及び 7/155 名（4.5%）が高度と判断された。全体で最も発現割合が高かった器官別大分類は「神経系障害」［10/155 名（6.5%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［5/155 名（3.2%）］であった。基本語別で発現割合が最も高かった重篤な有害事象は痙攣発作［4/155 名（2.6%）］であり、次いでてんかん及び肺炎［各 3/155 名（1.9%）］、脳梗塞［2/155 名（1.3%）］が 2 名以上に発現した事象であった。その他の重篤な有害事象は、すべて 1 名に発現した事象であった。すべての重篤な有害事象が治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.3.2 項］。

治験全体を中止した海外試験 2 試験（海外 0307 試験及び海外 0528 試験）では、重篤な有害事象は 5 名に 7 件発現した。いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。3 名 5 件は重症度が軽度又は中等度であり、2 名 2 件は高度であった。高度の有害事象

は、慢性閉塞性肺疾患及び心筋梗塞であった。死亡に至った重篤な有害事象は心筋梗塞（1 名 1 件）であり、その他の事象の転帰は回復であった［2.7.4.2.1.3.1 項］。

以上のとおり、国内 3099 試験では死亡は認められず、報告された重篤な有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」であった。重篤な有害事象の転帰は軽快又は回復であり、管理可能なものであった。

2.5.5.2.3.3　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、「治験中止に至った有害事象」、「特に注目すべき有害事象」、及び「過敏症反応」とした。

2.5.5.2.3.3.1　治験中止に至った有害事象

国内 3099 試験 MP では、治験中止に至った有害事象は、NT 201 群ではリウマチ性多発筋痛が 1 名に認められ、プラセボ群では前立腺特異性抗原増加が 1 名及び湿疹が 1 名に認められた。いずれの治験中止に至った有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、リウマチ性多発筋痛が軽快で、前立腺特異性抗原増加及び湿疹が未回復であった［2.7.4.2.1.4.1.1 項］。

国内 3099 試験 LITP では、治験中止に至った有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.4.1.1 項］。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、治験中止に至った有害事象は、反復投与 1 回目でリウマチ性多発筋痛が 1 名に、反復投与 2 回目で筋痙直が 1 名に、及び反復投与 3 回目で上腕骨骨折が 1 名に認められた。いずれの治験中止に至った有害事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、リウマチ性多発筋痛が軽快で、他の 2 事象は共に未回復であった［2.7.4.2.1.4.1.2 項］。

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析では、治験中止に至った有害事象は NT 201 群の 1 名で不全対麻痺（海外 0410 試験）、プラセボ群では 1 名で膀胱結石（海外 SP3001 試験）及び 1 名で頭蓋内血腫（海外 0410 試験）が認められた。いずれの治験中止に至った有害事象も、重篤な有害事象として報告された。海外 0607 試験では、治験中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.4.1.1 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、海外 SP3001 試験で 11 名、海外 0410 試験で 9 名に治験中止に至った有害事象が発現した。このうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は、注射部位疼痛（2 名）及び嚥下障害（1 名）であり、いずれも非重篤な事象であった［2.7.4.2.1.4.1.2 項］。

海外 3053 試験では、治験中止に至った有害事象は 5 名に発現し、このうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された事象は、嚥下障害、筋力低下、複視、無力症、疲労、及び口内乾燥（各 1 名）であり、いずれも非重篤な事象であった［2.7.4.2.1.4.1.2 項］。

治験全体を中止した海外試験 2 試験（海外 0307 試験及び海外 0528 試験）では、海外 0528 試験でプラセボ群の 2 名が有害事象（頚動脈狭窄及び心筋梗塞、共に重篤な有害事象として報告された）のために治験を中止した。海外 0307 試験では治験中止に至った有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.4.1.1 項］。

以上のとおり、国内 3099 試験で報告された治験中止に至った有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

2.5.5.2.3.3.2　特に注目すべき有害事象

治験薬投与後に、NT 201 の拡散によって発現した可能性が考えられる有害事象を「特に注目すべき有害事象」として評価した。「特に注目すべき有害事象」は、［表 2.7.4-4］に示す有害事象（基本語）のリストに基づいて収集した。

国内 3099 試験 MP では、最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は構語障害［2/67 名（3.0%）］であり、次いで便秘、嚥下障害、及び筋力低下［各 1/67 名（1.5%）］であった。NT 201 群とプラセボ群の間に、臨床的に重要な差は認められなかった。治験薬との因果関係は、便秘を除いていずれの事象も「関連あり」と判断された。特に注目すべき有害事象は、いずれも重篤ではなかった。重症度はいずれも軽度であった［2.7.4.2.1.4.2.1 項］。

LITP では、特に注目すべき有害事象が、2/11 名（18.2%）に発現した（眼瞼下垂及び筋力低下）。眼瞼下垂は、NT 201 の投与約 1 ヵ月後に発現し、6 日目に回復となった。筋力低下は、投与後 13 日目に発現した。重症度は中等度で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。発現から 52 日後に回復となった。いずれの事象も、治験の中止には至らなかった［2.7.4.2.1.4.2.1 項］。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は筋力低下［4/108 名（3.7%）］で、次いで構語障害［2/108 名（1.9%）］、筋緊張低下、調節障害、眼瞼下垂、便秘、嚥下障害、及び呼吸困難［各 1/108 名（0.9%）］であった。筋力低下は、反復投与 1 回目で 3 名に、反復投与 2 回目で 1 名に認められた。構語障害は、2 名とも反復投与 1 回目で認められた。治験薬との因果関係は、筋力低下（4 名）、構語障害（2 名）、筋緊張低下及び嚥下障害（各 1 名）が「関連あり」と判断され、調節障害、眼瞼下垂、便秘、及び呼吸困難（各 1 名）は「関連なし」と判断された。いずれの事象も重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった［2.7.4.2.1.4.2.2 項］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析では、NT 201 群で最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は口内乾燥［4/283 名（1.4%）］で、次いで便秘［2/283 名（0.7%）］、複視、霧視、徐脈、筋力低下、不全対麻痺、及び尿閉［各 1/283 名（0.4%）］であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、高度の事象はなかった。NT 201 群では、3 名に認められた口内乾燥が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、他の 1 名の口内乾燥は「関連なし」と判断された。複視及び尿閉は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断さ

れ、便秘（2 名）、霧視、徐脈、筋力低下、及び不全対麻痺は「関連なし」と判断された。プラセボ群での特に注目すべき有害事象は、口内乾燥、嚥下障害、筋力低下、舌下神経不全麻痺、及び尿閉がそれぞれ 1/182 名（0.5%）に発現した。重症度はいずれも軽度又は中等度で、高度の事象はなかった。口内乾燥、嚥下障害、筋力低下、及び舌下神経不全麻痺は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、尿閉は「関連なし」と判断された。海外プラセボ対照単回投与の併合解析において、NT 201 群とプラセボ群との間に臨床的に重要な差は認められなかった。NT 201 群で発現した不全対麻痺は、重篤な有害事象として報告された。転帰は未回復であった［2.7.4.2.1.4.2.1 項］。

海外 0607 試験では、特に注目すべき有害事象は、5/192 名（2.6%）に発現した。最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は筋力低下［3/192 名（1.6%）］であり、嚥下障害及び構語障害がそれぞれ 1/192 名（0.5%）に認められた。重症度が高度の特に注目すべき有害事象はなかった。筋力低下（3 名）及び嚥下障害は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、構語障害は「関連なし」と判断された。いずれの事象も、重篤ではなかった［2.7.4.2.1.4.2.1 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は筋力低下［8/456 名（1.8%）］であり、次いで便秘［7/456 名（1.5%）］、口内乾燥［5/456 名（1.1%）］であった。便秘及び口内乾燥は、単回投与でも発現割合が高かった特に注目すべき有害事象であった。その他の特に注目すべき有害事象は、嚥下障害、複視、及び不全片麻痺が各 2/456 名（0.4%）に、霧視、不全対麻痺、徐脈、尿閉、骨盤底筋力低下、及び呼吸困難が各 1/456 名（0.2%）に認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、高度と判断された特に注目すべき有害事象はなかった。呼吸困難及び不全対麻痺は重篤な有害事象として報告された［2.7.4.2.1.4.2.2 項］。

海外 3053 試験では、最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は嚥下障害［5/155 名（3.2%）］であり、次いで筋力低下［3/155 名（1.9%）］、便秘、発声障害、呼吸困難、及び徐脈［各 2/155 名（1.3%）］であり、口内乾燥、誤嚥性肺炎、複視、霧視、及び構語障害は各 1/155 名（0.6%）に認められた。嚥下障害（2/5 名）、筋力低下（2/3 名）、便秘（1/2 名）、口内乾燥（1/1 名）、徐脈（1/2 名）、及び複視（1/1 名）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。嚥下障害（1/5 名）及び口内乾燥（1/1 名）の重症度が高度と判断されたが、その他の特に注目すべき有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。1 名の筋力低下が重篤な有害事象として報告された。この事象は、重症度が中等度、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.4.2.2 項］。

以上のとおり、国内試験及び海外試験共に、投与筋以外の筋への影響による事象が低頻度で報告された。これは、ボツリヌス毒素が拡散することが影響している可能性は潜在的にあるものの、ほとんどの場合は原疾患、病歴、及び併用薬といった交絡因子の影響も考えられる。

2.5.5.2.3.3.3　過敏症反応

海外の添付文書ではボツリヌス毒素製剤（及び製剤に含まれる配合物）に対する過敏症反応が報告されている患者に対して NT 201 が禁忌となっているため、「過敏症反応」について評価した。「過敏症反応」に関連する有害事象は、MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症（狭域検索用語）に該当する有害事象を集計した。

国内 3099 試験 MP では、「過敏症反応」に関連する有害事象は、NT 201 群で 1/67 名（1.5%）及びプラセボ群で 3/33 名（9.1%）に発現した。基本語別では、NT 201 群では接触皮膚炎［1/67 名（1.5%）］、プラセボ群では湿疹［2/33 名（6.1%）］及び発疹［1/33 名（3.0%）］が発現した。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。いずれの事象も重篤ではなかった。重症度は、1 名の湿疹が中等度であったが、他の事象はいずれも軽度であり、高度な事象はなかった［2.7.4.2.1.4.3.1 項］。

国内 3099 試験 LITP では、「過敏症反応」に該当する有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.4.3.1 項］。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、「過敏症反応」に関連する有害事象は、8/108 名（7.4%）に発現した。基本語別で最も発現割合が高かった事象は湿疹［4/108 名（3.7%）］であり、次いで接触皮膚炎［2/108 名（1.9%）］、発疹及び蕁麻疹［各 1/108 名（0.9%）］であった。1 名の湿疹及び蕁麻疹は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、他の事象はいずれも「関連なし」と判断された。いずれの事象も重篤ではなかった。重症度は発疹が中等度であったが、他の事象はいずれも軽度であり、高度な事象はなかった［2.7.4.2.1.4.3.2 項］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析では、「過敏症反応」に関連する有害事象は、プラセボ群の 1/182 名（0.5%）に発現した発疹のみであった。本事象は重篤ではなく、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.4.3.1 項］。

海外 0607 試験では、「過敏症反応」に関連する有害事象は、3/192 名（1.6%）に発現した。基本語別では発疹、そう痒性皮疹、及び蕁麻疹が各 1/192 名（0.5%）に発現した。いずれの事象も重篤ではなく、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.4.3.1 項］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、「過敏症反応」に関連する有害事象は、7/456 名（1.5%）に発現した。基本語別で最も発現割合が高かった事象は発疹［3/456 名（0.7%）］であり、次いで皮膚炎［2/456 名（0.4%）］、アレルギー性皮膚炎及び湿疹［各 1/456 名（0.2%）］であった。いずれの事象も重篤ではなく、重症度は軽度であった。アレルギー性皮膚炎は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、他の事象はいずれも「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.4.3.2 項］。

海外 3053 試験では、「過敏症反応」に関連する有害事象は、3/155 名（1.9%）に発現した。基本語別では、湿疹、複合アレルギー、及び発疹が各 1/155 名（0.6%）に発現した。いずれの事象も重

篤ではなかった。重症度は、複合アレルギーが中等度、湿疹及び発疹が軽度で、高度な事象はなかった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［2.7.4.2.1.4.3.2 項］。

以上のとおり、「過敏症反応」に関連する有害事象の発現割合は低く、重篤な事象や重症度が高度な事象もなく、管理可能なものであった。

2.5.5.2.4　部分集団別の有害事象

2.5.5.2.4.1　上肢痙縮の原因疾患別の安全性

海外 0607 試験及び海外 3053 試験では、痙縮の原因が脳卒中以外の疾患の患者も対象とした。両試験での有害事象の発現割合に関する痙縮の原因疾患別（脳卒中及び脳卒中以外）の追加解析を実施した。本追加解析は NT 201 ICDB version 3.0 に基づき、有害事象の読み替えに MedDRA version 18.0 を使用しているが、本項の有害事象名は MedDRA version 20.1 に読み替えて記載した。

海外 0607 試験では、192 名中 169 名が脳卒中後の上肢痙縮を有する被験者であり、残りの 23 名が脳卒中以外（脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他）に起因する上肢痙縮を有する被験者であった。有害事象の発現割合は、脳卒中以外の被験者で 8/23 名（34.78%）、脳卒中後の被験者で 65/169 名（38.46%）であった。最も発現割合が高かった有害事象は、脳卒中後の被験者でてんかん［6/169 名（3.55%）］であった。脳卒中以外の被験者で発現した有害事象は、いずれも 1 名に認められた事象であった。副作用は、脳卒中後の被験者で 15/169 名（8.88%）、脳卒中以外の被験者で 3/23 名（13.04%）に発現した。重篤な有害事象は、脳卒中後の被験者で 9/169 名（5.33%）及び脳卒中以外の被験者で 3/23 名（13.04%）に発現した［2.7.4.5.1.6 項］。

海外 3053 試験では、155 名中 132 名が脳卒中後の痙縮を有する被験者であり、残りの 23 名が脳卒中以外（脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他）に起因する痙縮を有する被験者であった。有害事象の発現割合は、全体では脳卒中後の被験者［80/132 名（60.61%）］と比較して脳卒中以外の被験者［17/23 名（73.91%）］で高かった。最も発現割合が高かった有害事象は、脳卒中後の被験者では転倒［11/132 名（8.33%）］であり、脳卒中以外の被験者では上咽頭炎［4/23 名（17.39%）］であった。投与ごとの有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で「脳卒中後の被験者」及び「脳卒中以外の被験者」（以下、同順）でそれぞれ 46/132 名（34.85%）及び 11/23 名（47.83%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 45/130 名（34.62%）及び 10/22 名（45.45%）、並びに反復投与 3 回目でそれぞれ 30/123 名（24.39%）及び 6/17 名（35.29%）であり、いずれの投与においても、脳卒中後の被験者と比較して脳卒中以外の被験者で高かったが、基本語別では脳卒中以外の被験者で発現した有害事象は、反復投与 1 回目ではいずれも 1 名ずつ、反復投与 2 回目では上咽頭炎が 2/22 名（9.09%）でそれ以外は 1 名ずつ、反復投与 3 回目では関節痛及び上咽頭炎が 2/17 名（11.76%）でそれ以外は 1 名ずつであり、特に傾向を認めなかった。副作用の発現割合は、脳卒中後の被験者で 11/132 名（8.33%）、脳卒中以外の被験者で 6/23 名（26.09%）であったが、基本語別では、脳卒中以外の被験者で発現した副作用は、いずれも 1 名ずつの発現で特に傾向を認めなかった。脳

卒中後の被験者で最も多く発現した副作用は四肢痛［3/132 名（2.27%）］であった。重篤な有害事象の発現割合は、脳卒中後の被験者で 16/132 名（12.12%）及び脳卒中以外の被験者で 1/23 名（4.35%）であった［2.7.4.5.1.6 項］。

以上のとおり、上肢痙縮の原因疾患別の解析の結果、有害事象（基本語）の発現に原因疾患別による特別な傾向は認められなかったことから、NT 201 の安全性に対する上肢痙縮の原因疾患の影響はないと考えられる。

2.5.5.2.4.2　その他の部分集団別の安全性

2.5.5.2.4.2.1　性別

NT 201 を投与された被験者における有害事象の発現割合を、性別で検討した。

国内 3099 試験の反復投与（国内 3099 試験 MP/LITP 及び OLEX 期）では、有害事象及び副作用の発現割合は女性でやや高く、重篤な有害事象の発現割合は男性で高かった。上肢痙縮患者を対象とした海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、有害事象の発現割合は女性でやや高く、副作用の発現割合は男性と女性で同程度であり、重篤な有害事象の発現割合は男性で高かった。海外 0607 試験では、有害事象の発現割合は男性と女性で同程度であり、副作用の発現割合は女性でやや高く、重篤な有害事象の発現割合は男性で高かった。海外 3053 試験では、有害事象及び副作用の発現割合は女性で高く、重篤な有害事象の発現割合は男性と女性で同程度であった［2.7.4.5.1.1 項］。

全体として、有害事象及び副作用の発現割合に性別の影響は大きなものではなく、重篤な有害事象は男性でやや高いものの、発現割合が低く、性別の影響は臨床的に大きなものではないと考える。

2.5.5.2.4.2.2　年齢

NT 201 を投与された被験者における有害事象の発現割合を、年齢区分別（「18 歳以上 50 歳以下」、「51 歳以上 65 歳以下」、及び「66 歳以上」）で検討した。

国内 3099 試験の反復投与（国内 3099 試験 MP/LITP 及び OLEX 期）では、有害事象の発現割合は年齢区分別で大きな差はなく、副作用の発現割合は「51 歳以上 65 歳以下」で最も高く、重篤な有害事象の発現割合は「18 歳以上 50 歳以下」で最も高かった。上肢痙縮患者を対象とした海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は「66 歳以上」で最も高く、副作用の発現割合は年齢区分別で大きな差はなかった。海外 0607 試験では、有害事象の発現割合は「51 歳以上 65 歳以下」及び「66 歳以上」で高く、副作用の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」で最も高く、重篤な有害事象の発現割合は「66 歳以上」で最も高かった。海外 3053 試験では、有害事象及び副作用の発現割合は「51 歳以上 65 歳以下」で最も高く、重篤な有害事象の発現割合は、「66 歳以上」で最も高かった［2.7.4.5.1.2 項］。

全体として、有害事象及び副作用の発現割合に年齢別の影響は大きなものではなく、重篤な有害事象は海外試験では高齢者で発現割合が高かったが、国内 3099 試験では異なっており、年齢別の影響は臨床的に大きなものではないと考える。

2.5.5.2.4.2.3　治験開始前のボツリヌス毒素製剤での治療歴

NT 201 を投与された被験者における有害事象の発現割合を、治験開始前のボツリヌス毒素製剤での治療歴の有無別で検討した。本解析は、国内試験及び海外試験共に単回投与のみで行った。

国内 3099 試験 MP では、治療歴の有無別での有害事象の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 9/22 名（40.9%）及びプラセボ群で 4/9 名（44.4%）であり、「治療歴あり」の被験者では NT 201 群で 23/45 名（51.1%）及びプラセボ群で 8/24 名（33.3%）であった。副作用の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 2/22（9.1%）及びプラセボ群で 0/9 名（0.0%）であり、「治療歴あり」の被験者では NT 201 群で 3/45 名（6.7%）及びプラセボ群で 0/24 名（0.0%）であった［2.7.4.5.1.4.1 項］。

重篤な有害事象は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 1/22 名（4.5%）及びプラセボ群で 1/9 名（11.1%）に発現した。「治療歴あり」の被験者では NT 201 群で 1/45 名（2.2%）に発現し、プラセボ群の 24 名では発現しなかった［2.7.4.5.1.4.1 項］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析では、治療歴の有無別での有害事象の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 72/268 名（26.9%）及びプラセボ群で 35/172 名（20.3%）であり、「治療歴あり」の被験者では NT 201 群で 0/15 名（0.0%）及びプラセボ群で 4/10 名（40.0%）であった。副作用の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 10/268 名（3.7%）及びプラセボ群で 4/172 名（2.3%）であり、「治療歴あり」の被験者では、NT 201 群で 0/15 名（0.0%）及びプラセボ群で 1/10 名（10.0%）であった［2.7.4.5.1.4.1 項］。

重篤な有害事象はボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 12/268 名（4.5%）及びプラセボ群で 3/172 名（1.7%）に発現し、「治療歴あり」の被験者では発現しなかった［2.7.4.5.1.4.1 項］。

海外 0607 試験では、有害事象の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」の被験者で 34/105 名（32.4%）及び「治療歴なし」の被験者で 39/87 名（44.8%）であり、副作用の発現割合は、「治療歴あり」の被験者で 8/105 名（7.6%）及び「治療歴なし」の被験者で 10/87 名（11.5%）であった。重篤な有害事象の発現割合は、「治療歴あり」の被験者で 5/105 名（4.8%）及び「治療歴なし」の被験者で 7/87 名（8.0%）であった［2.7.4.5.1.4.1 項］。

国内 3099 試験及び海外 0607 試験ではボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」の被験者が多く、海外プラセボ対象対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）ではほとんどの被験者が「治療歴なし」であり、試験間でボツリヌス毒素製剤の治療歴の有無別の被験者数

にばらつきはあるが、全体として有害事象、副作用、及び重篤な有害事象の発現割合にボツリヌス毒素製剤による治療歴別で一定の傾向は認められなかったことから、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無の影響は臨床的に大きなものではないと考える。

2.5.5.2.4.2.4　　ベースライン時の痙縮の重症度

NT 201 を投与された被験者における有害事象の発現割合を、ベースライン時の痙縮の重症度別（「軽度」、「中等度」、及び「高度」）で検討した。

国内 3099 試験の反復投与（国内 3099 試験 MP/LITP 及び OLEX 期）では、ベースライン時の痙縮の重症度は「中等度」の被験者がほとんど（97 名）で、「軽度」であった被験者は少なく（11 名）、「高度」であった被験者はいなかった。有害事象、副作用、及び重篤な有害事象の発現割合は「軽度」の被験者で高かった。海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、痙縮の重症度が「軽度」、「中等度」、及び「高度」であった被験者数はそれぞれ 120 名、300 名、及び 36 名であった。有害事象、副作用、及び重篤な有害事象の発現割合は、いずれも「高度」であった被験者で高かった。海外 0607 試験では、痙縮の重症度が「軽度」、「中等度」、及び「高度」であった被験者数はそれぞれ 62 名、113 名、及び 17 名であった。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は「高度」であった被験者で高く、副作用の発現割合は「中等度」であった被験者で高かった。海外 3053 試験では、痙縮の重症度が「軽度」、「中等度」、及び「高度」であった被験者数はそれぞれ 17 名、110 名、及び 28 名であった。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は「高度」であった被験者で高く、副作用は「中等度」であった被験者で高かった［2.7.4.5.1.5 項］。

全体として、ベースライン時の痙縮の重症度別での被験者数の分布は試験間で異なっており、多くの被験者が「中等度」であったことから、明確な影響をみることは困難であった。

2.5.5.2.4.2.5　　肩筋肉への投与の有無別患

上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外 3053 試験では、治験担当医師が必要と判断した場合、非盲検での肩筋肉への投与を可能とした。海外 3053 試験の追加解析として、肩筋肉に投与を受けた被験者と受けなかった被験者での有害事象の発現に関する部分集団解析を実施した。

反復投与 1 回目（NT 201 を 400 U 投与）では 155 名中 52 名、反復投与 2 回目（NT 201 を 600 U 投与）では 152 名中 69 名、及び反復投与 3 回目（NT 201 を 600～800 U 投与）では 140 名中 84 名の被験者が肩筋肉への投与を受けた。

有害事象は、反復投与 1 回目で「肩筋肉への投与あり」及び「肩筋肉への投与なし」（以下、同順）でそれぞれ 21/52 名（40.38%）及び 36/103 名（34.95%）並びに反復投与 2 回目でそれぞれ 28/69 名（40.58%）及び 27/83 名（32.53%）に発現し、「肩筋肉への投与なし」の被験者と比較して「肩筋肉への投与あり」の被験者で発現割合が高かった。反復投与 3 回目ではそれぞれ 22/84 名（26.19%）及び 14/56 名（25.00%）に発現し、発現割合は同程度であった。副作用は、反復投与 1 回目で「肩筋肉への投与あり」及び「肩筋肉への投与なし」（以下、同順）でそれぞれ 2/52 名（3.85%）及び 5/103 名（4.85%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 2/69 名（2.90%）及び 6/83 名（7.23%）、反復投与 3

回目で 4/84 名（4.76%）及び 0/56 名（0.00%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で「肩筋肉への投与あり」及び「肩筋肉への投与なし」（以下、同順）でそれぞれ 0/52 名（0.00%）及び 4/103 名（3.88%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 8/69 名（11.59%）及び 3/83 名（3.61%）、並びに反復投与 3 回目でそれぞれ 1/84 名（1.19%）及び 2/56 名（3.57%）であった［2.7.4.5.1.7 項］。

全体として、有害事象の発現割合は「肩筋肉への投与あり」でやや高いものの、副作用及び重篤な有害事象の発現割合に肩筋肉への投与の影響は大きなものではないと考える。

2.5.5.3　安全性のその他の評価項目

2.5.5.3.1　臨床検査値

臨床検査値の評価では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時で基準値内から基準値外に変動した被験者の割合、及び平均値の変動について評価した。

2.5.5.3.1.1　血液学的検査

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、赤血球数、ヘマトクリット、及びヘモグロビンで 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、ヘモグロビン、白血球数、リンパ球、好中球、単球、及び網状赤血球比で 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。海外 3053 試験では、5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動があった項目はなく、平均値の大きな変動も認められなかった［2.7.4.3.1.2 項］。

2.5.5.3.1.2　血液生化学検査

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、総コレステロール、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、及びカリウムで 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、カルシウム、総コレステロール、クレアチニン、グルコース、HDL コレステロール、LDL コレステロール、カリウム、及びナトリウムで 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。海外 3053 試験では、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、及びグルコースで 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった［2.7.4.3.2.2 項］。

米国での審査中に、FDA からの要望によりグルコースとアルカリ性ホスファターゼの追加解析を実施したため、本承認申請でも追加解析した。その結果、いずれの臨床検査項目でも NT 201 投与による新たなリスクは検出されなかった［2.7.4.3.2.1 項、2.7.4.3.2.2 項］。

2.5.5.3.1.3　　血液凝固検査

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における NT 201 群では、プロトロンビン時間国際標準比で基準値内から基準値外への変動が認められた被験者は 5%以内であり、平均値の大きな変動は認められなかった。海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、プロトロンビン時間国際標準比で 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。海外 3053 試験での投与ごとのベースラインにおけるプロトロンビン時間国際標準比の平均値に大きな変動は認められなかった［2.7.4.3.3.2 項］。

2.5.5.3.2　　バイタルサイン

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、呼吸数で 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められた項目はなく、平均値の大きな変動は認められなかった。海外 3053 試験では、呼吸数で 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった［2.7.4.4.1.2 項］。

2.5.5.3.3　　安全性評価に関連する他の観察項目

心電図は、スクリーニング時の検査以外評価していない。

妊娠に関しては 2.5.5.4.2 項に、抗ボツリヌス毒素中和抗体については 2.5.5.4.4 項に記載した。

2.5.5.4　　その他の安全性における論点

2.5.5.4.1　　薬物相互作用

上肢痙縮の治療は長期間に及ぶために、NT 201 の投与に加えて多種類の薬剤が併用投与される可能性が考えられる。

理論的には、ボツリヌス毒素の有効性は、アミノグリコシド系抗生物質又は他の神経筋伝達を阻害する薬剤（ツボクラリンタイプの筋弛緩薬など）により増強される可能性がある[76)、77)、78)]。このため、これらの薬剤と NT 201 との併用は、NT 201 の臨床試験では禁止とした。

国内 3099 試験 MP、及び海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001MP 試験及び海外 0410 試験 MP）の併合解析で、併用薬剤の分類別に有害事象の発現割合を比較した結果、薬物相互作用に関するリスクは示されなかった［2.7.4.5.3 項］。

2.5.5.4.2　　妊娠及び授乳時の使用

NT 201 の妊娠中の被験者への投与経験は限られている。

NT 201 の臨床試験で、21 名で妊娠が報告されている。

痙性斜頸を対象とした海外 0408/2 試験で妊娠した 1 名は健康な子供を出産した。

眉間の表情皺を有する被験者を対象とした海外試験では、15 名で妊娠が報告された。このうち、3 名は妊娠中絶（自然流産、稽留流産、枯死卵　各 1 名）し、重篤な有害事象として報告された。他の 3 名は妊娠中絶（自然流産、稽留流産、人工中絶　各 1 名）したが、重篤な有害事象としては報告されなかった。7 名は健康な子供を出産した。海外 0609 試験での 2 名は、試験の最終評価が終了し、データが固定された後に報告され、共に健康な子供を出産した。

顔面上部の皺を有する被験者を対象とした海外 3076 試験では 1 名で妊娠が報告され、妊娠 36 週に健康な女児を出産した。海外 3100 試験では、2 名で妊娠が報告され、1 名は治験を中止したが、2 名とも健康な女児を出産した。

下肢痙縮を対象とした海外 SP3002 試験では、1 名で妊娠が報告され、合併症、先天異常、及び他の異常もなく健康な子供を出産した。

上肢及び下肢痙縮を対象とした海外 3053 試験では、1 名で妊娠が報告された。人工妊娠中絶が予定どおり実施され、合併症もなかった。

海外試験での妊娠に関する叙述を［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示す。

NT 201 が乳汁中に排出されるかどうかは不明であり、妊娠中及び授乳期間中には NT 201 は使用すべきでない。

2.5.5.4.3　　局所又は全身への拡散

NT 201 の拡散能は 2 つの薬力学的試験で検討した（海外 0709 試験及び海外 0113 試験）。海外 0709 試験では、NT 201 の拡散の範囲がボトックス®と同等であることが確認された。海外 0113 試験では、健康成人に NT 201 の 32 U を EDB 筋に投与した場合、近傍の筋肉への拡散は認められなかった [79)]。したがって、上肢痙縮患者への NT 201 の投与により、投与部位以外の筋肉で麻痺作用が引き起こされるとは考えにくい。

NT 201 の拡散性については、特に注目すべき有害事象の発現状況で検討した［2.5.5.2.3.3.2 項］。NT 201 を反復投与することで、特に注目する有害事象の発現率が増えることはなく、400 U までの投与量で 6 回まで反復投与した場合でも同様であった。

2.5.5.4.4　　免疫原性及び投与過誤のリスク

タンパク質を生体内に投与した場合に、体内で抗体が発現する可能性がある。A 型ボツリヌス毒素製剤の反復投与で、A 型ボツリヌス毒素に対する中和抗体の発現が認められており、A 型ボツリヌス毒素製剤の効果減弱又は消失を引き起こす可能性がある。

抗体発現の解析では、治験登録前に A 型ボツリヌス毒素製剤の治療歴がある場合は、その投与目的及び投与期間に関係なく「投与歴あり」として扱った。

抗体発現の検討は国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 3053 試験で実施した。

抗体の測定は、まずすべての検体に対し蛍光免疫測定法（Fluorescence Immunoassay：FIA）を実施し、FIA で陽性反応を示したサンプルに関してのみ、片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA）で中和抗体を測定した。

国内 3099 試験で、FIA 又は HDA で「陽性」を示した被験者の一覧を［表 2.7.4-87］に、海外試験で治験のベースライン時に HDA が「陰性」又は「ボーダーライン」、若しくはベースラインの HDA が欠測で NT 201 投与後の HAD が「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者を、［表 2.7.4.7-15］（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）及び［表 2.7.4.7-16］（海外 3053 試験）に示した。

国内 3099 試験では、治験のベースライン時の FIA で「陽性」であった被験者は 5 名で、このうち 3 名が HDA で「陽性」であった。いずれも、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」の被験者であった。試験のベースライン時の FIA で「陰性」で、NT 201 投与後に FIA 及び HDA で「陽性」となった被験者はいなかった［2.7.4.3.4 項］。

上肢痙縮を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験）では、NT 201 を投与された被験者のうち 8 名が NT 201 投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」を示した。8 名はすべて海外 SP3001 試験の被験者であり、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」が 1 名、「治療歴なし」が 7 名であった。最終の測定時点での HDA が「陽性」であった被験者は 2 名であった［表 2.7.4.7-15］。

海外 3053 試験では、治験期間中に 8 名が NT 201 投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」を示した。いずれもボツリヌス毒素による「治療歴あり」の被験者であった。最終の測定時点での HDA が「陽性」であった被験者は 2 名であった［表 2.7.4.7-16］。

抗体発現の結果の詳細は［2.7.4.3.4 項］に示し、海外試験で抗体発現を示した被験者の叙述は［5.3.5.3-2 Appendix H to 2.7.4］に示す。

国内 3099 試験では NT 201 投与前に抗ボツリヌス毒素抗体が「陰性」で、NT 201 投与後に「陽性」となった被験者はおらず、HDA で「陽性」であった被験者はいずれもベースライン時の検査で「陽性」であった。このため、抗ボツリヌス毒素抗体の発現と安全性の関係は評価しなかった。海外 SP3001 試験ではベースライン時に抗ボツリヌス毒素抗体が「陰性」又は「ボーダーライン」で、NT 201 投与後に抗ボツリヌス毒素抗体「陽性」又は「ボーダーライン」を示した 8 名のうち、2 名に有害事象が発現した。有害事象の重症度は、貧血は高度、ウイルス性気道感染は軽度及び中等度と判断された。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰は回復であった。海外 3053 試験では、ワーストケースアプローチに基づき、ベースライン時に HDA が「陰性」又は「ボーダーライン」、若しくはベースライン時の HDA が欠測であった被験者のうち、最終来院時点で 8 名が HDA で抗ボツリヌス毒素抗体「陽性」又は「ボーダーライン」を示し、この 8 名のうち 6 名に有害事象が発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、四肢痛以外はすべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。いずれも有害事象の転帰は回復であった［2.7.4.5.1.8 項］。

海外 0410 試験では、NT 201 の高用量（最大 400 U）を 6 回投与されたが、中和抗体の発現を認めた被験者はいなかった。

2.5.5.4.5　過量投与

A 型ボツリヌス毒素の高用量の投与は、投与部位と離れた場所で強力な神経筋麻痺を引き起こす可能性がある。過量投与の症状は投与直後には明確ではなく、脱力感、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、言語障害、呼吸筋の麻痺、嚥下困難等の症状が現れ、誤嚥性肺炎を引き起こす可能性がある。現在までに、臨床試験での NT 201 の過量投与は経験されていない。しかしながら、他のボツリヌス毒素製剤では過量投与の症例が報告されている［2.7.4.5.5 項］。

2.5.5.4.6　薬物乱用

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

2.5.5.4.7　離脱症状及び反跳現象

一度投与した NT 201 を体内から取り除くことは不可能なため、NT 201 治療での離脱症状を考慮することは不要である。臨床試験では反跳現象に関する結果は収集されていない。

2.5.5.4.8　自動車運転及び機械操作に対する影響

NT 201 は自動車の運転及び機械操作の能力に対し、局所の筋力低下、視力障害等の発現による影響により、一時的に自動車の運転又は機械操作の能力を損なう可能性がある。

NT 201 の投与により、無力症、筋力低下、めまい、視力障害、又は両目の眼瞼下垂が生じ、自動車運転又は機械操作で危険が生じる可能性がある。これらの事象のうち、めまいは痙性斜頸に対する治験、視力障害及び両目の眼瞼下垂は眼瞼痙攣に対する治験では認められているが、上肢痙縮に対する治験では発現割合がいずれも 2%未満である。したがって、上肢痙縮患者では無力症及び筋力低下を発現する可能性があるため、自動車運転及び機械操作に従事する際には患者に注意喚起する必要がある。

2.5.5.5　市販後の使用経験

NT 201 は、2005 年 7 月にドイツで市販されて以降、2 百万人を超える患者に投与されてきた。最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）を、［5.3.6　PSUR］に添付した。

2.5.5.6　　安全性の結論

上肢痙縮患者への NT 201 の投与は忍容性が良好であり、本邦及び海外での安全性プロファイルに大きな違いはなかった。また、国内 3099 試験の 1 年間の反復投与でも新たな安全性の懸念事項は認められなかった。

国内 3099 試験では死亡例を認めず、報告された重篤な有害事象と治験薬との因果関係はすべて「関連なし」であった。

国内試験及び海外試験共に、投与筋以外の筋への影響による事象が低頻度で報告されており、ボツリヌス毒素が拡散することが影響している可能性は潜在的にあるものの、原疾患、既往歴、及び併用薬といった交絡因子の影響も考えられた。

NT 201 の投与間隔については、海外試験より 12～20 週で良好な忍容性が確認されている。国内 3099 試験では反復投与時に 10～14 週の投与間隔で投与し、10 週の投与間隔で実施した被験者と被験者全体を比較してリスクの高まりは確認されなかった。

上肢痙縮の原因疾患、性別、年齢、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無、痙縮の重症度、及び肩筋肉への投与の有無が、有害事象の発現割合に及ぼす影響は認められなかった。

以上より、NT 201 は日本人の上肢痙縮患者に対しても忍容性があり、長期投与による安全性の懸念事項を認めなかった。さらに、投与間隔の点においては、国内外の臨床試験で 10～20 週の投与間隔で実施したそれぞれの患者集団で安全性の懸念事項の発生を認めず、既承認のボツリヌス毒素製剤であるボトックス®よりも患者の状況に応じた投与間隔の設定が可能であると考える。

2.5.6　　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　　治療の背景

2.5.6.1.1　　疾患又は症状

痙縮は、腱反射亢進を伴った筋緊張の速度依存的な増加を特徴とした上位運動ニューロン症候群の一症候であり、主な症状としては、運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、及び知覚障害などがあげられる。痙縮が高度になると、クローヌスや折り畳みナイフ現象を示す。上肢痙縮としては、肘の屈曲や手関節の屈曲などの姿勢パターンを伴う臨床的な運動機能障害が認められる。

2.5.6.1.2　　現行の治療

痙縮の治療法としては、理学療法や作業療法、装具療法、物理療法、電気刺激療法、脳神経外科的治療、整形外科的治療の他に、経口抗痙縮薬による治療、バクロフェン髄腔内投与、ブロック療法などがある。中でもボツリヌス毒素製剤による治療法は、本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」[21)] で、痙縮に対するリハビリテーションとして、推奨グレードはグレード A とされている。

本邦では、OnabotulinumtoxinA を有効成分としたボトックス®が 1996 年 10 月に眼瞼痙攣に対して承認され、その後、成人の上肢及び下肢痙縮に対しても国内臨床試験が行われ、2010 年に上肢・

下肢痙縮への適応拡大がなされた。ボトックス®は効果が減弱した際に再投与は可能であるが、12週間未満の再投与は避けることとなっている。このように、ボトックス®は投与間隔が制限されているため、個々の患者の状態に合わせ投与間隔の調整が可能なA型ボツリヌス毒素製剤が医療現場から求められている。

NT 201は、ボトックス®と同じA型ボツリヌス毒素を主成分とする製剤である。ボトックス®は、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含む900 kDaの高分子複合体として製剤化されているのに対し、NT 201はこの複合タンパク質を含まない純粋な神経毒素のみである。NT 201はこれまでに上肢痙縮、痙性斜頸、流涎症、眼瞼痙攣、及び顔面上部の皺（眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び額の水平皺）に対する効能・効果で、米国や欧州をはじめとする世界73ヵ国以上（2020年1月31日時点）で承認されている。本承認申請で評価資料とした国内3099試験で、日本人の上肢痙縮患者を対象に、400 Uでの有効性及び安全性が確認され、投与間隔も10～14週間という個々の被験者の状態により変更可能な結果が得られた場合、日本人患者に対する臨床現場でのニーズに応えるオプションを提供できることになる。

2.5.6.2　ベネフィット

本承認申請は、宿主由来の複合タンパク質を含まないA型ボツリヌス毒素製剤であるNT 201を上肢痙縮患者に使用することを目的としたものである。NT 201の上肢痙縮患者における有効性及び安全性を評価するため、日本人を対象に本邦で実施した国内3099試験を評価資料とし、海外で実施した上肢痙縮患者を対象とした臨床試験を参考資料として評価した結果、以下のベネフィットが確認できた。

（1）NT 201は、筋緊張亢進を来している肘及び前腕を含む幅広い筋に対して、合計で最大400 Uを局所注射することにより、上肢痙縮に対する優れた痙縮改善効果を期待できる。

痙縮の重症度を評価する尺度であるMAS/ASを用いて、上肢痙縮の原因筋（手関節屈筋、肘関節屈筋、手指屈筋、母指屈筋、及び前腕回内筋）に対応する臨床パターンごとにNT 201の有効性を評価した。

国内3099試験では、NT 201 400 Uを投与したときの各原因筋におけるMASスコアを評価したところ、MASスコアのベースラインからMP 4週時までの変化量は、ほとんどの臨床パターンにおいてプラセボ群と比較してNT 201群で統計学的に有意に大きかった（手関節屈曲：$p = 0.0011$、肘屈曲：$p = 0.0042$、握りこぶし状変形：$p = 0.0129$、及び前腕回内：$p = 0.0082$）。また、治験期間を通して、いずれの臨床パターンでもすべての評価時点でMASスコアはベースラインから低下（改善）し、効果の持続が認められた。

海外SP3001試験では、NT 201 400 Uを投与したときのASスコアのベースラインからMP 4週時までの変化量は、いずれの臨床パターンでもプラセボ群と比較してNT 201群で統計学的に有意に大きかった（手関節屈曲：$p < 0.001$、肘屈曲：$p < 0.001$、握りこぶし状変形：$p < 0.001$、掌中の母指屈曲：$p = 0.013$及び前腕回内：$p < 0.001$）。また、治験期間を通

して、いずれの臨床パターンでもすべての評価時点で AS スコアはベースラインから低下（改善）し、効果の持続が認められた。

海外 0410 試験では、NT 201 400 U を投与したときの MP 4 週時の AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合は、ほとんどの臨床パターンにおいてプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に大きかった（手関節屈曲：$p<0.001$、肘屈曲：$p=0.009$、握りこぶし状変形：$p=0.001$、及び掌中の母指屈曲：$p=0.004$）。また、治験期間を通して、いずれの臨床パターンでもすべての評価時点で AS スコアはベースラインから低下（改善）し、効果の持続が認められた［2.7.3.3.2.1 項］。

（2）NT 201 は、患者の状態に応じて投与間隔をフレキシブルに調整することにより、痙縮改善効果を期待できる。

国内 3099 試験の OLEX サイクル 1 及び 2 で共に投与間隔が 10 週間（67～73 日間）で NT 201 400 U を投与した被験者での手関節屈曲 MAS スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 2 の 4 週後で−1.29 ± 0.70（n=55）、OLEX サイクル 3 の 4 週後で−1.35 ± 0.62（n=55）、OLEX 期の被験者全体では OLEX サイクル 2 の 4 週後で−1.49 ± 0.74（n=89）、OLEX サイクル 3 の 4 週後で−1.50 ± 0.69（n=82）であり、同程度であった。また、その他の臨床パターンでも同様の傾向であった［2.7.3.3.3.5 項］。安全性の面でも、10 週間隔で投与した被験者と被験者全体での有害事象及び副作用の発現割合を比較すると、10 週間隔の投与で発現割合が高くなる事象はなかった［2.7.4.5.1.9 項］。

国内 3099 試験の有効性の持続に関し、手関節屈曲の MAS スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合は MP の 12 週時点で 50%であり、効果持続期間の中央値は 12 週間であった［表 2.7.3-24］。国内 3099 試験では、MP 終了時（投与 12 週後）に 4 名の被験者が効果の持続を理由に中止した。また、OLEX 期では 9 名の被験者が効果の持続を理由に中止し、うち 8 名は 14 週時点での中止であった。したがって、国内試験でも 14 週以上効果が持続する被験者の存在が示唆された［2.7.6.4.2 項］。海外 0410 試験では、各臨床パターンの AS スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合は MP の 20 週時点で 28.6%～42.3%であり、手関節屈曲では 20 週時点でもプラセボ群（19.2%）に対して NT 201 群（39.7%）で統計学的に有意に高かった（$p=0.007$）［表 2.7.3-27］。また、OLEX 期全体での効果持続期間（被験者判断）の平均値は 112 日（16 週間）であり［2.7.3.5.1 項］、忍容性も良好であった［2.7.6.7.3 項］。

以上、国内 3099 試験では、NT 201 を 10～14 週間隔で投与したときの痙縮改善効果が認められ、忍容性も良好であった。また、投与間隔を 12～20 週で実施した海外 0410 試験では、NT 201 投与により AS スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合は 20 週時点で 28.6%～42.3%であり、効果の持続期間は平均で 16 週であった。

（3）NT 201 は、中和抗体発現による効果減弱が発生しにくいことが期待される。

国内 3099 試験では、NT 201 投与後に新たに中和抗体の発現が認められた被験者はおらず、治験薬投与前及び治験期間中に中和抗体が認められた被験者に効果の減弱は認められなかった。海外 SP3001 試験では、1 名で中和抗体価が閾値超へ上昇したものの、効果の減弱は認められなかった。海外 0410 試験では、中和抗体が発現した被験者はいなかった。

他ボツリヌス毒素製剤では、中和抗体の発現による二次的な効果減弱が認められている。痙性斜頸患者に対するボトックス®／Dysport®での治療反応性がなくなった患者を NT 201 治療に切り替えたところ、治療反応性が良好なまま中和抗体価が低下したとの報告がある[43)]。また、様々な適応に対するボツリヌス毒素製剤治療中に、Dysport®を投与された 324 名のうち 6%、ボトックス®を投与された 68 名のうち 7%に中和抗体の発現が認められたが、NT 201 を投与された 46 名では中和抗体の発現が認められなかった[44)]。

以上、NT 201 を投与された被験者に中和抗体の発現による耐性は認められず、NT 201 の反復投与においても耐性はなく効果は持続すると考えられた［2.7.3.5.2 項］。

(4) 痙縮改善作用により、機能障害の改善がみられており、手の衛生状態及び上肢の位置異常の改善、自分で服の着替えができるようになるなど、日常生活動作が向上する。

DAS を用いて NT 201 の効果を評価したところ、国内 3099 試験で主要な DAS 評価項目のベースラインから MP 4 週時までの変化量は、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（p＝0.0067）。DAS の各評価項目では、手の衛生状態、着衣動作、及び肢位で、DAS スコアのベースラインから MP 4 週時までの変化量は、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p = 0.0189、p＝0.0464、及び p＝0.0116）。また、治験期間を通して、ほとんどの評価項目及び評価時点で DAS スコアはベースラインから低下（改善）し、効果の持続が認められた［2.7.3.3.2.2 項］。

(5) NT 201 の有効性及び薬力学は、本邦で販売されている他ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®）との同等性が認められる。

NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®又は Vistabel®）を比較した海外第 II 相試験［海外 9801 試験（痙性斜頸）］では、有効性の主要評価項目で NT 201 と他ボツリヌス毒素製剤の間に統計学的有意差はみられなかった［2.7.3.2.3.1 項］。また、海外第 III 相試験［海外 0013 試験（痙性斜頸）、海外 0003 試験（眼瞼痙攣）、及び海外 GL3002 試験（眉間の表情皺）］では、有効性の主要評価項目で他ボツリヌス毒素製剤に対する NT 201 の非劣性が確認された［2.7.3.2.3.2 項、2.7.3.2.3.3 項、2.7.3.2.3.4 項］。

国内 3099 試験の結果を、ボトックス®の国内 509 試験の文献情報[62)]と比較した結果、両試験の主要評価項目である「手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC（平均値 ± 標準偏差）」は、NT 201 250 U 群で−11.27 ± 7.74 とボトックス® 240 U 群の−10.397 ± 8.9313 と同程度であり、いずれの投与群も対応するプ

ラセボ群との間に統計学的に有意差がみられた（NT 201 250 U 群：p = 0.0031、ボトックス® 240 U 群：p < 0.001）［表 2.7.3-7］［2.7.3.3.2.4 項］。

日本人上肢痙縮患者における NT 201 の有効性は、本邦の治験実施医療機関で実施した第 III 相試験（国内 3099 試験）1 試験の結果に基づいている。そのため、海外で実施した単回投与試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）、並びに反復投与試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）、及び海外 3053 試験］のデータとの比較も行った。これら海外試験のデータは、おおむね国内 3099 試験で得られた結果と同様であり、国内 3099 試験の結果を支持するものであった。

上肢痙縮は、慢性的なものであり、長期にわたる薬剤投与が求められる。そのため、国内 3099 試験では NT 201 を最大で 4 回投与し、その観察期間を含め 1 年間の治療期間とした。なお、海外 0410 試験では NT 201 を最大 6 回まで繰り返し投与した実績がある。

2.5.6.3　リスク

（1）投与筋以外の筋への影響

ボツリヌス毒素は局所で作用することが知られているが、局所から拡散することで問題となる有害事象を特に注目すべき有害事象と規定し、その発現状況や重篤度などを評価した。

国内 3099 試験の結果、MP の NT 201 群では 3/67 名（4.5%）に発現し、その内訳は構語障害（2 名）、便秘、嚥下障害、及び筋力低下（各 1 名）で、LITP では 2/11 名（18.2%）に発現し、その内訳は眼瞼下垂及び筋力低下（各 1 名）で、反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では 9/108 名（8.3%）に発現し、その内訳は筋力低下（4 名）、構語障害（2 名）、筋緊張低下、調節障害、眼瞼下垂、便秘、嚥下障害、及び呼吸困難（各 1 名）であった。これらの事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、管理可能なものであった。これらの事象の発現にボツリヌス毒素が拡散することが影響している可能性は潜在的にあるものの、ほとんどの場合は原疾患、既往歴、及び併用薬といった交絡因子の影響が大きいと考えられる。

（2）過敏症反応

「過敏症反応」は、ボツリヌス毒素製剤で報告されている事象であり、ボツリヌス毒素製剤（及び製剤に含まれる配合物）に対する過敏症が報告されている患者には、海外の添付文書では NT 201 は禁忌となっており、NT 201 の欧州の医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）でも特定されたリスクのひとつとして取り上げている。

国内 3099 試験の LITP では「過敏症反応」に該当する有害事象は発現せず、MP の NT 201 群では 1/67 名（1.5%）に発現し、その内訳は接触皮膚炎（1 名）で、反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では 8/108 名（7.4%）に発現し、その内訳は湿疹（4 名）、接触皮膚炎（2 名）、発疹及び蕁麻疹（各 1 名）であった。これらの事象の重症度は、いずれも軽度又は中

等度であり、管理可能なものであった。

日本人上肢痙縮患者における NT 201 の安全性は、国内 3099 試験 1 試験の結果に基づいており、治験期間は最大で 1 年であった。本治験では 108 名が NT 201 の投与を受けたが、そのうち、NT 201 の投与及び観察を 1 年間行った被験者（すなわち、NT 201 を 4 回投与された被験者）は、58 名であり、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（1995 年 5 月 24 日、薬審第 592 号）で推奨されている 100 名よりも少なかった。そのため、本承認申請では海外で実施した反復投与試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）、及び海外 3053 試験］のデータも示した。国内 3099 試験で得られた安全性の結果は、これら海外試験で得られた NT 201 の安全性プロファイルを変えるような内容ではなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1　ベネフィット・リスク評価

NT 201 は、筋緊張亢進を来たしている肘及び前腕を含む幅広い筋に対して、合計で最大 400 U を局所注射することにより上肢痙縮に対する優れた痙縮改善効果を示し、日常生活動作の向上が期待できる。NT 201 は、投与間隔を 10～14 週間でフレキシブルに調整できることから患者の症状に合わせた調整が可能である。さらに、他のボツリヌス製剤でみられる中和抗体の発現による二次的な効果減弱はこれまで認められておらず、反復投与においても効果の持続が期待できる。なお、NT 201 は本邦で承認されている A 型ボツリヌス毒素製剤であるボトックス®と同程度の有効性が認められている。

NT 201 の主なリスクは、他のボツリヌス毒素製剤と同様に、投与筋以外の筋への影響、過敏症反応、及び中和抗体の発現があげられる。

投与筋以外の筋への影響は、臨床試験では特に注目すべき有害事象として収集し、評価した。国内 3099 試験では、NT 201 を投与された被験者で、LITP で 2/11 名（18.2%）、MP で 3/67 名（4.5%）、反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）で 9/108 名（8.3%）に特に注目すべき有害事象が発現した。ボツリヌス毒素は投与局所に限定して作用するため、投与部位から離れた筋の拡散は限られるが、可能性は潜在的にある。国内 3099 試験で認められた事象は、海外の試験や市販後の経験から知られている範囲のものであり、NT 201 を日本人に投与した場合に特別に懸念する事項ではなく、管理可能なものと考える。

「過敏症反応」は、国内 3099 試験では、NT 201 を投与された被験者で、MP で 1/67 名（1.5%）及び反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）で 8/108 名（7.4%）に発現した。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度な事象はなかった。しかし、潜在的には重篤な事象（例えばアナフィラキシー）が起こりうる可能性はある。国内 3099 試験で認められた事象は、海外の試験や市販後の経験から知られている範囲のものであり、NT 201 を日本人に投与した場合に特別に懸念する事項ではなく、管理可能なものと考える。

国内3099試験での抗ボツリヌス抗体検査の結果、試験前に抗ボツリヌス抗体が「陰性」でNT 201の投与後に「陽性」となった被験者はいなかった。NT 201はボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まないため中和抗体の発現は他のボツリヌス毒素製剤と比較して少ないことが予想されるが、中和抗体発現による効果の減弱は潜在的なリスクとして注意することで管理可能なものと考える。

2.5.6.4.2　ベネフィット・リスク評価の結論

以上のように、ボツリヌス毒素製剤に共通の潜在的なリスクはあるものの、いずれも添付文書での注意喚起で管理可能であり、これらリスクと比較し、NT 201の効果からもたらされるベネフィットは大きいと考える。

2.5.7　参考文献

1）Lance JW. Symposium Synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity, disordered motor control. Miami: Symposia Specialists. 1980. p. 485-94.
2）Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve. 2005;31(5):535-51.
3）Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. Muscle Nerve. 2005;31(5):552-71.
4）田中勵作. 痙縮の神経機構－再訪. リハビリテーション医学. 1995;32(2):97-105.
5）Sheean G. The pathophysiology of spasticity. Eur J Neurol. 2002;9 Suppl 1:3-9.
6）Pandey K. Spasticity [internet]. Medscape. [updated 2018 Mar 1; cites 2019 May 29]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/2207448-print
7）正門由久. 痙縮の病態生理. Jpn J Rehabil Med. 2013;50(7):505-10.
8）Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. Clin Rehabil. 2004;18(4):438-43.
9）Schinwelski M, Slawek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. Neurol Neurochir Pol. 2010;44(4):404-11.
10）Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke. 2004;35(1):134-9.
11）Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil. 2002;16(5):515-22.
12）Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. J Neurol. 2010;257(7):1067-72.
13）Broeks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJH. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. Disabil Rehabil. 1999;21(8):357-64.
14）Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction. Muscle Nerve Suppl. 1997;6:S21-S35.
15）宮城愛. 痙縮に対するボツリヌス療法. 臨床神経学. 2013;53(11):1258-60.
16）Uchiyama T, Yoshioka H, Fukawa N, Kato A. Clinical epidemiology and treatments for spasticity. Jpn J Neurosurg. 2017;26(12):882-91.
17）Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Miyamatsu N, Komori M, et al. Incidence, management and short-term outcome of stroke in a general population of 1.4 million Japanese - Shiga stroke registry. Circ J. 2017;81(11):1636-46.
18）厚生労働省. 平成 26 年（2014）患者調査の概況
19）松元秀次. 最新のリハビリテーション－痙縮のマネジメント－. Jpn J Rehabil Med 2008;45(9):591-7.

20）川手信行，水間正澄．当科における痙縮に対する治療的アプローチ．昭和学士会誌．2014;74(4):389-94.
21）小川彰．日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編．脳卒中治療ガイドライン 2015．東京：協和企画; 2015.
22）大澤美貴雄．日本神経治療学会治療指針作成委員会編．標準的神経治療：ボツリヌス治療．神経治療. 2013;30(4):473-94.
23）岡島康之．脳卒中後の痙縮治療における医療介護連携の必要性．杏林医会誌．2015;46:53-6.
24）Ward AB. A summary of spasticity management - a treatment algorithm. Eur J Neurol. 2002;9Suppl 1:48-52.
25）Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin: British Society of Rehabilitation Medicine. 2009.
26）Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow BJ. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17Suppl 2:74-93.
27）Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox®, Dysport® and Myobloc^{MT}/NeuroBloc®. Eur J Neurol. 2006;13Suppl 1:11-5.
28）Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in an LD50 assay. J Neural Transm. 2012;119(1):13-5.
29）Bensmail D, Hanschmann A, Wissel J. Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: results from two cross-sectional surveys (patients and physicians). J Med Econ. 2014;17(9):618-25.
30）Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med. 2009;41(1):13-25.
31）Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin: British Society of Rehabilitation Medicine. 2018.
32）Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Plaz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharmacol. 2009;32(5):259-65.
33）Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Plaz T, Comes G, Grafe S, et al. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. J Rehabil Med. 2011;43(6):486-92.
34）Barnes M, Schnitzler A, Madeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies - a randomized parallel-group study. Acta Neurol Scand. 2010;122(4):295-302.
35）Elovic EP, Munin MC, Kaňovský P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxinA for upper-limb post-stroke spasticity. Muscle

Nerve. 2016;53(3):415-21.

36）Roggenkämper P, Hauschke D. Poster: IncobotulinumtoxinA demonstrated equal efficacy to onabotulinumtoxinA in the treatment of blepharospasm-presented. Presented at the Toxins Congress in Miami Beach, 2012.

37）Sharma SK, Singh BR. Immunological properties of Hn-33 purified from type A Clostridium botulinum. J Nat Toxins. 2000;9(4):357-62.

38）Dressler D, Bigalke H, Rothwell JC. The sternocleidomastoid test: an in vivo assay to investigate botulinum toxin antibody formation in humans. J Neurol. 2000;247(8):630-2.

39）Dressler D, Dirnberger G, Bhatia KP, Irmer A, Quinn NP, Bigalke H, et al. Botulinum toxin antibody testing: comparison between the mouse protection assay and the mouse lethality assay. Mov Disord. 2000;15(5):973-6.

40）Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies - therapeutic consequences. Exp Neurol. 1997;147(1):96-102.

41）Hatheway CL, Dang C. Immunogenicity of the neurotoxins of Clostridium botulinum. In: Jankovic J, Hallett M, editors. Therapy with botulinum toxin. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 93-107.

42）Dressler D, Adib Saberi F, Bigalke H. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) can produce antibody-induced therapy failure in a patient pretreated with abobotulinumtoxinA (Dysport®). J Neural Transm. 2014;121(7):769-71.

43）Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins - a single cohort 4-year follow-up study. BMJ Open. 2012;2(4). pii: e000646.

44）Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, et al. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. Neurology. 2019;92(1):e48-e54.

45）Makino K, Tilden D, Guarnieri C, Mudge M, Baguley IJ. Cost Effectiveness of Long-Term Incobotulinumtoxin-A Treatment in the Management of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb from the Australian Payer Perspective. Pharmacoecon Open. 2019;3(1):93-102.

46）Eisele KH, Taylor HV. Dissociation of the 900 kDa neurotoxin complex from C. botulinum under physiological conditions. Toxicon. 2008;51Suppl:10.

47）LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology. Determination of the biological activity of NT 201 in the regional paralysis test in CD-1 mice. LPT 11125/1/98. Date 16-SEP-1999.

48）Carruthers A, Kane MA, Flynn TC, Huang P, Kim SD, Solish N, et al. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine--a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part I: botulinum toxin in clinical and cosmetic practice. Dermatol Surg. 2013;39(3 Pt 2):493-509.

49）Carruthers J, Fournier N, Kerscher M, Ruiz-Avila J, Trindade de Almeida AR, Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine--a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part II: incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice. Dermatol Surg. 2013;39(p Pt 2):510-25.

50）Kerscher M, Yutskovskaya Y, Flynn TC. IncobotulinumtoxinA in esthetics. J Drugs Dermatol. 2013;12(6):e111-20.

51）Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®). J Neural Transm. 2014;121(1):29-31.

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

53）Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX®) in healthy volunteers. J Neural Transm. 2005;112(7):905-13.

54）Minor V. Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung. Dtsch Z Nervenhilkd. 1928;101(1):302-8.

55）Haferkorn J. Comparative acute toxicity study of 900 kDa Botulinum neurotoxin type A complex and purified Botulinum neurotoxin type A in CD® rats by oral administration. 2008 Report No.: LPT 21713, Date 20-AUG-2008.

56）Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? Clin Neuropharmacol. 2009;32(4):213-8.

57）Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. Mov Disord. 1994;9(2):213-7.

58）Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. J Neural Transm. 2013;120(2):275-90.

59）Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther. 1987;67(2):206-7.

60）Ashworth B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis. Practitioner. 1964;192:540-2.

61）Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol. 2010;257:1330-7.

62）Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. Curr Med Res Opin. 2010;26(8):1983-92.

63）McGuire JR. Epidemiology of Spasticity in the Adult and Child. In: Elovic E, Brashear A, editors.

Spasticity: Diagnosis and Management. 2nd ed: demos Medical; 2015. p. 5-15.

64）Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kanovsky P, Molteni F, et al. Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity - A European consensus statement. J Rehabil Med. 2003;35(2):98-9.

65）Elovic E, Zafonte RD. Spasticity Management in traumatic brain injury. Phys Med Rehabil State Art Rev. 2001;15(2):327-48.

66）Mayer NH. Spasticity and Other Signs of the Upper Motor Neuron Syndrome. In: Brashear A, Elovic E, editors. Spasticity : diagnosis and management. 2nd ed: demos Medical; 2016. p. 17-31.

67）Jankovic J. Botulinum Toxin - Therapeutic Clinical Practice and Science. In: Jankovic J, editor. Botulinum Toxin - Therapeutic Clinical Practice & Science. 1st, 2009 ed: Saunders Elsevier; 2009. P. 41-50.

68）Wissel J, Muller J, Heinen F, Mall V, Sojer M, Ebersbach G, et al. Sicherheit und Verträglichkeit einer einmaligen Botulinum Toxin Typ A-Behandlung bei 204 Patienten mit Spastizität und lokalen assoziierten Störungen. Wien Klin Wochenschr. 1999;111(20):837-42.

69）Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. Neurorehabil Neural Repair. 2003;17(1):66-70.

70）Bergfeldt U, Borg K, Kullander K, Julin P. Focal spasticity therapy with botulinum toxin: effects on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients. J Rehabil Med. 2006;38(3):166-71.

71）Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. Neurology. 2017;89(22):2245-53.

72）Afssaps. Recommandations de Bonne Pratique, Traitements medicamenteux de la Spasticite. 2009.

73）Iaccarino MA, Bhatnagar S, Zafonte R. Management of Brain Injury Related Spasticity. In: Brashear A, Elovic E, editors. Spasticity : diagnosis and management. 2nd ed: demos Medical; 2015. p. 413-28.

74）Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. J Neural Transm. 2013;120(12):1699-707.

75）Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, LeWitt PA, Marx M, Hanschmann A, et al; Xeomin US Blepharospasm Study Group. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm. 2013;120(9):1345-53.

76）Santos JI, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxin by aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. Pediatrics. 1981;68(1):50-4.

77）Wang YC, Burr DH, Korthals GJ, Sugiyama H. Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism. Appl Environ Microbiol. 1984;48(5):951-5.

78）Yamada S, Kuno Y, Iwanaga H. Effects of aminoglycoside antibiotics on the neuromuscular junction: Part I. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24(3):130-8.

79）Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, Comes G, Grafe S. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol. 2007;30(2):86-94.