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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1　海外 9901 試験 6
2.7.2.2.2　海外 0113 試験 8
2.7.2.2.3　海外 0709 試験 11
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.4　特別な試験 15
2.7.2.5　付録 15

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ADQ 筋	Abductor Digiti Quinti Muscle	小趾外転筋
AH 筋	Abductor Hallucis Muscle	母趾外転筋
AUEC	Area Under the Effect Curve	効果曲線下面積
CAmR	CMAP Amplitude M-wave Reduction	CMAP の M 波振幅の低下率
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
EDB 筋	Extensor Digitorum Brevis Muscle	短趾伸筋
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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）
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
ITT	Intent-to-Treat	割り付けられたすべての被験者集団
LD_{50}	Lethal Dose, 50%	50%致死量
LDU	Lethal Dose Unit	致死量単位
MU	Mouse LD_{50} Units (Median Lethal Intraperitoneal Dose)	マウス LD_{50} 単位（腹腔内投与時の半数致死量の計算値）
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
SNAP	Synaptosomal-Associated Protein	シナプトソーム関連タンパク質
USAN	United States Adopted Name	米国一般名

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

NT 201 の有効成分は A 型ボツリヌス毒素であり、極めて低用量で効果を発揮するほど生物活性が強く［臨床での最大用量である 400 致死量単位（Lethal Dose Unit：LDU）は、約 1.6～3.2 ng に相当する］、投与後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、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となる。そのため、血中薬物濃度測定を伴う薬物動態試験は実施せず、健康被験者を対象とした第 I 相薬力学試験 3 試験［BTC 60201-9901 試験（以下、海外 9901 試験）、MRZ 60201-0113/1 試験（以下、海外 0113 試験）、及び MRZ 60201-0709/1 試験（以下、海外 0709 試験）］を海外で実施し、筋肉麻痺の程度及び経時的変化、並びに隣接する筋肉への局所拡散の点から、NT 201 と他の上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®及び Dysport®）を比較した。各試験の総括報告書は M5.3.4.1 に添付した（それぞれ、［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］）。

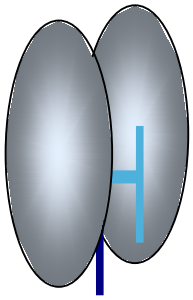
NT 201 は、*Clostridium botulinum* 由来の複合タンパク質を含まない高度に精製された A 型ボツリヌス毒素製剤である。NT 201 以外に国内外で上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤は、すべて複合タンパク質と結合した状態で精製されている。現在、国内外で上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤の特徴を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　上市されている A 型ボツリヌス毒素製剤の特徴

	Xeomin® / Xeomeen® / Bocouture® /Xeomin® Cosmetic (NT 201)	Botox® / Vistabel® / Botox® Cosmetic	Dysport® / Reloxin® / Azzalure®
USAN	incobotulinumtoxinA	onabotulinumtoxinA	abobotulinumtoxinA
Serotype	A	A	A
Drug substance	Botulinum neurotoxin type A (150 kDa), free from complexing proteins	Botulinum toxin type A complex (900 kDa)	Botulinum toxin type A complex
Comparison of strength of action (in comparison to NT 201)	1	1:1	1:3-1:4
Mode of action (substrate of light chain of neurotoxin)	SNAP 25	SNAP 25	SNAP 25
Pharmaceutical form	Powder for solution for injection	Powder for solution for injection	Powder for solution for injection
Excipients	Albumin 1 mg Sucrose 4.7 mg	Albumin 0.5 mg NaCl 0.9 mg	Albumin 0.125 mg Lactose 2.5 mg
Clostridial protein load in dose-equivalence range	0.44 ng/100 U	5 ng/100 U	4.35 ng/500 U
Specific activity (MU per ng protein)	227 MU/ng	137 MU/ng	154 MU/ng

kDa: kiloDalton; MU: mouse LD_{50} units (median lethal intraperitoneal dose); SNAP: synaptosomal-associated protein; USAN: United States Adopted Name
出典：［Dressler, 2006[1)]］、［Frevert, 2010[2)]］

ボトックス®と NT 201 の高次構造を図 2.7.2-1 に示す。共に 150 kDa のボツリヌス毒素を持ち、これが麻痺効果を示す有効成分である。ボトックス®はボツリヌス毒素が複合タンパク質と結合しているのに対し、NT 201 は複合タンパク質と結合していない。



Botulinum toxin complex (Botox, 900 kDa)



Pure Neurotoxin (NT 201, 150 kDa)

図 2.7.2-1　ボトックス®と NT 201 の高次構造

ボツリヌス毒素は、嫌気性細菌である *Clostridium botulinum* により産生される神経毒素であり、天然では複合タンパク質と結合している。複合タンパク質との結合により、経口投与時には消化管内での分解からボツリヌス毒素が保護されるが、筋肉内投与時にはそのような保護効果は関係しない。*C. botulinum* type A の培養により、大きさの異なる 3 種の複合体が分離できる［19S（900 kDa、LL complex）、16S（500 kDa、L complex）、及び 12S（300 kDa、M complex）］。150 kDa の神経毒素は、pH 及び時間に依存して 900 kDa 及び 500 kDa の複合体から遊離する。複合体からのボツリヌス毒素の遊離の半減期は pH 6.9 以上では 1 分未満であるが、pH 6.25 以下ではボツリヌス毒素は遊離されず、複合体として安定に存在する。900 kDa の複合体は、濃縮された状態から希釈されると、ボツリヌス毒素を含む 500 kDa の複合体に解離し、生理的濃度となるように食塩を加えると更に解離して 150 kDa のボツリヌス毒素を遊離する [3)]。

Eisele ら [3)] は、この試験結果から、A 型ボツリヌス毒素複合体は、特定の環境変化に素早く反応してボツリヌス毒素を効果的に遊離できる構造になっていると結論付けている。900 kDa の複合体は、バイアル内で乾燥状態から再構成し希釈すると大部分が解離し、更に中性の組織に筋肉内投与されると完全に解離する [3)、4)]。したがって、ボツリヌス毒素製剤を筋肉内に投与した場合のボツリヌス毒素は、複合タンパク質との結合の有無による違いはなく、拡散作用にも違いはない。複合タンパク質は、150 kDa のボツリヌス毒素の生物活性に何ら寄与しない。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

海外で実施した NT 201 の第 I 相試験の要約を表 2.7.2-2 に示し、各試験の要約を［2.7.2.2.1 項］、［2.7.2.2.2 項］、及び［2.7.2.2.3 項］に記載する。

表 2.7.2-2　NT 201 の薬力学試験として行った第 I 相試験の概略

試験番号 実施国 報告書番号	治験の相、対象（被験者数）、 試験デザイン	治験薬	主要評価項目
海外 9901 試験 ドイツ ［5.3.4.1-1］	第 I 相 健康男性被験者（14 名） 非盲検、同一個体内比較	4 U の NT 201 又はボトックス®を筋肉内投与	CMAP 振幅の変化量
海外 0113 試験 ドイツ ［5.3.4.1-2］	第 Ib 相 健康男性被験者（32 名） 二重盲検、用量反応プロファイル、全身拡散能、及び麻痺効果の持続時間を同一個体内比較	2、4、16、又は 32 U の NT 201 又はボトックス®を筋肉内投与	4 週時の CAmR、 52 週間まで後観察期間を設けた
海外 0709 試験 ドイツ ［5.3.4.1-3］	第 I 相 健康女性被験者（29 名） 二重盲検、無作為化、単回投与、単一施設	5 U の NT 201、5 U のボトックス®（Vistabel®）、又は 12.5 U の Dysport® を筋肉内投与	無汗領域の最大面積

CMAP: Compound muscle action potential（複合筋活動電位）; CAmR: CMAP Amplitude M-wave Reduction（CMAP の M 波振幅の低下率）
出典：［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］

2.7.2.2.1　　海外 9901 試験

【試験課題名】

ヒトの短趾伸筋（Extensor Digitorum Brevis Muscle：EDB 筋）に対し、2 種の A 型ボツリヌス毒素製剤を筋肉内投与した神経生理学的試験

【目的】

本試験は単一施設、被験者内対照、非盲検の第 I 相試験であり、4 U の NT 201 及びボトックス®を左右の足にそれぞれ（薬剤別に）筋肉内単回投与したときの麻痺効果を表面筋電図で測定し、効果発現までの時間及び持続時間を比較検討することを目的とした。

【被験者】

健康男性被験者 14 名

【方法】

被験者を、グループ 1（右足に NT 201、左足にボトックス®を投与）又はグループ 2（右足にボトックス®、左足に NT 201 を投与）に 1：1 の比で無作為に割り付けた（各 7 名）。ベースライン（投与前）、投与後 1、2、3、4、7、9、11、14、30、60、及び 90 日目に、最大上電気刺激後の筋電図により EDB 筋の複合筋活動電位（Compound Muscle Action Potential：CMAP）を測定した。

【有効性評価項目】

有効性主要評価項目は、筋力が最大となる時点での EDB 筋での CMAP 振幅とし、NT 201 及びボトックス®投与後 90 日まで測定した。

【安全性評価項目】
有害事象、臨床検査

【有効性の結果】
すべての被験者で、NT 201 投与及びボトックス®投与により CMAP 振幅の減少が認められた。投与後 1 日目での CMAP 振幅（平均値）は、ベースライン時と比較して NT 201 投与で 30%、ボトックス®投与で 22%低下した。NT 201 投与及びボトックス®投与共に、CMAP 振幅の減少は投与後 7 日目から 14 日目で最大となり、ベースライン時と比較して約 60%低下した。投与後 90 日目では、ベースライン時と比較して約 40%の低下であった（図 2.7.2-2）。

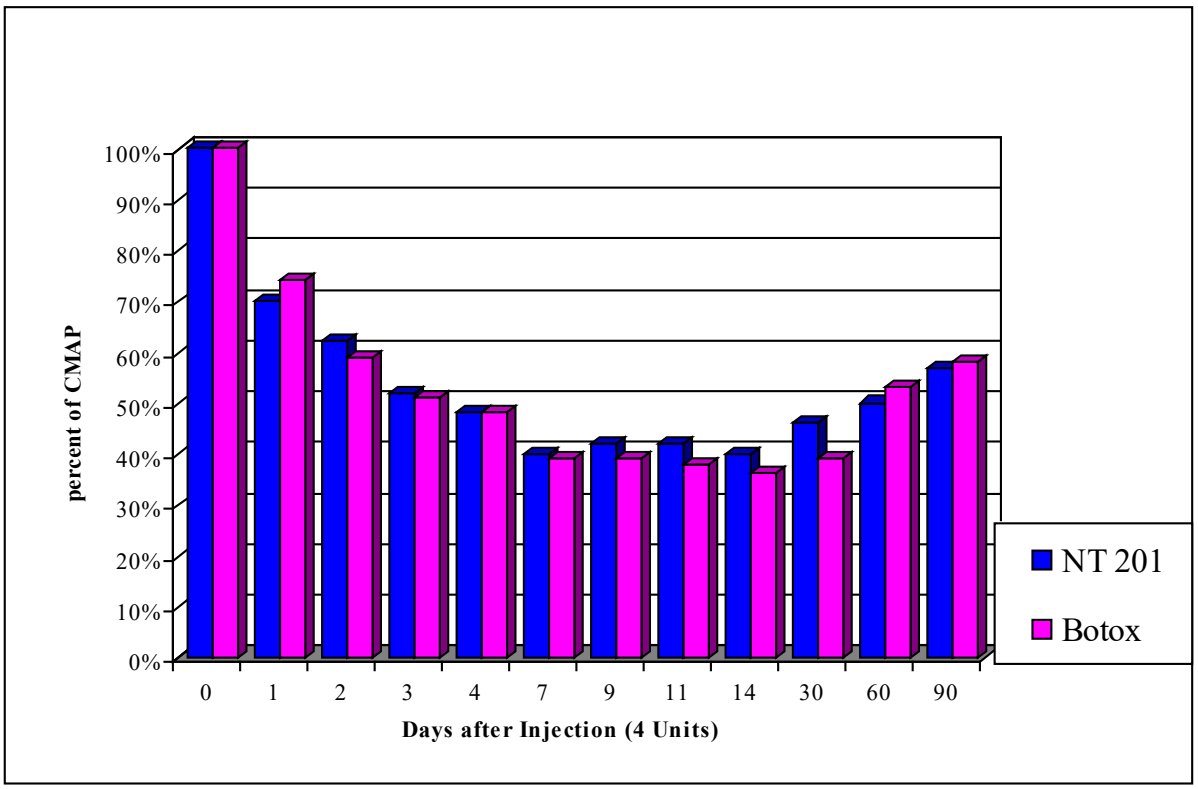


図 2.7.2-2　最大上電気刺激後に筋電図により測定した CMAP 振幅に対する NT 201 及びボトックス®の効果（海外 9901 試験）

出典：［Jost, 2004[5)]］

CMAP 振幅のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、グループ 1 では NT 201 投与及びボトックス®投与共に投与後 14 日目で最大となり、それぞれ 9.17 ± 3.77 mV 及び 7.39 ± 3.15 mV であった。一方、グループ 2 ではボトックス®投与では投与後 14 日目に最大の 7.19 ± 2.95 mV であったのに対し、NT 201 投与では投与後 7 日目に最大の 6.40 ± 3.34 mV と、振幅のベースラインからの変化量がボトックス®と比較して小さかった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験 Table 7］。時間及びグループ間の交互作用を検討した結果、NT 201 投与とボトックス®投与の間に統計学的有意差は認められなかった（p = 0.41）［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　11.3.3 項］。したがっ

て、NT 201 投与とボトックス®投与で、投与後の麻痺の程度に統計学的有意差は認められなかった。グループ 1 と 2 を合わせた全集団では、投与後 14 日目に CMAP 振幅のベースラインからの変化量（平均値）が最大となり、NT 201 投与で 7.48 mV、ボトックス®投与で 7.29 mV であった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　Table 8］。

いずれの製剤投与でも投与後 1 日目に 50%を超える被験者に麻痺効果が認められ、効果発現までの時間はボトックス®投与と比較して NT 201 投与でやや早かった。CMAP 振幅がベースラインから 30%低下を示すまでの日数が、14 名中 6 名の被験者では NT 201 投与とボトックス®投与で同一で、8 名では異なっていたが、NT 201 投与とボトックス®投与との差が 3 日を超える被験者は 3 名のみであった（ボトックス®と比較して NT 201 で 5 日遅かった被験者が 1 名、ボトックス®と比較して NT 201 で 8 日及び 5 日早かった被験者が各 1 名）。CMAP 振幅がベースラインから 30%低下するまでの時間の中央値の製剤間差（NT 201 – ボトックス®）は 0 日（96%信頼区間 : −1〜0 日）であった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　11.3.4 項］。各評価時点でボツリヌス毒素に反応を示した被験者の割合（閾値として 30、40、50、60、及び 70%の CMAP 振幅の減少）からみた麻痺効果の持続時間は、NT 201 投与とボトックス®投与で同様であった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　11.3.5 項］。

NT 201 とボトックス®の効果を、CMAP 振幅のベースラインからの変化量の比（NT 201／ボトックス®）で比較した結果、比の平均値は投与後の測定時期 11 時点のうち 9 時点で 1 を超えており、麻痺効果はボトックス®投与と比較して NT 201 投与で高かった。1 より低かった 2 時点は投与後 2 日目及び 3 日目で、比（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 0.59 ± 1.24 及び 0.76 ± 1.15 であった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　11.3.6 項］。

少なくとも 57%（8/14 名）の被験者で、試験期間を通じて CMAP 振幅のベースラインからの変化量の比（NT 201／ボトックス®）は、事前に設定した非劣性の基準（麻痺効果発現までの時間が 1 日、90 日間の麻痺効果は 15%低下であり、NT 201 の麻痺効果が試験期間を通じてボトックス®の 85%を下回らなければ NT 201 の麻痺効果はボトックス®と同等である）である 0.85 を超えていた［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　13 項］。

これらの結果より、NT 201 とボトックス®は健康男性被験者での EDB 筋の麻痺効果は同等であることが示された。

有効性の評価結果は、［5.3.4.1-1　海外 9901 試験］に詳細を記載した。

【結論】

4 U の NT 201 及びボトックス®による筋肉の麻痺効果の程度及び持続時間は同様であった。

2.7.2.2.2　海外 0113 試験

【試験課題名】

健康男性被験者の EDB 筋に NT 201（複合タンパク質と結合していない A 型ボツリヌス毒素）を投与したときの用量反応プロファイルの評価及び他の A 型ボツリヌス毒素との全身拡散能の比較

【目的】

本試験は、単一施設、被験者内対照、実薬対照、二重盲検の第 Ib 相試験であり、NT 201 を EDB 筋に投与したときの麻痺効果の用量反応性、隣接したする筋肉への拡散及び麻痺効果の持続時間をボトックス®と比較することを目的とした。

【被験者】

健康男性被験者 32 名が治験薬の投与を受けたが、6 名が無作為化不適格（Blinded Review Meeting で投与群が「not applicable」と判定された）となり、解析対象から除外され、Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団は 26 名であった。

【方法】

一方の足の EDB 筋に NT 201、反対側にボトックス®を投与する 4 投与量のグループ（2、4、16、又は 32 U を投与）に被験者を無作為に割り付けた。2 U 及び 4 U のグループは各 7 名に、16 U と 32 U のグループは各 6 名に各治験薬を筋肉内に単回投与した。投与前は 3 回、投与後は 1、3、及び 7 日目、並びに 2、4、8、12、16、26、39、及び 52 週目（計 11 回）に、EDB 筋、母趾外転筋（Abductor Hallucis Muscle：AH 筋）、及び小趾外転筋（Abductor Digiti Quinti Muscle：ADQ 筋）の CMAP の M 波振幅を表面筋電図で測定した。

【有効性評価項目】

有効性の主要評価項目は、4 週時における最大上電気刺激後の EDB 筋での CMAP の M 波振幅の低下率（CMAP Amplitude M-wave Reduction：CAmR）とした［CAmR（%）＝（4 週時の値／ベースライン値）× 100］。対数変換した EDB CAmR（%）について、2 U よりも有効である最小投与量を、32 U と 2 U の比較から開始する逐次的な方法で検定した。有意水準を片側 2.5%とした。有効性副次評価項目は、［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　9.5.3.2 項］に示した。

【安全性評価項目】

有害事象、バイタルサイン、身体所見、神経学的検査、臨床検査（観察期間 1 年間）

【有効性の結果】

ITT では、4 週時で、NT 201 投与及びボトックス®投与共に、いずれの投与量でも麻痺効果がみられ、EDB 筋での CAmR（%）に統計学的有意差が認められた［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 11］。投与量間の比較では、2、4、及び 16 U の EDB 筋での CAmR（%）は同様であり、4 週時での対数変換した EDB 筋での CAmR（%）の NT 201 2 U と 32 U のエフェクトサイズの差（平均値）は 0.783 であり、32 U 投与で統計学的に有意に大きかった（p = 0.019、95%信頼区間：0.195 ～1.370）［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 12］。NT 201 投与とボトックス®投与の間には、統計学的有意差は認められなかった（2 U で p = 0.886、32 U で p = 0.758）［5.3.4.1-2　海外 0113 試験 Table 14.2.2.8.1］。

効果の持続時間が最も短かったのは 2 U のグループであり（NT 201 投与で 22.6 週、ボトックス®投与で 16.3 週）、32 U のグループでは 52 週時においても効果を持続していた［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 25］。麻痺効果は投与後 1 日目に認められ、低投与量（16 U 以下）では、効果の持続時間はボトックス®投与と比較して NT 201 投与でやや長かった。

EDB 筋での CAmR（%）を図 2.7.2-3 に示す。

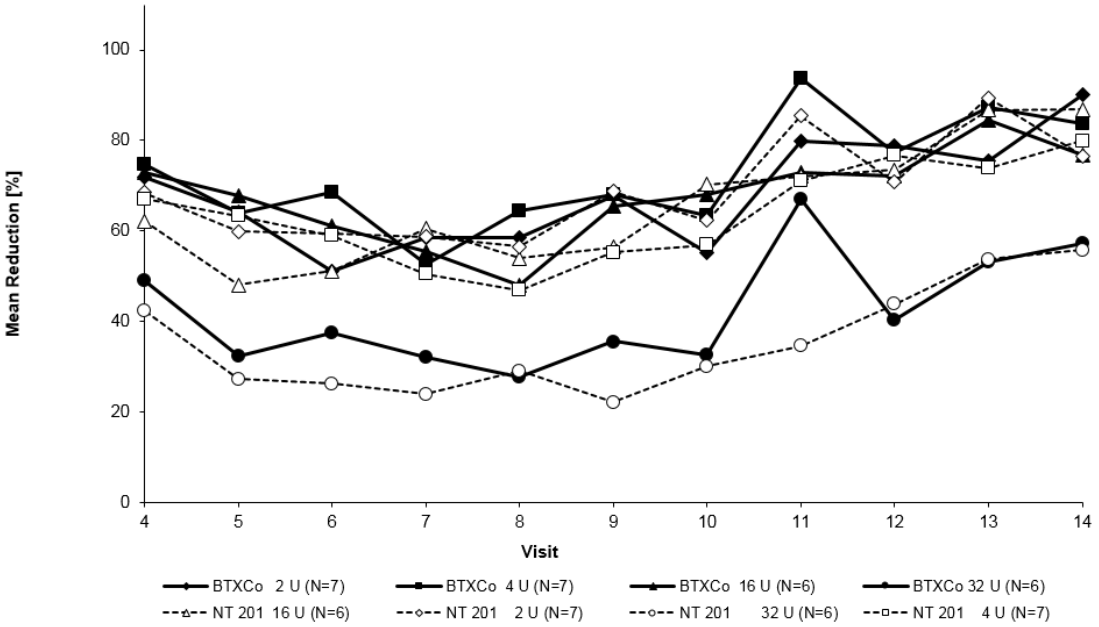


図 2.7.2-3　EDB 筋での CAmR（%）（海外 0113 試験）（ITT）

BTXCo: ボトックス®
出典：［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　11.3.1.2.1 項］

NT 201 及びボトックス®の隣接する筋肉への拡散を調べるため、ADQ 筋及び AH 筋での 4 週時の CAmR の解析、及び 1 週時、2 週時、及び 4 週時の平均 CAmR の解析を実施した。NT 201 投与及びボトックス®投与のいずれの投与量でも、4 週時の CMAP の M 波振幅の平均値はベースライン値の 80%を超えていた［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 32、Text Table 36］。「CAmR がベースライン値の 80%以下」を「効果あり」と定義したため、いずれの投与量でも効果は認められなかった。これらの結果は、1～4 週時の平均 CAmR の結果からも支持された。このように、4 週時の CMAP の M 波振幅の平均値から、隣接する ADQ 筋及び AH 筋への NT 201 及びボトックス®の拡散は示唆されなかった（図 2.7.2-4）。

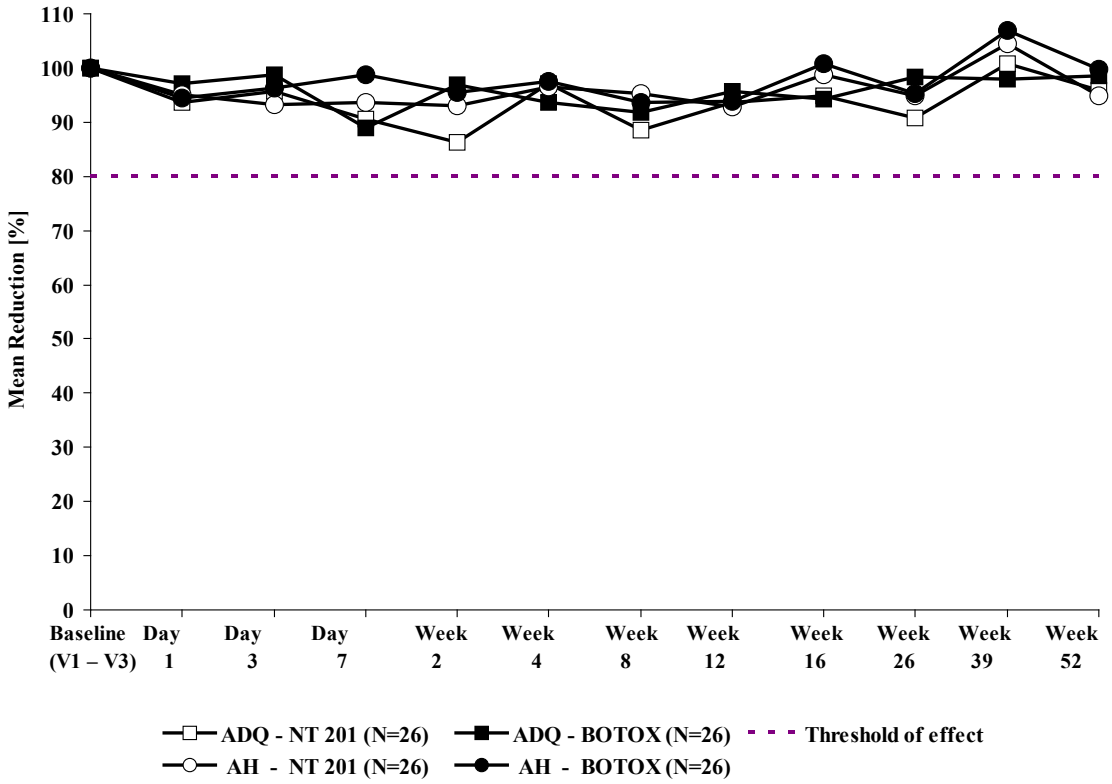


図 2.7.2-4　ADQ 筋及び AH 筋での CAmR（%）（海外 0113 試験）（ITT）

ADQ: Abductor digiti quinti, AH: Abductor hallucis
出典：［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　11.3.1.3.1 項、11.3.1.3.2 項］

有効性副次評価項目の結果は、［5.3.4.1-2　海外 0113 試験］に詳細を記載した。

【結論】

NT 201 投与及びボトックス®投与共に、麻痺効果の最低投与量と最高投与量との比較で統計学的に有意な用量反応が認められた。治験薬投与後の麻痺効果は、すべての投与量で NT 201 投与とボトックス®投与で同程度であった。麻痺効果の持続時間は、最低投与量と最高投与量の比較で用量依存的であり、2、4、及び 16 U ではボトックス®投与と比較して NT 201 投与でやや長かった。NT 201 及びボトックス®共に EDB 筋から隣接する ADQ 筋及び AH 筋への拡散はみられず、忍容性も問題なかった。

2.7.2.2.3　海外 0709 試験

【試験課題名】

健康女性被験者を対象に NT 201 の薬剤拡散能を他の A 型ボツリヌス毒素製剤である Vistabel®（以下、ボトックス®）及び Dysport®と比較検討する単一施設、無作為化、二重盲検、単回投与試験

【目的】

本試験は、単一施設、単回投与、無作為化、第 I 相試験であり、額部に NT 201 を筋肉内投与した後の薬剤拡散能を、他のボツリヌス毒素製剤（ボトックス®及び Dysport®）と比較検討することを目的とした。

【被験者】

健康女性被験者 29 名に治験薬が投与され、すべての被験者を最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）に組み入れた。治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）は 23 名であった。

【方法】

瞳の中央を軸として、眼窩上縁から額側 3 cm 上の額（左右 2 ヵ所）に治験薬を筋肉内投与した（投与 1 日目）。NT 201、ボトックス®、及び Dysport®の投与回数が同一となるように、1 : 1 : 1 で無作為に治験薬を割り付けた。3 種の治験薬（NT 201 5 U、ボトックス® 5 U、Dysport® 12.5 U）のうち、各被験者でいずれか 2 種を、額の左右どちらかにそれぞれ投与した。治験薬の種類及び投与側（左右）の別での 6 通りの組み合わせが可能で、それぞれの被験者数（投与側左／右）は、「NT 201／ボトックス®」が 4 名、「NT 201／Dysport®」が 5 名、「ボトックス®／NT 201」が 5 名、「ボトックス®／Dysport®」が 5 名、「Dysport®／NT 201」が 5 名、「Dysport®／ボトックス®」が 5 名であった。投与 4、8、15、22、29、43、57、85、113、141、及び 169 日目での無汗領域の面積を、標準的な測定法である Minor 法 [6] で測定し、標準化されたデジタル画像装置で記録し、皮膚科の医師が盲検下で評価した。評価期間は、投与後 6 週間及び投与後 6 ヵ月間の 2 パターン実施した。

【有効性評価項目】

投与後 6 週間及び 6 ヵ月間の解析のいずれにおいても、有効性主要評価項目は投与後 6 週間の無汗領域の最大面積とし、NT 201、ボトックス®、及び Dysport®で比較した。有効性副次評価項目は［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　9.5.1.2 項］に示した。

【安全性評価項目】

有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン（投与日を 1 日目として 169 日目まで収集）。

【有効性の結果】

主要解析は、被験者、投与側、及び投与群を因子とする線形モデルを用いて解析した。投与側は、結果に影響を与える因子であるか確認するために初期モデルに含めたが、明らかに関連性は認められなかったため、最終モデルには含めなかった。すべての被験者が投与されたボツリヌス毒素いずれに対しても反応し、額の両側に無汗領域が認められた。主要評価項目の解析は PPS を対象とし、FAS を対象とした解析は感度分析とした。

PPS での NT 201、ボトックス®、及び Dysport®投与後 6 週間の無汗領域の最大面積を表 2.7.2-3 に示す。

投与後 6 週間の無汗領域の最大面積は、NT 201 投与及びボトックス®投与で統計学的に有意な差はなかった（平均値 ± 標準偏差：それぞれ 364.3 ± 138.13 mm^2 及び 343.1 ± 110.72 mm^2）。一方、Dysport®投与（平均値 ± 標準偏差：459.1 ± 151.81 mm^2）は、NT 201 投与と比較して統計学的に有意に大きく、無汗領域の最大面積の NT 201 投与と Dysport®投与との差（Dysport®投与 − NT 201 投与）（90%信頼区間）は 135.2（84.1～186.4）で、90%信頼区間は 0 を超えていることから、無汗領域の最大面積は NT 201 投与と比較して Dysport®投与で統計学的に有意に大きいことが示された。一方、NT 201 投与とボトックス®投与との差（ボトックス®投与 −NT 201 投与）（90%信頼区間）は 48.9（−3.7, 101.5）で、90%信頼区間は 0 を含んでいることから、NT 201 投与とボトックス®投与の間には統計学的有意差がないことが示された［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 8］。

感度分析として行った投与後 6 ヵ月間の無汗領域の最大面積でも、投与後 6 週間での主解析の結果と同様であり、主解析の結論を覆すものではなかった［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 15］。

表 2.7.2-3　NT 201、ボトックス®、及び Dysport®投与後 6 週間の無汗領域の最大面積（mm^2）（海外 0709 試験）（PPS）

Treatment	N	Mean	SD	CV	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
NT 201	13	364.3	138.13	37.9	220	270	298	430	630
ボトックス®	16	343.1	110.72	32.3	199	228	345	426	540
Dysport®	17	459.1	151.81	33.1	260	330	436	534	731

CV: coefficient of variation; SD: standard deviation; Q1: first quartile; Q3: third quartile
出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 4］

NT 201、ボトックス®、及び Dysport®投与後 6 ヵ月間の無汗領域の平均値を図 2.7.2-5 に示し、無汗領域の効果曲線下面積（Area Under the Effect Curve：AUEC）を表 2.7.2-4 に示す。

投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 投与で 43142 ± 17401.5、ボトックス®投与で 40611 ± 17798.7 であり同程度であったのに対し、Dysport®投与では 51586 ± 22657.9 で NT 201 投与よりも大きかった。NT 201 投与とボトックス®投与の AUEC の差（ボトックス®投与 − NT 201 投与）（90%信頼区間）は 4068.4（−2985.8～11122.5）で 90%信頼区間は 0 を含んでおり、NT 201 投与とボトックス®投与の間には統計学的有意差がないことが示された。一方、NT 201 投与と Dysport®投与の差（Dysport®投与 − NT 201 投与）（90%信頼区間）は 12673.3（5811.0～19535.6）で、90%信頼区間は 0 を超えていることから、無汗領域の AUEC は NT 201 投与と比較して Dysport®投与で統計学的に有意に大きいことが示された［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 15］。

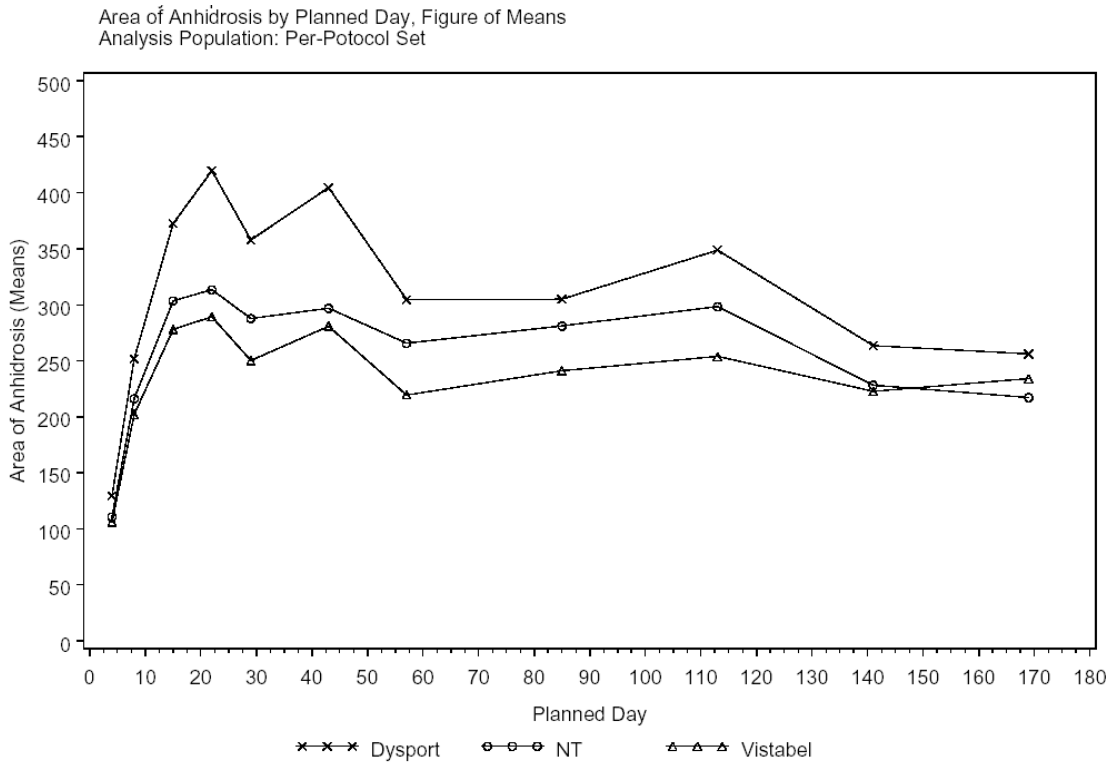


図 2.7.2-5　NT 201、ボトックス®（Vistabel®）、及び Dysport®投与後 6 ヵ月間の無汗領域の平均値（海外 0709 試験）（PPS）

出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Figure 7］

表 2.7.2-4　NT 201、ボトックス®、及び Dysport®投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC（d· mm²）（海外 0709 試験）（PPS）

Treatment	N	Mean	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
NT 201	13	43142	17401.5	13492	31102	40105	57444	72934
ボトックス®	16	40611	17798.7	14205	22680	45266	54855	68464
Dysport®	17	51586	22657.9	15780	34118	49737	62946	97624

CV: coefficient of variation; SD: standard deviation; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 10］

【結論】

投与後 6 週間の NT 201 投与とボトックス®投与での拡散領域に、統計学的有意差は認められなかった。Dysport®投与では、比較可能な用量及び同一液量の投与で、NT 201 投与よりも統計学的に有意に拡散領域は大きかった。投与後 6 ヵ月間の AUEC は、NT 201 投与とボトックス®投与で同様であり、Dysport®投与では NT 201 投与と比較して統計学的に有意に大きかった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

3 つの第 I 相試験から、NT 201 とボトックス®との力価が等しいことが示された。

海外 9901 試験において CMAP の最大振幅の変化を比較した結果、4 U の NT 201 と 4 U のボトックス®は、麻痺の程度、経時変化、及び持続時間で同様であった。また、海外 0113 試験において CAmR を比較した結果、2 U から 32 U の NT 201 は、同単位のボトックス®と同程度であった。

隣接する筋肉への拡散能では、海外 0113 試験における CAmR の比較及び海外 0709 試験における無汗領域の最大面積の比較で、NT 201 はボトックス®と同様であった。

第 I 相試験の結果に加え、痙性斜頸を対象とした第 II 相用量設定試験（BTC 60201-9801 試験、以下、海外 9801 試験）において、胸鎖乳突筋の筋ジストニアの軽減効果を表面筋電図で測定し検討した結果、NT 201 はボトックス®と同じ用量（投与比 1 : 1）で同様の効果が認められた［5.3.5.4-1　海外 9801 試験］。

以上、NT 201 とボトックス®は麻痺の程度と経時変化、及び隣接する筋肉への拡散の点で同様であった。

2.7.2.4　特別な試験

NT 201 の免疫原性として、時間分解蛍光免疫測定法に基づいた A 型ボツリヌス毒素抗体分析法（Fluorescence Immunoassay : FIA）、及び ex vivo のマウス片側横隔膜アッセイに基づいた中和抗体分析法（Hemidiaphragm Assay : HDA）を用いて段階的に評価した。結果は、［2.7.4.3.4 項］に示す。

2.7.2.5　付録

該当せず

参考文献

1）Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox®, Dysport® and Myobloc™/NeuroBloc®. Eur J Neurol. 2006;13Suppl 1:11-5.

2）Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? Biologics. 2010;4:325-32.

3）Eisele KH, Fink K, Vey M, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. Toxicon. 2011;57(4):555-65.

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

5）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.

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