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
2.7.3　臨床的有効性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 6
2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.1.1　試験デザインの概要 10
2.7.3.1.1.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験 10
2.7.3.1.1.2　上肢痙縮患者を対象とした海外試験 11
2.7.3.1.1.3　他ボツリヌス毒素製剤と有効性を比較した海外試験 14
2.7.3.1.2　投与部位及び投与量 17
2.7.3.1.3　有効性評価項目 21
2.7.3.1.3.1　Ashworth Scale（AS）／Modified Ashworth Scale（MAS） 21
2.7.3.1.3.2　機能障害スケール：Disability Assessment Scale（DAS） 23
2.7.3.1.3.3　全般的印象 23
2.7.3.1.3.4　その他の有効性評価項目 25
2.7.3.1.4　統計解析方法 30
2.7.3.1.4.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験 30
2.7.3.1.4.2　上肢痙縮患者を対象とした海外試験 32
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 34
2.7.3.2.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験 34
2.7.3.2.1.1　国内 3099 試験 34
2.7.3.2.2　上肢痙縮患者を対象とした海外試験 41
2.7.3.2.2.1　海外 SP3001 試験 41
2.7.3.2.2.2　海外 0410 試験 48
2.7.3.2.2.3　海外 0607 試験 53
2.7.3.2.2.4　海外 3053 試験 55
2.7.3.2.3　他ボツリヌス毒素製剤と有効性を比較した海外試験 58
2.7.3.2.3.1　海外 9801 試験 58
2.7.3.2.3.2　海外 0003 試験 58
2.7.3.2.3.3　海外 0013 試験 58
2.7.3.2.3.4　海外 GL3002 試験 59
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 59
2.7.3.3.1　試験対象集団 59
2.7.3.3.1.1　対象疾患及び組入れ基準 59
2.7.3.3.1.2　被験者の内訳 61
2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 65
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 68
2.7.3.3.2.1　Modified Ashworth Scale（MAS）／Ashworth Scale（AS） 68
2.7.3.3.2.2　機能障害スケール：Disability Assessment Scale（DAS） 101

2.7.3.3.2.3　医師、被験者、又は介護者による全般的評価 114
2.7.3.3.2.4　他ボツリヌス毒素製剤との比較 125
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 131
2.7.3.3.3.1　性別 131
2.7.3.3.3.2　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外） 131
2.7.3.3.3.3　臨床パターン 138
2.7.3.3.3.4　肩への投与の有無 138
2.7.3.3.3.5　投与間隔 140
2.7.3.3.3.6　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無 146
2.7.3.3.3.7　下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3002 試験）における有効性の評価 148
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 150
2.7.3.4.1　効能効果に関する臨床情報の解析 150
2.7.3.4.2　用法・用量に関する情報 151
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 155
2.7.3.5.1　効果の持続 155
2.7.3.5.2　抗体発現による耐薬性 158
2.7.3.6　付録 161

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
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
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 （次式により算出） BMI=体重（kg）／［身長（m）］^{2} （kg/m^2）
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	ベースラインによる補完
BTX	Botulinum Toxin	ボツリヌス毒素
CC	Complete Case	欠測値のない被験者のみの解析
CGI	Clinical Global Impression	機能障害度の全般的印象
CI	Confidence Interval	信頼区間
DAS	Disability Assessment Scale	機能障害スケール
EFS	Evaluable for Safety	安全性解析対象集団
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。
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）
FWS	Facial Wrinkle Scale	眉間の表情皺の重症度を 4 段階で評価する尺度
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
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
ITT	Intent-to-Treat	（海外 0410/1 試験） 無作為化されたすべての被験者の集団 （海外 0410/2 試験） OLEX 期に治験薬を投与されたすべての被験者の集団
JRS	Jankovic Rating Scale	眼瞼痙攣治療の有効性を評価する尺度
LITP	Lead-in Tolerability Period	忍容性導入期

略号	略さない表現	定義又は説明
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測の最直前のデータによる補完
LS-mean	Least Square Mean	最小二乗平均値
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
MMRM	Mixed-Model for Repeated Measurement	反復測定混合効果モデル
MP	Main Period	二重盲検主要評価期
OC	Observed Case	欠測値を補完しない解析
OLEX 期	Open-Label Extension 期	非盲検継続期
OR	Odds Ratio	オッズ比
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
PTCP	Primary Target Clinical Pattern	主要標的とした臨床パターン
QOL	Quality of Life	生活の質
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
SES	Safety Evaluation Set	安全性解析対象集団
SE	Standard Error	標準誤差
SP	Spaticity	痙縮
TPP	Treated-per-Protocol	治験実施計画書適合集団
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale	痙性斜頸の重症度を評価する尺度
U	Unit(s)	単位
UL	Upper Limb	上肢
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
WE MOVE	Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders	医療の専門家と一般市民の間で運動障害に対する認識を高めることを目的とする米国の非営利団体

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

上肢痙縮に対する NT 201 の有効性は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に国内で実施された第 III 相試験 1 試験を評価資料、海外で実施された第 III 相試験 4 試験を参考資料として評価した。また、海外で実施された、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。

上肢痙縮患者を対象とした国内試験（評価資料）
- 脳卒中後の上肢痙縮（単回／反復投与）：MRZ 60201/3099_1 試験（以下、国内 3099 試験）

上肢痙縮患者を対象とした海外試験（参考資料）
- 脳卒中後の上肢痙縮（単回／反復投与）：MRZ 60201/SP/3001 試験（以下、海外 SP3001 試験）
- 脳卒中後の上肢痙縮（単回／反復投与）：MRZ 60201–0410 試験（以下、海外 0410 試験）
- 上肢痙縮（単回投与）　：MRZ 60201–0607/1 試験（以下、海外 0607 試験）
- 上肢及び下肢の痙縮（反復投与）　：MRZ60201_3053_1 試験（以下、海外 3053 試験）

他ボツリヌス毒素製剤と有効性を比較した海外試験（参考資料）
- 痙性斜頸（第 II 相）　：BTC 60201-9801 試験（以下、海外 9801 試験）
- 眼瞼痙攣（第 III 相）　：MRZ 60201-0003/1 試験（以下、海外 0003 試験）
- 痙性斜頸（第 III 相）　：MRZ 60201-0013/1 試験（以下、海外 0013 試験）
- 眉間の表情皺（第 III 相）　：MRZ 60201/GL/3002 試験（以下、海外 GL3002 試験）

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 及び表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧（上肢痙縮患者を対象とした試験）

試験番号 実施国 報告書番号 資料区分	試験の目的	試験デザイン	投与量 投与方法 投与間隔及び観察期間	対象 有効性解析対象被験者数 治験を完了した被験者数
3099 試験 国内 ［5.3.5.1-1］ 評価資料	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、NT 201 の有効性及び安全性を検討する。	LITP： 第 III 相、前向き、非盲検、多施設共同 MP： 第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 OLEX 期： 第 III 相、前向き、非盲検、多施設共同	LITP： NT 201 400 U を筋肉内に単回投与 観察期間：12 週間（その後 OLEX 期に移行） MP： NT 201 400 U、NT 201 250 U、又は対応するプラセボ（NT 201 400 U：プラセボ 400 U：NT 201 250 U：プラセボ 250 U＝4:2:2:1 で無作為割付）を筋肉内に単回投与 観察期間：12 週間（その後 OLEX 期に移行） OLEX 期： NT 201 400 U を筋肉内に 3 サイクル反復投与 観察期間： サイクル 1 及び 2：10～14 週間 サイクル 3：12 週間	脳卒中後の上肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤による治療歴のない又は治療歴のある被験者 LITP： FAS：11 名 LITP を完了した被験者数：10 名 MP： FAS：100 名 （NT 201 400 U 44 名、プラセボ 400 U 22 名、NT 201 250 U 23 名及びプラセボ 250 U 11 名） MP を完了した被験者数：90 名 OLEX 期： FAS：100 名 治験を完了した被験者数：82 名
SP3001 試験 海外 ［5.3.5.1-2］ 参考資料	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、NT 201 の有効性及び安全性を検討する。	MP： 第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 OLEX 期： 第 III 相、前向き、非盲検、多施設共同	MP： NT 201 400 U 又はプラセボ（2:1 で無作為割付）を筋肉内に単回投与 観察期間：12 週間（その後 OLEX 期に移行） OLEX 期： NT 201 400 U を筋肉内に 3 サイクル反復投与 観察期間：各サイクル 12 週間	脳卒中後の上肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者 [a)] MP： 無作為化された被験者数：317 名 FAS [b)]：259 名（NT 201 171 名及びプラセボ 88 名） MP を完了した被験者数：299 名 OLEX 期： FAS：234 名 治験を完了した被験者数：248 名

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧（上肢痙縮患者を対象とした試験）（続き）

試験番号 実施国 報告書番号 資料区分	試験の目的	試験デザイン	投与量 投与方法 投与間隔及び観察期間	対象 有効性解析対象被験者数 治験を完了した被験者数
0410/1 試験 （MP） 海外 ［5.3.5.1-3］ 参考資料 0410/2 試験 （OLEX 期） 海外 ［5.3.5.1-4］ 参考資料	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、NT 201 の有効性及び安全性を検討する。	MP： 第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 OLEX 期： 第 III 相、前向き、非盲検、多施設共同	MP： NT 201 400 U 又はプラセボ（1:1 で無作為割付）を筋肉内に単回投与 観察期間：12～20 週間（その後 OLEX 期に移行） OLEX 期： NT 201 400 U を 12 週間以上の間隔で最大 5 回筋肉内に反復投与 観察期間：最終投与から最大 20 週間	脳卒中後の上肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤による治療歴のない又は治療歴のある被験者 MP： ITT：148 名（NT 201 73 名及びプラセボ 75 名） MP を完了した被験者数：145 名 OLEX 期： ITT：145 名 治験を完了した被験者数：120 名
0607 試験 海外 ［5.3.5.1-5］ 参考資料	様々な病因による慢性上肢痙縮患者を対象に、希釈率の異なる 2 種類の NT 201（20 又は 50 U/mL）の有効性及び安全性を検討する。	第 III 相 前向き 観察者盲検 無作為化 並行群間 非劣性 多施設共同	NT 201 400 U（20 又は 50 U/mL）を筋肉内に単回投与 観察者盲検期間：12 週間 追跡期間：8 週間	様々な病因による上肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤による治療歴のない又は治療歴のある被験者 FAS：192 名（NT 201 20 U/mL 97 名及び NT 201 50 U/mL 95 名） PPS：165 名（NT 201 20 U/mL 81 名及び NT 201 50 U/mL 84 名） 治験を完了した被験者数：180 名
3053 試験 海外 ［5.3.5.2-1］ 参考資料	脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮に対して、NT 201 を 3 サイクルで漸増投与（投与量が最大 800 U）したときの安全性及び有効性を評価する。	第 III 相 前向き 非盲検 単一群 多施設共同 用量漸増	以下の投与量で、NT 201 を筋肉内に 3 サイクル反復投与 サイクル 1：NT 201 400 U サイクル 2：NT 201 600 U サイクル 3：NT 201 800 U 観察期間：各サイクル 12～16 週間	脳疾患による同側の下肢及び上肢において複数の痙縮を有する被験者又は両側に症状を有するが片側のみ治療することに同意した被験者（ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない又は治療歴のある被験者） FAS：155 名 治験を完了した被験者数：137 名

FAS: 最大の解析対象集団、ITT: Intent-to-treat、LITP: 忍容性導入期、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

a）「治療歴のない被験者」は「いずれの部位にも 12 ヵ月以上ボツリヌス毒素製剤を投与していない被験者」と定義した。

b）FDA の special protocol assessment（SPA）により、治験実施計画書を改訂した（version 3.0, dated [redacted] 20[redacted]）。改訂後に無作為化された 259 名を FAS とした。

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］

表 2.7.3-2　有効性評価に用いた臨床試験一覧（他ボツリヌス毒素製剤と有効性を比較した海外試験）

試験番号 実施国 報告書番号 資料区分	試験の目的	試験デザイン	投与量 投与方法 投与間隔及び観察期間	対象 有効性解析対象被験者数 治験を完了した被験者数
9801 試験 海外 ［5.3.5.4-1］ 参考資料	痙性斜頸を有する患者を対象に、3 用量の NT 201 又はボトックス®を投与したときの安全性及び有効性を比較する。	第 II 相 無作為化 非盲検 実薬対照 多施設共同	用量設定期： NT 201 を 30、60、90 U、又はボトックス® 90 U を筋肉内に単回投与 観察期間：14 日 後観察期： 改善不十分な被験者（TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの改善が 25%未満）は、再度、主要評価対象である胸鎖乳突筋以外への治験薬の単回投与（最大 60 U）を可能とした。 後観察期間：106 日	回旋性の痙性斜頸を有し、登録前 1 年以内にボツリヌス毒素製剤を投与されていない被験者 TPP：41 名（NT 201 30 U：9 名、NT 201 60 U：11 名、NT 201 90 U：10 名、ボトックス® 90 U：11 名） 治験を完了した被験者数：47 名
0003 試験 海外 ［5.3.5.4-2］ 参考資料	眼瞼痙攣を有する患者を対象に、NT 201 又はボトックス®を投与したときの安全性及び有効性を比較する。	第 III 相 二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間 多施設共同	NT 201 又はボトックス®最大 70 U を筋肉内に単回投与 観察期間：最大 16 週間	眼瞼痙攣を有し、過去に 2 回以上のボトックス®投与により治療効果が得られた患者 TPP：256 名（NT 201 129 名及びボトックス® 127 名） 治験を完了した被験者数：294 名
0013 試験 海外 ［5.3.5.4-3］ 参考資料	痙性斜頸を有する患者を対象に、NT 201 又はボトックス®を投与したときの安全性及び有効性を比較する。	第 III 相 二重盲検 無作為化 非劣性 実薬対照 並行群間 多施設共同	NT 201 又はボトックス® 70～300 U を筋肉内に単回投与 観察期間：最大 16 週間	痙性斜頸を有し、過去の直近の 2 回のボトックス®投与により治療効果が得られた患者 TPP：420 名（NT 201 213 名及びボトックス® 207 名） 治験を完了した被験者数：451 名
GL3002 試験 海外 ［5.3.5.4-4］ 参考資料	眉間の表情皺治療としての Vistabel®に対する NT 201 の非劣性を検討する。	第 III 相 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	NT 201 又は Vistabel® 24 U を筋肉内に単回投与 観察期間：84 日	中等度から重度の眉間の表情皺を有する被験者 PPS：370 名（NT 201 277 名及び Vistabel® 93 名） 治験を完了した被験者数：359 名

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale、PPS: 治験実施計画書適合集団、TPP: 治験実施計画書適合集団
出典：［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］

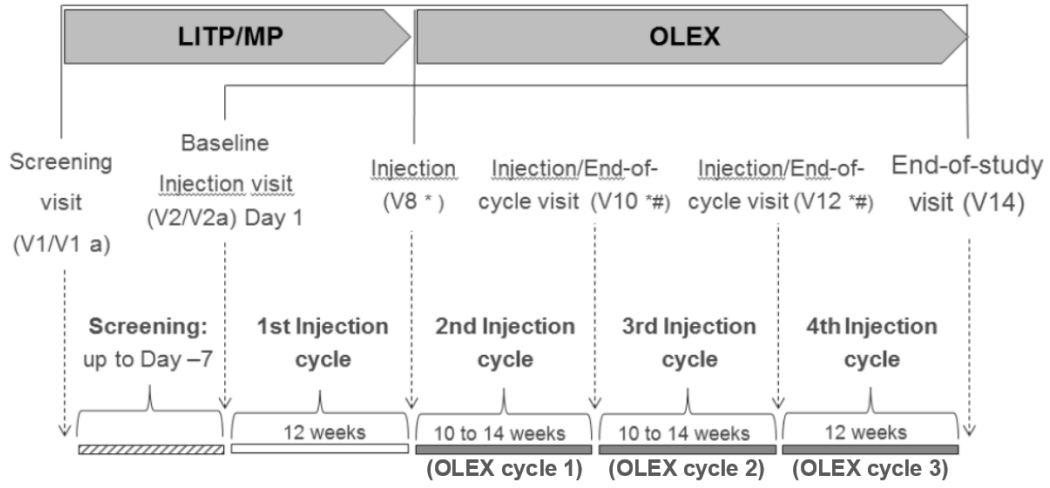
2.7.3.1.1　試験デザインの概要

2.7.3.1.1.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験

（1）国内 3099 試験

国内3099試験は､脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として本邦で実施した､2用量のNT 201の有効性及び安全性を検討する、忍容性導入期（LITP）及び非盲検継続期（OLEX 期）を設けた前向き、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験である。

治験デザインを図 2.7.3-1 に示す。



* OLEX: Injection visits V8, V10 and V12 are mandatory if the subject is eligible for re-injection. Two optional eligibility visits are possible if a subject is not eligible at the visit in Week 10 or Week 12 of the 2nd or 3rd injection cycle.

\# These visits are to be performed at the same day as the end-of-cycle visit of the proceeding cycle.

図 2.7.3-1　治験デザイン（国内 3099 試験）

出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Figure 1]

治験スケジュールは、スクリーニング期、非盲検下での 1 回の投与及び 12 週間の観察期からなる LITP、二重盲検下での 1 回の投与及び 12 週間の観察期からなる二重盲検主要評価期（MP）､非盲検下での 1 回の投与及び観察期間からなるサイクルを 3 回繰り返す OLEX 期（観察期間は、OLEX サイクル 1 及び 2 は 10～14 週間の可変期間、OLEX サイクル 3 は 12 週間の固定期間）で構成した。MP は、LITP に参加していない被験者を組み入れることとし、LITP 又は MP に参加した被験者はいずれも OLEX 期に移行できることとした。

治験期間は、スクリーニング期 1 週間、LITP 12 週間又は MP 12 週間、及び OLEX 期 32～40 週間であり、LITP 又は MP に参加した被験者で合計 45～53 週間であった。

LITP では、NT 201 を 400 U 投与したときの忍容性を評価した。MP では、NT 201 の投与量は､LITP で忍容性が良好な場合はシナリオ 1［400 U（高用量）又は 250 U（低用量）］、不良な場合はシナリオ 2［240 U（高用量）又は 150 U（低用量）］を採用することとした。OLEX 期での NT 201 の投与量は、MP で選択したシナリオの高用量とした（400 U 又は 240 U のいずれか)。

LITP で良好な忍容性が確認されたため、MP 以降の用量はシナリオ 1 を選択した［MP では 400 U（高用量）又は 250 U（低用量）、OLEX 期では 400 U を投与した］。MP では、被験者を NT 201 400 U、プラセボ 400 U、NT 201 250 U 又はプラセボ 250 U のいずれかに、4:2:2:1 の比で無作為に割り付けた。

2.7.3.1.1.2　　上肢痙縮患者を対象とした海外試験

（1）海外 SP3001 試験

海外 SP3001 試験は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として海外で実施した、NT 201 の有効性及び安全性を検討する、OLEX 期を設けた前向き、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験である。

治験デザインを図 2.7.3-2 に示す。

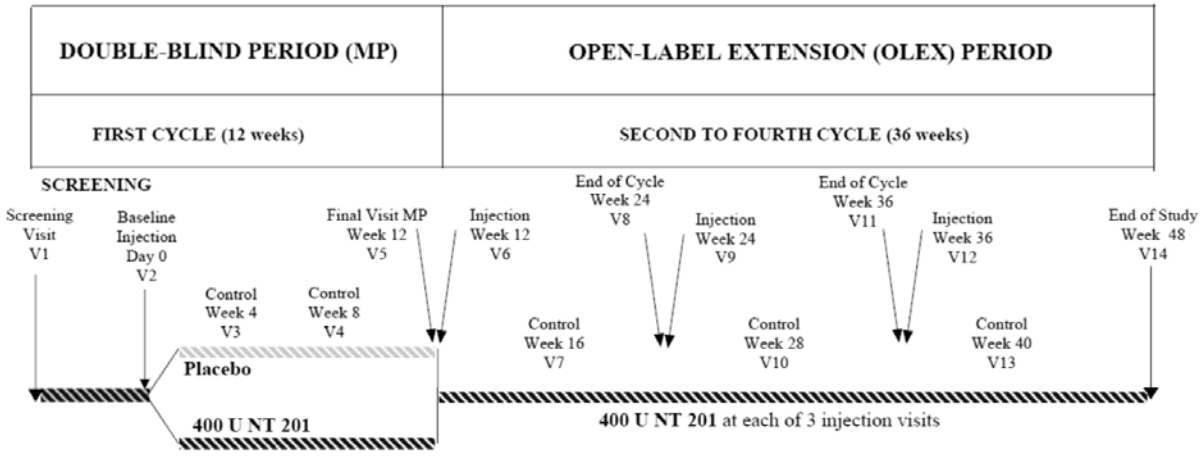


図 2.7.3-2　治験デザイン（海外 SP3001 試験）

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 1］

治験スケジュールは、スクリーニング期、二重盲検下での 1 回の投与及び 12 週間の観察期からなる MP、非盲検下での 1 回の投与及び観察期間からなるサイクルを 3 回繰り返す OLEX 期（観察期間は 12 週間で固定）で構成した。

治験期間は、スクリーニング期 1 週間、MP 12 週間、及び OLEX 期 36 週間（合計 49 週間）であった。

NT 201 の投与量は、MP 及び OLEX 期共に 400 U とした。MP では、被験者を NT 201 400 U 又はプラセボのいずれかに、2:1 の比で無作為に割り付けた。

（2）海外 0410 試験

海外 0410 試験は、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として海外で実施した、NT 201 の有効性及び安全性を検討する、OLEX 期を設けた前向き、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験である。

治験デザインを図 2.7.3-3 に示す。

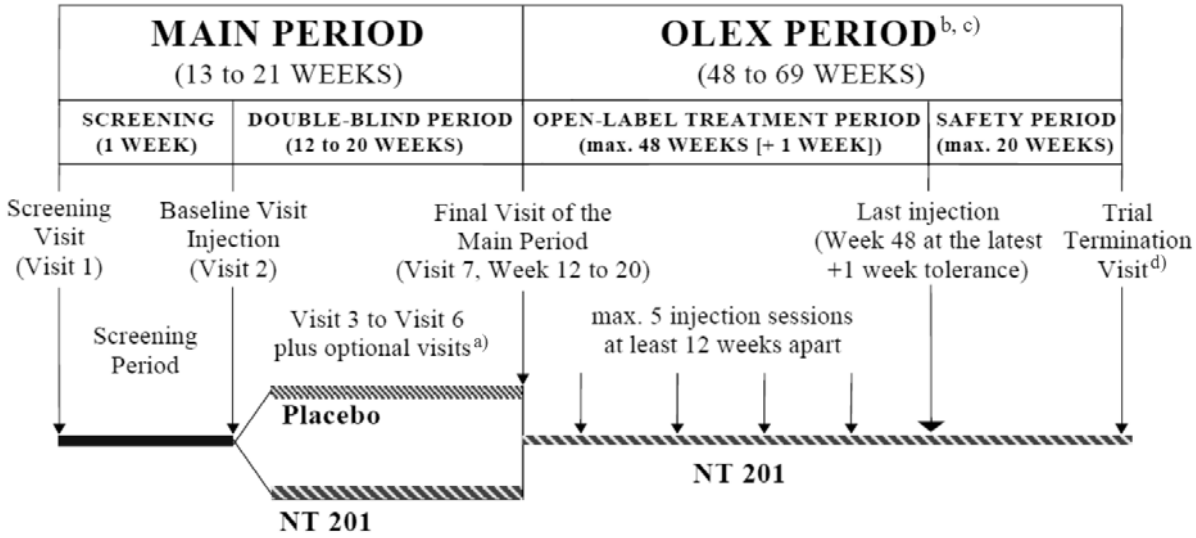


図 2.7.3-3　治験デザイン（海外 0410 試験）

a) If V7 (Final Visit of the Main Period) was not at Week 12 (± 3 days): optional main period visits or optional telephone contact were to be performed during the optional phase.
b) If the patient did not attend for a new injection, the patient was to be contacted by telephone after a period of 20 weeks following the last Injection Visit or following the Final Visit of the Main Period.
c) Telephone contacts one week after each Injection Visit and Control Visits four weeks after each Injection Visit.
d) If the patient required a new injection, he / she could have been treated with Botulinum Toxin of any serotype (other than trial medication) 12 weeks (± 3 days) after the last injection of trial medication at earliest. In this case, the Trial Termination Visit was performed at the time point of a new Botulinum Toxin injection.

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 1］

治験スケジュールは、スクリーニング期、二重盲検下での 1 回の投与及び観察期間（12～20 週間の可変期間）からなる MP（試験番号 0410/1 試験）、非盲検下で 12 週間以上の間隔で最大 5 回投与する非盲検投与期及び安全性観察期からなる OLEX 期（試験番号 0410/2 試験）で構成した。

治験期間は、MP 13～21 週間（スクリーニング期：1 週間、二重盲検期：12～20 週間）及び OLEX 期 48～69 週間（非盲検投与期：最大 48 週間＋許容範囲 1 週間、安全性観察期：最大 20 週間）であり、合計 61～90 週間であった。

NT 201 の投与量は、MP 及び OLEX 期共に 400 U とした。MP では、被験者を NT 201 400 U 又はプラセボのいずれかに、1:1 の比で無作為に割り付けた。OLEX 期では、治験担当医師と被験者が NT 201 の再投与が必要と合意した時点で、直近の投与から 12 週間以上は投与間隔を設けて再投与することとした。

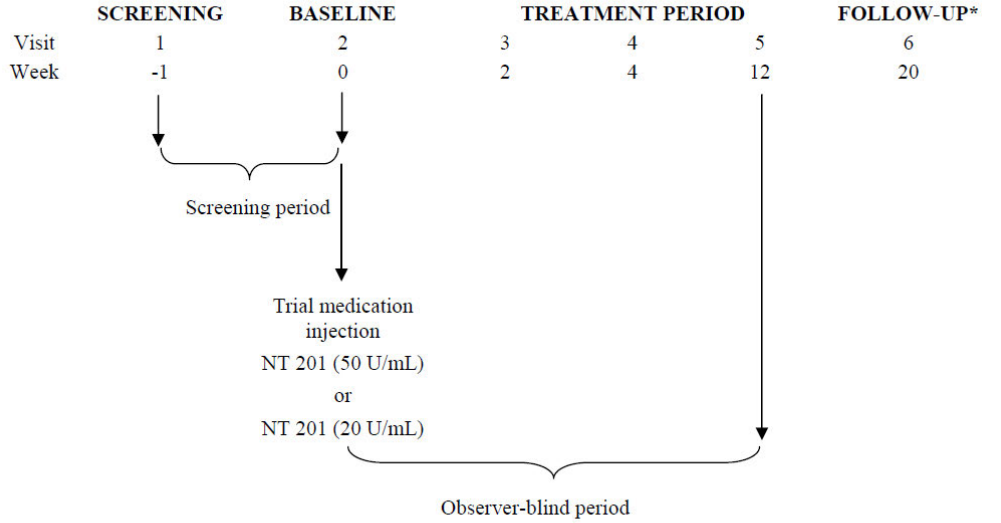
（3）海外 0607 試験

海外 0607 試験は、上肢痙縮患者を対象として海外で実施した、希釈率が異なる 2 種類の NT 201（20 又は 50 U/mL）の有効性及び安全性を検討する、前向き、無作為化、観察者盲

検、並行群間、非劣性、多施設共同試験である。

治験デザインを図 2.7.3-4 に示す。

Text Figure 1:　Study design flow-chart



*If a new injection of non-trial botulinum was given between Week 12 and Week 20, this visit was the follow-up visit. If a new injection of non-trial botulinum was given at Week 12, Visit 5 and Visit 6 were combined and performed on the same day before the new injection

図 2.7.3-4　治験デザイン（海外 0607 試験）

出典：[5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Figure 1]

治験スケジュールは、スクリーニング期、観察者盲検下で単回投与した後 12 週間の観察期間を設けた観察者盲検期、及び後観察（20 週時）で構成した。

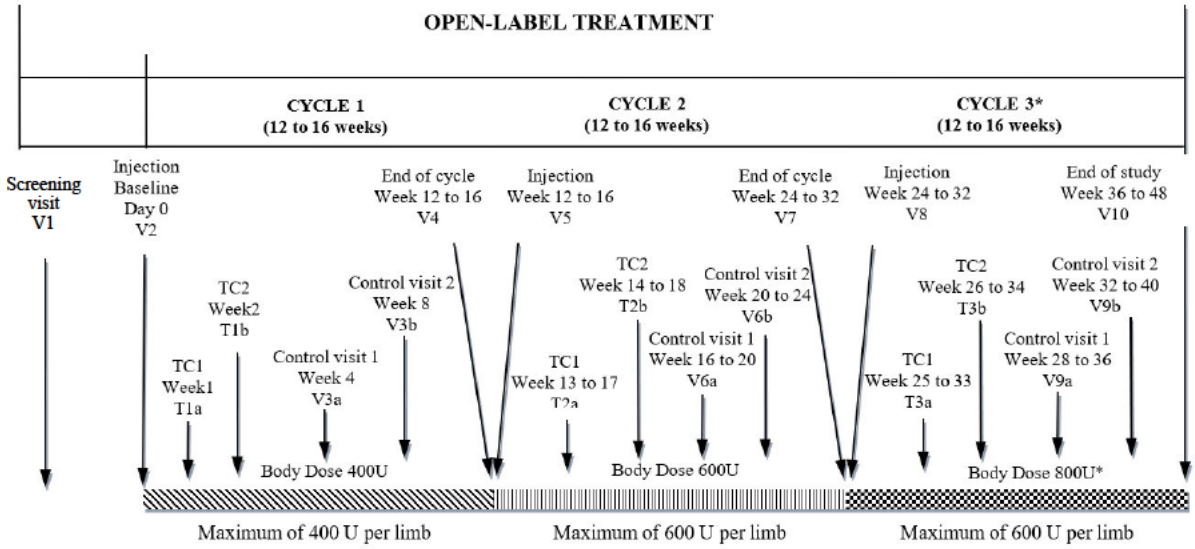
治験期間は、21 週間（スクリーニング期：1 週間、観察者盲検期：12 週間、及び後観察期間：8 週間）であった。

NT 201 の投与量は 400 U とした。希釈率が異なる 2 種類の NT 201 のいずれかに 1:1 の比で、被験者を無作為に割り付けた。

（4）海外 3053 試験

海外 3053 試験は、脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者を対象として海外で実施した、前向き、非盲検、単一群、多施設共同、用量漸増試験であり、投与量 800 U の NT 201 による治療を要する患者を対象に有効性及び安全性を検討した。

治験デザインを図 2.7.3-5 に示す。



*If a dose of 800 U was not justified, e.g., for clinical or safety reasons, a lower dose in the range of 600 U to less than 800 U was administered in injection cycle 3. For example, a REPAS score of the treated side of 0 at control visit 1 of injection cycle 2 [V6a] precluded a dose of NT 201 higher than 600 U

図 2.7.3-5　治験デザイン（海外 3053 試験）

出典：[5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Figure 1]

治験スケジュールは、スクリーニング期及び 3 回の投与サイクル（非盲検下での 1 回の投与及び 12～16 週間の観察期間で 1 サイクルとした）で構成した。

治験期間は、36～49 週間［スクリーニング期：1 週間、3 回の投与サイクル：36～48 週間（1 サイクル 12～16 週間）］であった。

以下の投与量で、NT 201 を筋肉内に 3 サイクル反復投与した。

- サイクル 1：NT 201 400 U
- サイクル 2：NT 201 600 U
- サイクル 3：NT 201 800 U

2.7.3.1.1.3　他ボツリヌス毒素製剤と有効性を比較した海外試験

他ボツリヌス毒素製剤と比較した海外試験では、NT 201 と次の製剤を比較した。

- 被験薬

  NT 201：インコボツリヌストキシン A（150 kDa）
- 対照薬

  ボトックス®/Vistabel®：A 型ボツリヌス毒素複合体（900 kDa）

  （Vistabel®：日本販売名　ボトックスビスタ®）

（1）海外 9801 試験

海外 9801 試験は、痙性斜頸を有する患者を対象として海外で実施した、3 つの異なる投与量の NT 201 又はボトックス®を単回投与し、投与 2 週時の胸鎖乳突筋の表面筋電図レベルを比較した無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験である。

治験スケジュールは、スクリーニング期、非盲検下での単回投与及び 12 週間の観察期間からなる用量設定期、及び後観察期（投与 120 日後まで観察）で構成した。

治験期間は、スクリーニング期 14 日、用量設定期 14 日、及び後観察期 106 日であった。

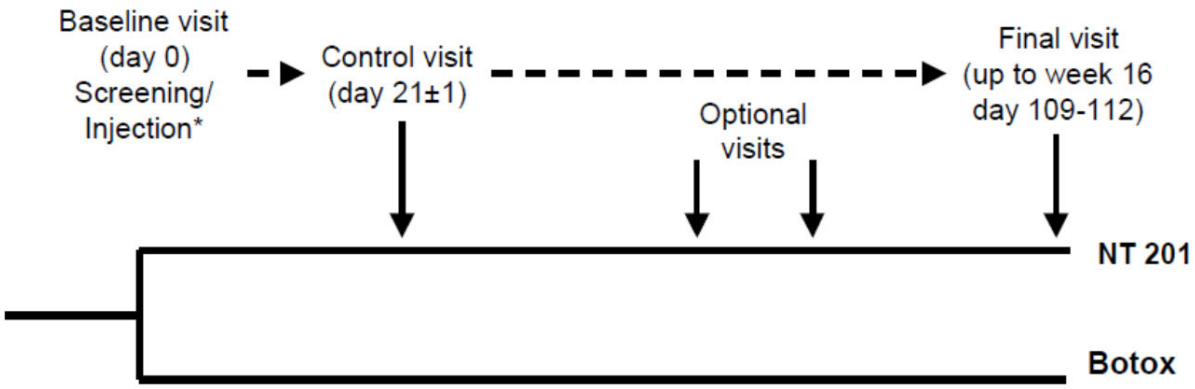
被験者を段階的に登録し、NT 201 を 10/20 U（胸鎖乳突筋に 10 U 及び頭板状筋に 20 U、以下同様）、20/40 U、30/60 U、又はボトックス® 30/60 U のいずれかを筋肉内投与した。

主要評価項目は、投与 2 週時の最大随意活性化中の胸鎖乳突筋における表面筋電図レベルの変化量とした。

（2）海外 0003 試験

海外 0003 試験は、眼瞼痙攣を有する患者を対象として海外で実施した、NT 201 とボトックス®を単回投与したときの安全性及び有効性を比較した、無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照、多施設共同試験である。

治験デザインを図 2.7.3-6 に示す。



* Injection equivalent to the last two previous injection sessions (max. 35 units per eye)

図 2.7.3-6　治験デザイン（海外 0003 試験）

出典：[5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Figure 1]

治験スケジュールは、ベースライン時（Day 0：スクリーニング及び治験薬投与）、Control visit（Day 21）、及び Final visit（最大 16 週間後）で構成した。

治験期間は、最大 16 週間であった。

治験薬は、NT 201 又はボトックス®をそれぞれ片眼当たり 35 U 以下の用量で筋肉内に単回投与した。

主要評価項目は、Day 21 における Jankovic Rating Scale（JRS）合計スコアのベースラインからの変化量とした。

（3）海外 0013 試験

海外 0013 試験は、痙性斜頸を有する患者を対象として海外で実施した、NT 201 とボト

ックス®を単回投与したときの安全性及び有効性を比較した、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、非劣性試験である。

治験スケジュールは、ベースライン時（Day 0：スクリーニング及び治験薬投与）、Control visit（Day 28）、及び Final visit（最大 16 週間後）で構成した。

治験期間は、最大 16 週間であった。

治験薬は、NT 201 又はボトックス®を 70～300 U（治験登録前の直近 2 回のボトックス®の投与量と同一の投与量）筋肉内に単回投与した。

主要評価項目は、Day 28 における Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale（TWSTRS）Severity Scale スコアのベースラインからの変化量とした。

（4）海外 GL3002 試験

海外 GL3002 試験は、眉間の表情皺治療としての Vistabel®に対する NT 201 の非劣性を検討した、前向き、無作為化、評価者及び被験者盲検、並行群間、多施設共同試験である。

治験デザインを図 2.7.3-7 に示す。

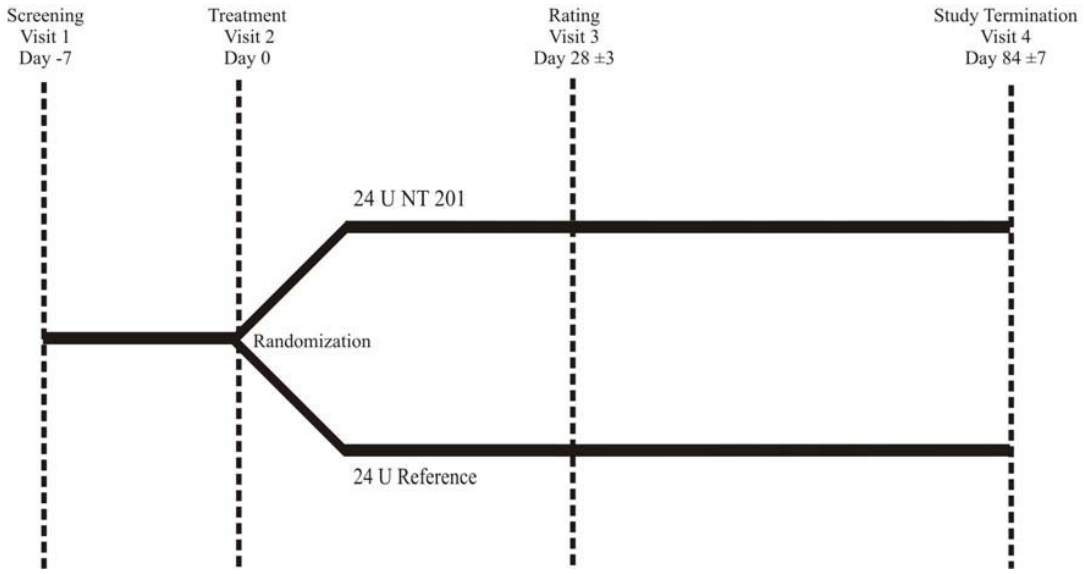


図 2.7.3-7　治験デザイン（海外 GL3002 試験）

出典：［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Figure 1］

治験スケジュールは、スクリーニング［Visit 1（Day −7）］、ベースライン［Visit 2（Day 0）：治験薬投与］、評価時［Visit 3（Day 28）］、及び治験終了時［Visit 4（Day 84）］で構成した。

治験期間は、13 週間であった。

治験薬は、NT 201 又は Vistabel®を 24 U 筋肉内に単回投与した。

主要評価項目は、最も眉をひそめた時点での Facial Wrinkle Scale（FWS）スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上改善した被験者の割合とした。

2.7.3.1.2　　投与部位及び投与量

上肢痙縮患者を対象とした試験での投与部位及び NT 201 投与量を表 2.7.3-3（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）及び表 2.7.3-4（海外 3053 試験）に示す。

表 2.7.3-3 投与部位及び NT 201 投与量（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

試験番号	国内 3099 試験					海外 SP3001 試験				海外 0410 試験		海外 0607 試験	
	MP				OLEX 期	MP [b]			OLEX 期	MP	OLEX 期		
	母指屈曲への投与有		母指屈曲への投与無										
臨床パターン [a] 投与筋	NT 201 400 U 群	NT 201 250 U 群	NT 201 400 U 群	NT 201 250 U 群		PTCP: 肘 屈曲	PTCP: 手関節 屈曲	PTCP: 握りこぶし状変形				治療歴のない被験者	治療歴のある被験者
手関節屈曲	100	62.5	100	62.5	-	-	150	-	-	-	-	-	-
橈側手根屈筋	50	31.25	50	31.25	25～100	25～100	75	25～100	25～100	50	25～100	50	25～100
尺側手根屈筋	50	31.25	50	31.25	20～100	20～100	75	20～100	20～100	40	20～100	40	20～100
握りこぶし状変形	100	62.5	100	62.5	-	-	-	100	-	-	-	-	-
浅指屈筋	50	31.25	50	31.25	25～100	25～100	25～100	40～60	25～100	40	40～100	20	25～50
深指屈筋	50	31.25	50	31.25	25～100	25～100	25～100	40～60	25～100	40	40～100	20	25～50
肘屈曲	150 [c]	93.75 [c]	200 [c]	125 [c]	-	200	-	-	-	-	-	-	-
腕橈骨筋	-	-	-	-	25～100	25～50	25～100	25～100	25～100	60	25～100	60	25～100
上腕二頭筋	100	62.5	100	62.5	50～200	50～100	75～200	75～200	75～200	80	75～200	80	75～200
上腕筋	-	-	50	31.25	25～100	50～100	25～100	25～100	25～100	50	40～150	50	40～150
前腕回内	- [c]	- [c]	- [c]	- [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
方形回内筋	-	-	-	-	10～50	10～50	10～50	10～50	10～50	25	10～50	25	10～50
円回内筋	50	31.25	50	31.25	25～75	25～75	25～75	25～75	25～75	40	25～75	40～50	25～75
掌中の母指屈曲	50	31.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
長母指屈筋	20	12.5	-	-	10～50	10～50	10～50	10～50	10～50	20	10～50	20	10～50
母指内転筋	20	12.5	-	-	5～30	5～30	5～30	5～30	5～30	10	5～30	10	5～30
短母指屈筋又は母指対立筋	10	6.25	-	-	5～30	5～30	5～30	5～30	5～30	10	5～30	10	5～30
手内在筋優位	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
虫様筋／骨間筋（虫様筋ごと）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	5～15
1 回の総投与量	400	250	400	250	400	400			400	400	400	400	

AS: Ashworth Scale、MP: 二重盲検主要評価期、OLEX 期: 非盲検継続期、PTCP: 主要標的とした臨床パターン（primary target clinical pattern）

a）投与必須とした臨床パターン

国内 3099 試験：MP 及び OLEX 期共に、手関節屈曲、握りこぶし状変形、肘屈曲、及び前腕回内（掌中の母指屈曲への投与はオプションとした）
海外 SP3001 試験：MP では、手関節屈曲、握りこぶし状変形、及び肘屈曲
海外 0410 試験：MP では手関節屈曲及び握りこぶし状変形、OLEX 期では AS スコアが 2 以上の臨床パターン
海外 0607 試験：手関節屈曲及び肘屈曲

b）海外 SP3001 試験：MP では、PTCP に対する投与量を固定し（手関節屈曲の場合は 150 U、握りこぶし状変形の場合は 100 U、肘屈曲の場合は 200 U）、PTCP 以外の臨床パターンに対しては規定された範囲内で投与量を選択することとした。

c）国内 3099 試験：肘屈曲及び前腕回内に対する投与量

単位：U

出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 3、Table 4、Table 6、5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験 Table 4、Table 5、Table 6、Table 7、5.3.5.1-3 海外 0410/1 試験 Text Table 3、Text Table 4、Text Table 5、5.3.5.1-5 海外 0607 試験 Text Table 2、Text Table 3］

表 2.7.3-4　投与部位及び NT 201 投与量（海外 3053 試験）

臨床パターン	投与量（U）
上肢痙縮	
肩内旋／肩伸展／肩内転	100～250
肘屈曲	150～300
肘伸展	50～100
前腕回内	75～100
手関節屈曲	75～150
握りこぶし状変形	75～150
掌中の母指屈曲	50～100
下肢痙縮	
股関節屈曲	100～400
股関節内転	100～400
股関節内旋	100～400
膝関節屈曲	125～400
膝関節伸展	100～400
内反尖足	100～400
外反尖足	100～400
母趾伸展	25～100
足趾屈曲	50～100

出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 1、Table 2］

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験

1）国内 3099 試験

国内 3099 試験では、痙縮を発症した筋肉に対して NT 201 を分割して筋肉内投与することとした。NT 201 投与時はいずれも、筋電計、スティミュレーター又は超音波検査を用いて投与する筋を特定した。LITP で 400 U の忍容性が良好であったため、MP での 1 回の総投与量はシナリオ 1［400 U（高用量）又は 250 U（低用量）］を採用した。MP では臨床パターンごとに投与量を固定した。OLEX 期では規定された範囲内で臨床パターンごとに投与量を選択し、1 回の総投与量が 400 U を超えないこととした。なお、MP 及び OLEX 期では、掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）への投与の要否により、表 2.7.3-3 に示すいずれかの用量で投与することとした。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験

1）海外 SP3001 試験

海外 SP3001 試験では、痙縮を発症した筋肉に対して NT 201 を分割して筋肉内投与することとした。NT 201 投与時はいずれも、筋電計又はスティミュレーターを用いて投与する筋を特定した。初回投与の前に、治験担当医師は「肘屈曲（flexed elbow）」、「手関節屈曲（flexed wrist）」、又は「握りこぶし状変形（clenched fist）」の 3 つの中から主要標的とした臨床パターン（Primary Target Clinical Pattern：PTCP）を一つ選択した。投与量は、PTCP 及びその他の臨床パターンごとに表 2.7.3-3 に示す範囲から選択し、1 回の総投与量は MP 及び OLEX 期の各サイクルで、いずれも 400 U を超えないこととした。

2）海外 0410 試験

海外 0410 試験では、痙縮した筋肉に対して NT 201 を分割して筋肉内投与することとした。NT 201 投与時はいずれも、筋電計を用いた（スティミュレーターの併用を推奨することとした）。

MP では筋肉ごとに投与量を固定し、左右どちらかの腕に投与することとした。初回投与の前に、医師は臨床パターン及びその Ashworth Scale（AS）スコアを評価し、AS スコアが 2 以上の臨床パターンには NT 201 を必須で投与することとした［すなわち、「手関節屈曲（flexed wrist）」及び「握りこぶし状変形（clenched fist）」には NT 201 を必須で投与する］。それ以外の臨床パターンについては、臨床症状から優先度を判断した上で投与する筋肉を選択し、1 回の総投与量が 400 U を超えないこととした。

OLEX 期では規定された範囲内で投与筋ごとに投与量を選択し、表 2.7.3-3 に示すいずれの臨床パターンにも投与できることとした。AS スコアが 2 以上の臨床パターンには、MP 同様、NT 201 を必須で投与することとした。1 回の総投与量は、400 U を超えないこととした。

3）海外 0607 試験

海外 0607 試験では、痙縮を発症した筋肉に対して NT 201 を分割して筋肉内投与することとした。NT 201 投与時には、任意で筋電計、スティミュレーター又は超音波検査を用いた。

左右どちらかの腕において、AS スコアが 2 以上の筋肉には NT 201 を必須で投与することとした［すなわち、「手関節屈曲（flexed wrist）」又は「手関節屈曲及び肘屈曲（flexed elbow）」には NT 201 の投与を必須とする］。それ以外の筋肉については、必要に応じて投与することとし、1 回の総投与量が 400 U を超えないこととした。なお、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無により、表 2.7.3-3 に示すいずれかの用量で投与することとした。

4）海外 3053 試験

海外 3053 試験では、痙縮を発症した筋肉に対して NT 201 を筋肉内投与することとした。NT 201 投与時はいずれも、筋電計、スティミュレーター又は超音波検査を用いて投与する筋を特定した。投与部位は同側の体肢とし、治験期間を通じて変更しないこととした。

医師は、スクリーニング時に標的とする臨床パターン（target clinical pattern）を選択し、いずれのサイクルでも標的とする臨床パターンは変更しないこととした。標的とする臨床パターンの他に、各サイクルの治験薬投与前に、医師が臨床上の必要性を判断し、治療する臨床パターン（clinical patterns treated）を選択した。サイクル 1 及び 2 では、上肢のみ又は下肢のみの投与も可能としたが、サイクル 3 では上肢及び下肢いずれも投与することとした。

投与量は、標的とする臨床パターン及び治療対象とする臨床パターンに影響を及ぼ

す筋肉ごとに表 2.7.3-4 に示す範囲から選択し、1 回の総投与量はサイクル 1 では 400 U、サイクル 2 では 600 U、及びサイクル 3 では 800 U を超えないこととした。

2.7.3.1.3　有効性評価項目

上肢痙縮患者を対象とした試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）で用いた有効性の評価項目を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-5　上肢痙縮患者を対象とした試験における有効性の評価項目

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					
機能障害度の全般的印象（CGI）	○	-	-	-	-
全般的印象の変化スケール（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: 治療反応の全般的評価（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: 他動関節可動域（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］

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

海外の 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）で用いた AS は、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尺度である[1)]。脳卒中後の痙縮を対象とするボツリヌス毒素製剤の臨床試験では、治療効果の評価に MAS[2)] と共

に広く用いられており[3)、4)、5)、6)]、AS を用いた NT 201 のプラセボ対照第 III 相試験で結果の頑健性が示されている[7)]。国内 3099 試験では、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他ボツリヌス毒素製剤の臨床試験[8)、9)]でも使用されていること、及び 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、AS ではなく MAS を用いた。

以下に、AS 及び MAS の評価スケールを示す。

Ashworth Scale（AS）

0　筋緊張の亢進はない。
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。
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。
3　かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。
4　患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。

Modified Ashworth Scale（MAS）

0　筋緊張の亢進はない。
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。
1.5　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。
3　かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。
4　患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。

なお、AS/MAS の評価対象について、各試験の総括報告書では、痙縮の臨床パターン又は対応する原因筋で記載したが、本項では、以降の結果は臨床パターンで統一して記載した。AS/MAS の評価対象について、表記の対比を表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6　AS/MAS による評価対象：表記の対比

部位	臨床パターン	原因筋
手関節	手関節屈曲 （Flexed wrist）	手関節屈筋 （Wrist flexors）
肘	肘屈曲 （Flexed elbow）	肘関節屈筋 （Elbow flexors）
手指	握りこぶし状変形 （Clenched fist）	手指屈筋 （Finger flexors）
母指	掌中の母指屈曲 （Thumb-in-palm）	母指屈筋 （Thumb flexors）
前腕	前腕回内 （Pronated forearm）	前腕回内筋 （Forearm pronators）

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

国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験で用いた DAS は、痙縮に伴う機能障害度を評価する尺度である。評価者間及び評価者内の信頼性が良好であるとされており [4]、上肢痙縮患者を対象とした臨床試験で日常生活の活動性に対する治療効果の評価に用いられている [4)、9)、10)]。

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 段階の尺度で評価した。なお、LITP/MP のスクリーニング時及びベースライン、並びに各 OLEX サイクルのベースラインにおいて、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。

DAS 評価項目

手の衛生状態（hygiene）：

浸軟・潰瘍形成・手掌感染の程度、手掌、及び手の清潔さ、手洗いができるか、爪の手入れができるか、衛生に関わる障害がどの程度日常生活の妨げになっているかを評価する。

着衣動作（dressing）：

被験者が衣服（シャツ、上着、手袋など）の着脱をどの程度容易にできるか、また、上肢の位置異常が更衣動作に関してどの程度日常生活の妨げになっているかを評価する。

肢位（limb position）：

上肢の位置異常の程度を評価する。

疼痛（pain）：

上肢痙縮に関連する疼痛又は不快感の程度を評価する。

評価尺度

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）

2.7.3.1.3.3　全般的印象

（1）機能障害度の全般的印象：Clinical Global Impression（CGI）

国内 3099 試験では、11 段階のリッカートスケール（−5〜+5：−5 が最悪の状態、+5 が最良の状態）を用いて、痙縮の状態を評価した。評価は、被験者、医師、及び介護者が、それぞれ実施した。「介護者」は、担当の理学療法士、作業療法士、又は介護者と解される。理学療法士、作業療法士又は介護者がいない被験者、担当の理学療法士、作業療法士又は介護者が治験参加を望まない被験者、及び理学療法士、作業療法士又は介護者が質問への

回答に同意しない被験者については、理学療法士／作業療法士／介護者による CGI の評価は行わないこととした。

（2）全般的印象の変化スケール：Global Impression of Change Scales（GICS）

海外 SP3001 試験では、以下に示す 7 段階のリッカートスケール（−3～+3）を用いて、上肢痙縮について直近の投与前からの全般的な変化を評価した。

+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）

評価は、被験者、医師、及び介護者が、それぞれ実施した。

（3）有効性の全般的評価：Global assessment of efficacy

海外 0410 試験及び海外 3053 試験では、以下に示す 4 段階評価（1～4）を用いて、有効性を全般的に評価した。

1 = Very good（非常に良い）
2 = Good（良い）
3 = Moderate（中等度）
4 = Poor（悪い）

評価は、被験者、医師、及び介護者が、それぞれ実施した。

（4）治療反応の全般的評価：Global Assessment of Treatment Response（GATR）

海外 0607 試験では、以下に示す 9 段階のリッカートスケール（−4～+4）を用いて、有効性を全般的に評価した。

–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）

評価は、被験者及び医師が、それぞれ実施した。

2.7.3.1.3.4　　その他の有効性評価項目

海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験では、以下の有効性評価項目を設定した。

（1）介護負担感スケール（Carer burden scale）

介護負担感スケールは、介護者の身体的な負担感の軽減に対する上肢痙縮に対する薬物治療の貢献度を評価する尺度である[11)]。海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験で用いた介護負担感スケール（改訂版）は、介護者にとって対処が困難であることが多いとされる「applying a splint（副木を当てる）」を、評価項目として追加したものである。海外 0410 試験では、介護への負担感をより感度高く反映させるため、介護負担感スケール（改訂版）の評価尺度に、さらに「no carer's help required（介護を必要としない）」を追加したものが使用されており[7)]、海外 SP3001 試験でもこれと同じものを使用した。

評価時点直前の 7 日間における介護の状況について、以下の 5 項目に対する負担感をそれぞれ 5 段階［該当する場合は「no carer's help required（介護を必要としない）」も選択可能］の尺度で、介護者が評価した。

介護負担感スケール（改訂版）の評価項目

A = Cleaning the palm of the affected hand.　（痙縮のある手の掌を洗う）
B = Cutting the fingernails of the affected hand.　（痙縮のある手の爪を切る）
C = Cleaning the armpit of the affected arm.　（痙縮のある腕の脇の下を洗う）
D = Putting the affected arm through the sleeve (e.g., coat, shirt, jacket).　［痙縮のある腕を袖（例：コート、シャツ、ジャケット）に通す］
E = Applying a splint on the affected arm.　（痙縮のある腕に副木を当てる）

評価尺度

No carer's help required（介護を必要としない）
0 = No difficulty（介護に困難はない）
1 = A little difficulty（やや困難）
2 = Moderate difficulty（中等度の困難）
3 = A great deal of difficulty（著しく困難）
4 = Cannot do the task（介護不能）

（2）「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」

海外 SP3001 試験では、「効果発現までの期間」（MP のみ）を評価項目として設定した。効果発現日は、被験者の判断によるものとし、被験者が治験薬投与後に効果が出たと感じた日とした。MP 及び OLEX 期いずれも投与期間を 12 週間と固定しているため、「効果減弱までの期間」及び「効果持続期間」は評価しなかった。

海外 0410 試験では、「効果発現までの期間」（MP のみ）、「効果減弱までの期間」（MP のみ）、及び「効果持続期間」（MP 及び OLEX 期）を評価項目として設定した。効果発現日及び効果減弱日は、被験者の判断によるものとし、それぞれ被験者が治験薬投与後に効果が出たと感じた日及び効果が減弱したと感じた日とした。MP の「効果持続期間」は、治験薬投与日から新たな治験薬投与が必要となる日までと定義した。OLEX 期の「効果持続期間」は、各投与サイクルの治験薬投与日から次の投与サイクルの治験薬投与日までの期間と定義した。

（3）EuroQol 5-Dimensions Questionnaire（EQ-5D）™

海外 SP3001 試験及び海外 3053 試験で用いた EQ-5D™ は、Quality of Life（QOL）に関する質問票であり、健康関連 QOL に対する標準化された評価尺度である。EQ-5D™ は、日常の身体的な活動能、痛覚、及び精神状態に関連する 5 項目について評価する。活動障害及び痙縮に対するボツリヌス毒素製剤の効果を検討する試験では、EQ-5D™ が使用される頻度が増えている[12)、13)、14)]。

EQ-5D™ は、被験者自身が回答するものとして設計されたが、被験者以外の人物が回答した場合でも有効であることが確認されている。痙縮に関連する障害のため手書きが困難で、自分で質問票に記入することができない被験者は、記入を依頼することができ、その場合、医師、介護者、又は代理人が被験者の評価、署名、及び日付を記入することとした。

以下の各項目について、評価日の自身の健康状態に最も近いものを一つ選択し、各々の回答を 1［best quality（最も良い）］～3［worst quality（最も悪い）］でスコア化した。スコアが低下するほど、QOL が改善することを示す。

Mobility（移動の程度）

I have no problems in walking about.　（歩き回るのに問題はない）

I have some problems in walking about.　（歩き回るのにいくらか問題がある）

I am confined to bed.　［ベッド（床）に寝たきりである］

Self-Care（身の回りの管理）

I have no problems with self-care.　（身の回りの管理に問題はない）

I have some problems washing or dressing myself.　（洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある）

I am unable to wash or dress myself.　（洗面や着替えを自分でできない）

Usual Activities (e.g., work, study, housework, family or leisure activities)

［ふだんの活動（例：仕事、勉強、家族・余暇活動）］

I have no problems with performing my usual activities.　（ふだんの活動を行うのに問題はない）

I have some problems with performing my usual activities.　（ふだんの活動を行うのにいくらか問題がある）

I am unable to perform my usual activities.　（ふだんの活動を行うことができない）

Pain/Discomfort（痛み／不快感）

I have no pain or discomfort.（痛みや不快感はない）

I have moderate pain or discomfort.（中等度の痛みや不快感がある）

I have extreme pain or discomfort.（ひどい痛みや不快感がある）

Anxiety/Depression（不安／ふさぎ込み）

I am not anxious or depressed.（不安でもふさぎ込んでもいない）

I am moderately anxious or depressed.（中等度に不安又はふさぎ込んでいる）

I am extremely anxious or depressed.（ひどく不安又はふさぎ込んでいる）

また、評価時点の自身の健康状態について、視覚的アナログ尺度（Visual Analogue Scale : VAS）により、0［Worst imaginable state of health（考えられるなかで最悪の健康状態)］～100［Best imaginable state of health（考えられるなかで最良の健康状態)］で、被験者自身が評価した。

（4）Frenchay Arm Test（FAT）

海外 0607 試験で用いた FAT は、上肢の機能を評価する標準的な方法である。被験者は、膝に手を置き腰掛けた状態から、治療対象とした上肢で以下の 5 つの項目を実施し、その結果を 2 段階で評価した。

FAT 評価項目

1. Stabilize a ruler while drawing a line with a pencil held in the other hand. To pass the ruler must be held firmly.（治療対象とした手で定規をしっかりと押さえながら、他方の手で鉛筆を使って線を引く。）
2. Grasp a cylinder (12 mm diameter, 5 cm long) set on its end approximately 15 cm from the table edge, lift about 30 cm and replace it without dropping.（机の端から約 15 cm の位置に置かれた、直径 12 mm 長さ 5 cm の円柱をしっかりと握り、落とすことなく机の端から約 30 cm の位置に移動させる。）
3. Pick up a glass half-full of water positioned 15 to 30 cm from the table edge, drink some water and replace the glass without spilling any water.（机の端から約 15～30 cm の位置に置かれた、水が半分入ったグラスを手に取り、水をこぼすことなく水を飲み、元の位置に戻す。）
4. Remove and replace a sprung clothes peg from a 10 mm diameter dowel, 15 cm long, set in a 10 cm square base, placed 15 to 30 cm from the table edge. He is not to drop the peg or to knock the dowel over.（机の端から 15～30 cm の位置に置かれた、10 cm 四方の土台に打った直径 10 mm 長さ 15 cm の木釘から、ばねの付いた洗濯ばさみを取り外し元に戻す。洗濯ばさみを落とさない又は木釘が倒れないようにする。）

5. Comb his hair (or imitate); he must comb across the top, down the back and down to each side of the head. ［髪をくしでとかす（又はとかす真似をする）; 頭頂部を越え、頭部の後ろ側及び両側を下に向かうようにとかす。］

評価尺度

0 = Failed（失敗）

1 = Successfully passed（成功）

（5）Activity of Daily Living（ADL）スコア

海外 0607 試験で用いた ADL は、Barthel Index[15] のうち feeding（食事）、grooming（整容）、toilet use（トイレ動作）、bathing（入浴）、及び dressing（着替え）について評価した。

Feeding（食事）

0 = Unable（不可能）

1 = Needs help cutting, spreading butter etc. （バターを切って塗る等の介助を要する）

2 = Independent（自立）

Grooming（整容）

0 = Needs help with personal care（部分介助）

1 = Independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)［自立（洗面、整髪、歯 磨き、ひげ剃り）］

Toilet use（トイレ動作）

0 = Dependent（全介助）

1 = Need some help, but could do something alone（部分介助）

2 = Independent (on and off, dressing, wiping) （自立）

Bathing（入浴）

0 = Dependent（全介助）

1 = Independent（自立）

Dressing（着替え）

0 = Dependent（全介助）

1 = Needs help but could do about half unaided（半分程度は自分で行える）

2 = Independent (including buttons, zips, laces, etc.) ［自立（ボタン、ファスナー、ひも等）］

（6）他動関節可動域：Passive Range of Motion（PROM）

海外 0607 試験で用いた PROM では、手関節及び肘について、基本肢位からの運動機能を計測した。基本肢位は、立っている／座っている人の垂直の位置と定義した。手関節では最大背屈位、中間位、及び最大掌屈位について、肘では最大伸展位、中間位、及び最大屈曲位について、角度計を用いて計測した。

（7）Resistance to Passive Movement Scale（REPAS）

海外 3053 試験で用いた REPAS は、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 26 項目で評価する、内的整合性が高い評価尺度である[16)]。海外 3053 試験では、片方の体側のみに NT 201 を投与したため、26 項目のうち、上肢に関連する 8 項目［肩外旋（shoulder external rotation）、肩屈曲（shoulder flexion）、肩外転（shoulder abduction）、肘屈曲（elbow flexion）、肘伸展（elbow extension）、前腕回外（forearm supination）、手関節伸展（wrist extension）、及び手指伸展（finger extension）］、及び下肢に関連する 5 項目［股関節外旋（hip external rotation）、膝関節屈曲（knee flexion）、膝関節伸展（knee extension）、足関節伸展／回内（foot extension/pronation）、及び足背屈（foot dorsiflexion）］の計 13 項目に限定して評価した。REPAS スコアは、REPAS の各項目での AS スコアを合計したものであり、0（いずれの項目でも他動運動への抵抗なし）～52（いずれの項目でも他動運動に対し患部が硬直）の範囲となる。

（8）Functional Ambulation Classification （FAC）scale

海外 3053 試験で用いた FAC scale は、被験者の自立性及び歩行能力（座位から立ち上がる能力は含まない）を評価する尺度であり[17)、18)、19)]、以下の 6 段階で評価した。

Level 0

No functional ambulation: Subject cannot ambulate, ambulates in parallel bars only, or requires supervision or physical assistance from more than one person to ambulate safely outside of parallel bars.

（歩行不能：歩行できず、歩けても平行棒の中のみである。平行棒の外を歩くためには、2 人以上による監視又は身体的な介助を要する。）

Level 1

Ambulator-dependent for physical assistance – Level II: Subject requires manual contacts of no more than one person during ambulation on level surfaces to prevent falling. Manual contacts are continuous and necessary to support BW as well as maintain balance and/or assist coordination.

［介助歩行（Level II）：転倒を防ぐため、平地歩行中は常に身体接触による介助を要する。介助者は 1 人のみ。介助は、バランスの保持、運動の補助だけでなく体重も支えている。］

Level 2

Ambulator-dependent for physical assistance – Level I: Subject requires manual contact of no more than one person during ambulation on level surfaces to prevent falling. Manual contact consists of continuous or intermittent light touch to assist balance or coordination.

［介助歩行（Level I）：転倒を防ぐため、平地歩行中は常に、又はときどき身体接触による介助を要する。介助者は 1 人のみ。介助は、バランスの保持、運動の補助のために軽く触れる程度。］

Level 3

Ambulator-dependent for supervision: Subject can physically ambulate on level surfaces without manual contact of another person, but for safety requires standby guarding of no more than one person because of poor judgment, questionable cardiac status, or the need for verbal cuing to complete the task.

（監視歩行：身体的には身体接触による介助なしで平地歩行が可能だが、判断力に乏しい、心機能に問題がある、又は口頭での指示を要するといった理由により、安全を確保するために介助を要する。介助者は 1 人のみ。）

Level 4

Ambulator-independent, level surfaces only: Subject can ambulate independently on level surfaces, but requires supervision or physical assistance to negotiate any of the following: stairs, inclines, or non-level surfaces.

（平地のみ歩行自立：平地では歩行が可能だが、階段、斜面、不整地では監視や身体的介助を要する。）

Level 5

Ambulator-independent. Subject can ambulate independently on non-level and level surfaces, stairs, and inclines.

（歩行自立：平地、不整地、階段、斜面での歩行が可能。）

（9）Goal Attainment Scale（GAS）

海外 3053 試験で用いた GAS は、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であり [20]、以下の 5 段階で評価した。各サイクルのベースライン評価時（Visit 2、5、及び 8）に、被験者と治療に関わる者とで相談し、治療対象とする体肢ごとに被験者本人にとって実現可能な目標を二つ特定し、目標ごとに重要度と難易度を定義することとした。医師は、目標ごとに以下の 5 段階で評価した。

−2= A lot less than expected（予想より低い）
−1= A little less than expected（予想よりやや低い）
0= Expected level of achievement（予想通り）
+1= A little better than expected（予想よりやや高い）
+2= A lot better than expected（予想より高い）

各サイクルのベースライン値を「−1」とし、投与後に予想されたレベルになった場合の変化量は「1」（すなわち、−1 から 0 に変化）となるようにした。

2.7.3.1.4　統計解析方法

2.7.3.1.4.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験

2.7.3.1.4.1.1　国内 3099 試験

（1）解析対象集団

1）MP

- 安全性解析対象集団（Safety Evaluation Set：SES）：MP で治験薬を 1 回以上投与された被験者
- 最大の解析対象集団（FAS）（有効性の主解析）：
  SES 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
- 治験実施計画書適合集団（PPS）（有効性の副解析）：
  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

2）OLEX 期

- SES：OLEX 期で治験薬を 1 回以上投与された被験者
- FAS：
  SES 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

（2）統計解析手法

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）までの変化量の曲線下面積（AUC）」は、FAS を対象として階層的手順により解析した。すなわち、最初に NT 201 400 U 群と対応するプラセボ群を比較し、有意な結果が認められた場合にのみ、次に NT 201 250 U 群と対応するプラセボ群の比較を行うこととした。「手関節屈曲の MAS スコアのベースライン値」を共変量とし、「施設（地域を考慮して併合する）」、「投与群」、及び「性別」を因子として、共分散分析を行った。有意水準は、両側 5%とした。各投与群の最小二乗平均値とその投与群間差に関して、標準誤差及び 95%信頼区間を示すと共に、共分散分析による p 値も示した。手関節屈曲の MAS スコアの欠測値があった場合、単発の欠測値は補完せず、欠測値以外のスコアで AUC を算出した。連続した欠測値は、ベースライン値による欠測値の補完（BOCF）法により補完した。各投与群での治験中止の被験者数は同程度と考えられるため、保守的な補完方法と考えた。

主要評価項目に対する感度分析として、PPS を対象として解析した。また、FAS を対象とした CC での解析で、欠測値の補完の影響を確認した。

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」は、FAS 及び PPS を対象として解析した。主要評価項目の解析と同様に共分散分析（有意水準は両側 5%）を行い、欠測値は BOCF 法で補完し、その影響を FAS を対象とした OC での解析で確認した。各投与群の最小二乗平均値とその群間差に関して、標準誤差及び 95%信頼区間を示すと共に、共分散分析による p 値も示した。4 週時における手関節屈曲における MAS スコア及びベースラインからの変化量については、記述統計量も示した。

その他の評価項目は、LITP、MP、及び OLEX 期も、FAS を対象とし、MP での MAS のみ PPS を対象としたサポーティブな解析を行った。連続変数は記述統計量で要約し、カテゴリカルデータはデータ数及び百分率で示し、ベースライン及びベースライン後の分布に

関するシフトテーブルを作成した。

適宜、信頼区間及び p 値を示した。また、可能な場合には主要評価項目や副次評価項目と同様に、ベースライン値を共変量とし、性別、施設、及び投与群を因子とした探索的な共分散分析を行った。なお、LITP 及び OLEX 期のデータについては、検定は行わずに記述統計量のみを示した。

2.7.3.1.4.2　上肢痙縮患者を対象とした海外試験

2.7.3.1.4.2.1　海外 SP3001 試験

（1）解析対象集団

1）MP

- SES：MP で治験薬を 1 回以上投与された被験者
- FAS（有効性の主解析）：
  SES のうち、主要評価項目が評価可能である［少なくとも主要標的とした臨床パターン（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
- PPS（有効性の副解析）：
  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

2）OLEX 期

- SES：OLEX 期で治験薬を 1 回以上投与された被験者
- FAS：
  SES 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

（2）統計解析手法

2 つの主要評価項目［「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「医師の評価による 4 週時の全般的印象の変化：Global Impression of Change Scales（GICS）」］の解析は、NT 201 群とプラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差を共分散分析（有意水準 両側 0.05）により検定した。いずれの評価項目でも「投与群」、「国ごとに併合した施設」、及び「性別」を因子とし、共変量は、AS スコアのベースラインからの変化量では「ベースラインの AS スコア」、GICS では「3 つの臨床パターンの AS スコアの中央値」とした。検証的検定では FAS を対象とし、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した。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設定した。

その他すべての検定は探索的とした。感度分析は、PPS 及び FAS 共に、OC での解析に加え、Mixed-Model for Repeated Measurement（MMRM）法による解析を実施した。また、PTCP の違いによる効果の差がみられるかを確認するため、主要評価項目について PTCP ごとに共分散分析により部分集団解析をした。さらに、仮定した正規分布からの逸脱の影響

を検討するため、2 つの主要評価項目の感度分析として、ノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定を行った（FAS 及び PPS を対象とし、欠測値は AS スコアでは LOCF 法により補完し、GICS では 0 で補完した（つまり、ベースラインから変化なし）。投与群ごとのベースラインからの変化量（ベースライン後の Visit のスコアーベースライン時のスコア）は一標本の Wilcoxon の符号付順位検定を用いて解析した。

2.7.3.1.4.2.2　海外 0410 試験

（1）解析対象集団

1）MP

- 安全性解析対象集団（Evaluable for Safety：EFS）：MP で治験薬を 1 回以上投与された被験者
- Intent-to-Treat（ITT）（有効性の主解析）：
  無作為化され、主要評価項目に欠測のない被験者
- 治験実施計画書適合集団（TPP）（有効性の副解析）：
  ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者

2）OLEX 期

- EFS：OLEX 期で治験薬を 1 回以上投与された被験者
- ITT：EFS と同一とした。
- TPP：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者

（2）統計解析手法

主要評価項目の検証的検定は、ITT を対象とし、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、NT 201 群とプラセボ群の比較（オッズ比）を、「ベースラインの AS スコア」を共変量、「投与群」、「性別」、「年齢」（カテゴリ化）、「Body Mass Index（BMI）」（カテゴリ化）、「治療歴がある／治療歴がない」、及び「国ごとに併合した施設」を因子としたロジスティック回帰モデルにより行った。欠測値は補完せず OC で解析した。また、それに加え、投与群以外の独立変数は、上記のフルモデルから変数選択（変数減少法）により有意な（$p = 0.2$）共変量又は因子のみを残したモデル、さらに感度分析として独立変数は投与群のみとしたモデルによる結果も示した。有効性副次評価項目は ITT（1 次）及び TPP（2 次）を対象に、記述的及び探索的な方法で解析した。多重性の調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.2.3　海外 0607 試験

（1）解析対象集団

- SES：治験薬を 1 回以上投与された被験者
- PPS（有効性の主解析）：

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
- FAS（有効性の副解析）：無作為化されたすべての被験者

（2）統計解析手法

主要評価項目の主解析は PPS を対象に、副次解析は FAS を対象に実施した。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）の割合の投与群間差の両側 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。さらに、未調整のオッズ比の信頼区間を算出し、また、ロジスティック回帰モデルを用いて調整したオッズ比の信頼区間も算出した。このモデルでは、「投与群」及び「併合した施設」を因子、「ベースラインの DAS スコア」を共変量とした。副次評価項目について、すべての検定手順及び信頼区間の算出は、記述的及び探索的に実施した。解析は PPS 及び FAS を対象に実施した。

2.7.3.1.4.2.4　海外 3053 試験

（1）解析対象集団
- SES：治験薬を 1 回以上投与された被験者
- FAS（有効性の主解析）：SES と同一とした。
- PPS（有効性の副解析）：
  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

（2）統計解析手法

すべての有効性解析は、主に FAS を対象とし、感度分析として PPS を対象として実施した。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た。質的変数については、頻度及び割合並びにシフトテーブルを示した。95%信頼区間も算出した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験

2.7.3.2.1.1　国内 3099 試験

2.7.3.2.1.1.1　被験者の内訳

LITP では、11 名が登録され、NT 201 400 U を投与された。そのうち、10 名が LITP を完了した。12 週時までのデータに基づき、治験依頼者（Merz 社）及び data monitoring committee により NT 201 400 U の忍容性が確認され、MP での投与量は 400 U 又は 250 U、OLEX 期での投与量は 400 U に決定した。

MP では、100 名が無作為に割り付られ、治験薬を投与された（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名、NT 201 250 U 群 23 名、及びプラセボ 250 U 群 11 名）。そのうち、90 名（NT 201

400 U 群 38 名、プラセボ 400 U 群 19 名、NT 201 250 U 群 22 名、及びプラセボ 250 U 群 11 名）が MP を完了した。MP では、無作為に割り付けられた 100 名を FAS とした。そのうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がみられた 3 名を FAS から除外し、PPS を 97 名とした［表 2.7.6.4-7］。

OLEX 期には、LITP を完了した 10 名及び MP を完了した 90 名の合計 100 名［OLEX 期移行前の投与群：NT 201 400 U 群 48 名（LITP10 名、MP38 名）、プラセボ 400 U 群 19 名、NT 201 250 U 群 22 名、及びプラセボ 250 U 群 11 名］が OLEX 期に移行し、全例に NT 201 400 U が投与された。そのうち、82 名が OLEX 期を完了した。OLEX 期では、OLEX 期に移行した 100 名全例を FAS とした［表 2.7.6.4-9］。

2.7.3.2.1.1.2　有効性の結果

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」で表記した。

（1）主要評価項目

1）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）までの変化量の曲線下面積（AUC）

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 を表 2.7.3-7 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 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、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、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、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。

表 2.7.3-7　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）までの変化量の曲線下面積（AUC）（記述統計量及び共分散分析の結果）（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）

	400 U		250 U	
	NT 201 n=44	Placebo n=22	NT 201 n=23	Placebo n=11
Mean ± SD	−13.09 ± 9.67	−5.65 ± 6.77	−11.27 ± 7.74	−3.86 ± 6.27
LS mean ± SE	−13.85 ± 1.560	−6.10 ± 2.006	−13.76 ± 1.789	−5.41 ± 2.188
LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	−7.75 ± 2.322 (95% CI = [−12.39;−3.10]) p = 0.0014		−8.35 ± 2.593 (95% CI = [−13.64;−3.05]) p = 0.0031	

n: number of non-missing observations, CI: confidence interval, LS: least square, SD: standard deviation, SE: standard error, diff.: difference
MAS score: 0 = No increase in tone, 1 = Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or minimal resistance at the end of the range of motion (ROM) when the affected part(s) is moved in flexion or extension, 1+ = Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the ROM (analyzed as 1.5), 2 = More marked increase in muscle tone through most of ROM, but affected part(s) easily moved, 3 = Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult, 4 = Affected part(s) rigid in flexion and extension
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 30］

（2）副次評価項目：

手関節屈曲（flexed wrist）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

手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を［表 2.7.6.4-19］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 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 400 U 群（n = 44）で−1.35 ± 0.99、プラセボ 400 U 群（n = 22）で−0.52 ± 0.81、NT 201 250 U 群（n = 23）で−1.11 ± 0.85、及びプラセボ 250 U 群（n = 11）で−0.27 ± 0.47 であった。

400 U では、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、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 では、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 201 250 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、−0.92 ± 0.276（−1.49～−0.36）であり、変化量はプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0022）。

（3）その他の評価項目

1）MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

i）MP

MAS スコアのベースラインから MP の各評価時点までの変化量を、［表 2.7.6.4-20］、［表 2.7.6.4-21］、［表 2.7.6.4-22］、［表 2.7.6.4-23］、及び［表 2.7.6.4-24］に示す。

手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、400 U

（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では 1 週時で−0.66（−1.01〜−0.31）、4 週時で−0.85（−1.35〜−0.35）、6 週時で−0.73（−1.22〜−0.24）、8 週時で−0.63（−1.07〜−0.19）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.48（−0.93〜−0.03）であり、250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では 1 週時で−0.73（−1.21〜−0.24）、4 週時で−0.92（−1.49〜−0.36）、6 週時で−0.72（−1.24〜−0.19）、8 週時で−0.69（−1.22〜−0.16）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.54（−1.02〜−0.06）であった。手関節屈曲における MAS スコアのベースラインからの変化量は、400 U 及び 250 U のいずれでも、MP を通して対応する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 値は最大で 400 U：p = 0.0367、250 U：p = 0.0276）。

握りこぶし状変形（clenched fist）における MAS スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、400 U（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では 1 週時で−0.32（−0.62〜−0.02）、4 週時で−0.53（−0.94〜−0.12）、6 週時で−0.53（−0.95〜−0.11）、8 週時で−0.40（−0.80〜0.00）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.22（−0.55〜0.12）であり、250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では 1 週時で−0.38（−0.77〜0.01）、4 週時で−0.53（−0.95〜−0.10）、6 週時で−0.53（−1.06〜0.00）、8 週時で−0.48（−1.02〜0.06）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.08（−0.52〜0.36）であった。握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインからの変化量は、400 U では 1 週時から 6 週時（p 値は最大で p = 0.0365）で、250 U では 4 週時及び 6 週時で（それぞれ p = 0.0172 及び p = 0.0481）、対応する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。

肘屈曲（flexed elbow）における MAS スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、400 U（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では 1 週時で−0.54（−0.84〜−0.24）、4 週時で−0.51（−0.85〜−0.17）、6 週時で−0.44（−0.75〜−0.14）、8 週時で−0.36（−0.67〜−0.04）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.31（−0.56〜−0.05）であり、250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では 1 週時で−0.18（−0.53〜0.18）、4 週時で−0.39（−0.76〜−0.03）、6 週時で−0.56（−0.91〜−0.21）、8 週時で−0.55（−0.90〜−0.20）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.33（−0.68〜0.03）であった。肘屈曲における MAS スコアのベースラインからの変化量は、400 U では MP を通して（p 値は最大で p = 0.0260）、250 U では 4 週時から 8 週時（p 値は最大で p = 0.0344）で、対応する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。

前腕回内（pronated forearm）における MAS スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、400 U（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では 1 週時で−0.38（−0.71〜−0.05）、4 週時で−0.46（−0.80〜−0.12）、6 週時で−0.42（−0.79〜−0.04）、8 週時で−0.44（−0.76〜−0.11）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.11（−0.47〜0.25）であり、250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では 1 週時で−0.24（−0.66

～0.17）、4 週時で−0.48（−0.85～−0.10）、6 週時で−0.68（−1.09～−0.26）、8 週時で−0.83（−1.25～−0.41）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.70（−1.14～−0.25）であった。前腕回内における MAS スコアのベースラインからの変化量は、400 U では 1 週時から 8 週時で（p 値は最大で p = 0.0292）、250 U では 4 週時から MP 終了時（12 週時）で（p 値は最大で p = 0.0147）、対応する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。

掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）における MAS スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、400 U（NT 201 400 U 群 23 名、プラセボ 400 U 群 10 名）では 1 週時で−0.34（−0.84～0.16）、4 週時で−0.37（−0.92～0.18）、6 週時で−0.65（−1.15～−0.16）、8 週時で−0.57（−1.09～−0.06）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.44（−0.97～0.10）であり、250 U（NT 201 250 U 群 10 名、プラセボ 250 U 群 4 名）では 1 週時で−0.03（−1.00～0.94）、4 週時で−0.90（−1.90～0.09）、6 週時で−0.56（−1.90～0.77）、8 週時で 0.03（−1.12～1.18）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.45（−1.79～0.90）であった。掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインからの変化量は、400 U では 6 週時及び 8 週時で（それぞれ p = 0.0116 及び p = 0.0298）、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に大きく、250 U では MP のいずれの評価時点でもプラセボ群と NT 201 群に統計学的有意差はみられなかった。

ii）OLEX 期

MAS スコアの治験のベースラインから OLEX 期の各評価時点までの変化量を［表 2.7.6.4-30］に示す。

手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアの治験のベースライン（V2a/V2）から各サイクルの 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、V9（OLEX サイクル 1 の 4 週時）で−1.43 ± 0.78、V11（OLEX サイクル 2 の 4 週時）で−1.49 ± 0.74、及び V13（OLEX サイクル 3 の 4 週時）で−1.50 ± 0.69 であった。OLEX 期では、手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースライン（V2a/V2）からの変化量は、各サイクルの 4 週時（V9、V11、及び V13）で最も大きく、治験全体を通して維持された。

握りこぶし状変形（clenched fist）、肘屈曲（flexed elbow）、及び前腕回内（pronated forearm）においても、手関節屈曲と同様の結果が得られた。掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）では、手関節屈曲と比較して MAS スコアの変化は小さかった。

2）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各評価時点までの変化量

i）MP

主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから MP の各評価時点までの変化量を［表 2.7.6.4-26］に示す。

主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、400 U（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では 4 週時で−0.52（−0.89～−0.15）、6 週時で−0.53（−0.93～−0.13）、8 週時で−0.40（−0.79～0.00）、及び MP 終了時（12 週時）で−0.27（−0.62～0.08）であり、250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では 4 週時に−0.42（−0.95～0.11）、6 週時に−0.34（−0.76～0.07）、8 週時に−0.53（−0.99～−0.07）、及び MP 終了時（12 週時）に−0.33（−0.70～−0.04）であった。

主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインからの変化量は、400 U では、4 週時から 8 週時で対応するプラセボ群と比較して NT 201 群で有意に大きかった（p 値は最大で p = 0.0476）。250 U では、8 週時で対応するプラセボ群と比較して NT 201 群で有意に大きかった（p = 0.0254）。

ii）OLEX 期

主要な DAS 評価項目における DAS スコアの治験のベースラインから OLEX 期の各評価時点までの変化量を［表 2.7.6.4-32］に示す。

主要な DAS 評価項目における DAS スコアの治験のベースライン（V2a/V2）から各サイクルの 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、V9（OLEX サイクル 1 の 4 週時）で−0.78 ± 0.83、V11（OLEX サイクル 2 の 4 週時）で−0.94 ± 0.87、及び V13（OLEX サイクル 3 の 4 週時）で−0.99 ± 0.91 であった。OLEX 期では、主要な DAS 評価項目における DAS スコアの治験のベースライン（V2a/V2）からの変化量は、各サイクルの 4 週時（V9、V11、及び V13）で最も大きく、治験全体を通して維持された。

3）機能障害度の全般的印象（Clinical Global Impression：CGI）

i）MP

- 医師の評価

MP での医師の評価による機能障害度の全般的印象（Clinical Global Impression：CGI）の結果を、［表 2.7.6.4-27］に示す。

400 U（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では、医師の評価による CGI スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、4 週時で 1.89（1.05～2.73）及び MP 終了時（12 週時）で 1.37（0.43～2.30）であり、変化量はいずれの評価時点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（それぞれ p < 0.0001 及び p = 0.0048）。

250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では、医師の評価による CGI スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、4 週時で 1.79（−0.21～3.78）及び MP 終了時（12 週時）で 0.49（−1.13～2.10）であり、変化量はいずれの評価時点でも NT 201

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。

- 被験者の評価

MP での被験者の評価による CGI の結果を、［表 2.7.6.4-28］に示す。

400 U（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名）では、被験者の評価による CGI スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、4 週時で 1.53（0.73～2.34）及び MP 終了時（12 週時）で 1.34（0.54～2.15）であり、変化量はいずれの評価時点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（それぞれ p = 0.0003 及び p = 0.0015）。

250 U（NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）では、被験者の評価による CGI スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、4 週時で 1.11（−0.62～2.84）及び MP 終了時（12 週時）で 1.80（0.26～3.34）であり、変化量は MP 終了時（12 週時）ではプラセボ群と比較して NT 201 群で有意に大きかったが（p = 0.0237）、4 週時では NT 201 群とプラセボ群に有意な差はみられなかった。

- 介護者の評価

MP での介護者の評価による CGI の結果を、［表 2.7.6.4-29］に示す。

400 U（NT 201 400 U 群 19 名、プラセボ 400 U 群 10 名）では、介護者の評価による CGI スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、4 週時で 0.42（−0.91～1.75）及び MP 終了時（12 週時）で 0.31（−1.33～1.94）であった。

250 U（NT 201 250 U 群 9 名、プラセボ 250 U 群 3 名）では、介護者の評価による CGI スコアのベースラインから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（95%信頼区間）］は、4 週時で 0.72（−1.83～3.27）及び MP 終了時（12 週時）で 1.77（−1.38～4.92）であった。

介護者の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量は、400 U でも 250 U でも、すべての評価時点で、NT 201 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。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。

ii）OLEX 期

OLEX 期での CGI の結果を［表 2.7.6.4-33］に示す。

医師の評価による CGI スコアの治験のベースライン（V2a/V2）から各サイクルの 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、V9（OLEX サイクル 1 の 4 週時）で 2.67 ± 2.35、V11（OLEX サイクル 2 の 4 週時）で 3.18 ± 2.12、及び V13（OLEX サイクル 3 の 4 週時）で 3.36 ± 2.23 であった。OLEX 期では、医師の評価による CGI スコアの治験のベースライン（V2a/V2）からの変化量は、各サイクルの 4 週時（V9、V11、及び V13）で最も大きく、治験全体を通して維持された。

被験者及び介護者の評価による CGI スコアも、医師の評価による CGI スコアと同様の傾向がみられた。

4）LITP での有効性の評価

手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから LITP 終了時（12 週時）までの変化量の曲線下面積（AUC）（平均値 ± 標準偏差）は−16.18 ± 8.11 であり、MP 終了時（12 週時）の MAS スコアはベースラインから低下（改善）した［5.3.5.1-1 国内 3099 試験　Table 14.2.1.3］。

MAS スコアは、いずれの臨床パターンでもすべての評価時点でベースラインから低下（改善）した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアは、すべての評価時点で低下（改善）した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.3］。

2.7.3.2.2　上肢痙縮患者を対象とした海外試験

2.7.3.2.2.1　海外 SP3001 試験

（1）主要評価項目

1）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

PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を表 2.7.3-8 に示す。

本治験では、初回投与の前に、治験担当医師が「肘屈曲（flexed elbow）」、「手関節屈曲（flexed wrist）」又は「握りこぶし状変形（clenched fist）」の 3 つの中から一つを、主要標的とした臨床パターン（Primary Target Clinical Pattern：PTCP）として選択することとした。

PTCP 全体における 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 群で大きかった（平均値 ± 標準偏差及び中央値：NT 201 群で−0.9 ± 0.8 及び−1.0、プラセボ群で−0.5 ± 0.7 及び 0.0［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.4-M］）。PTCP ごとの結果も、全体の結果と同様の傾向がみられた。

PTCP 全体では、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられ（$p < 0.001$）、NT 201 の効果が示された。本治験では、PTCP ごとに検証的な解析を行うほどの検出力はなかったが、肘屈曲（flexed elbow）及び握りこぶし状変形（clenched fist）では NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた（それぞれ、$p < 0.001$ 及び $p = 0.004$）。手関節屈曲（flexed wrist）では統計学的有意差はみられなかったものの、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 群で大きかった（最小二乗平均値：NT 201 群で−1.0 及びプラセボ群で−0.7）。

表 2.7.3-8　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（FAS、LOCF）（MP）（海外 SP3001 試験）

Primary target clinical pattern / Visit	NT 201			Placebo					
	n	LS-means (SE)	[95% CI]	n	LS-means (SE)	[95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference	[95% CI]	p-value (ANCOVA)
Total	171	-0.9 (0.06)	[-1.1; -0.8]	88	-0.5 (0.08)	[-0.6; -0.3]	-0.5 (0.10)	[-0.7; -0.3]	<0.001
Flexed wrist	52	-1.0 (0.14)	[-1.3; -0.7]	24	-0.7 (0.19)	[-1.1; -0.4]	-0.3 (0.22)	[-0.7; 0.1]	0.185
Flexed elbow	59	-0.9 (0.10)	[-1.1; -0.7]	36	-0.4 (0.12)	[-0.6; -0.1]	-0.6 (0.15)	[-0.9; -0.3]	<0.001
Clenched fist	60	-0.9 (0.10)	[-1.1; -0.7]	28	-0.4 (0.16)	[-0.7; -0.1]	-0.5 (0.18)	[-0.9; -0.2]	0.004

Statistical analyses: ANCOVA with the dependent variable in the model for the primary efficacy variable defined as the change from baseline in the Ashworth Scale of the primary target clinical pattern. The independent variables are defined as treatment, investigational site (pooled as country), and gender as fixed factors. Covariate is the Ashworth Scale score at baseline (Visit 2) of the primary target clinical pattern.
Higher Ashworth Scale Scores represent higher disease severity, i.e., negative change corresponds to improvement.
CI: Confidence interval; FAS: Full analysis set; LOCF: Last observation carried forward; LS-mean: least square mean; MP: Main Period; SE: standard error.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.4-M、Table 14.2.1.13-M］

2）医師の評価による 4 週時の全般印象度（Global Impression of Change Scales：GICS）

医師の評価による 4 週時の GICS スコアについて、共分散分析の結果を［表 2.7.6.5-16］に示す。

PTCP 全体における医師の評価による 4 週時の GICS スコアの平均値（標準偏差）は、NT 201 群 1.2（0.9）及びプラセボ群 0.9（0.8）で、プラセボ群と比較して NT 201 群で高く、中央値は同一（1.0）であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.2.3-M］。PTCP ごとの結果も、全体の結果と同様の傾向がみられた。

共分散分析の結果、PTCP 全体では NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられ（$p = 0.003$）、NT 201 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。本治験では、PTCP ごとに検証的な解析を行うほどの検出力はなかったが、いずれの PTCP でも GICS スコアはプラセボ群と比較して NT 201 群で高く、握りこぶし状変形（clenched fist）では NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた（$p = 0.030$）。

（2）副次評価項目

1）AS スコアの変化量

i）主要標的とした臨床パターン（PTCP）における AS スコアのベースラインからの変化量

PTCP における AS スコアのベースラインから 8 週時及び MP 終了時（12 週時）までの変化量を［表 2.7.6.5-17］に示す。

MP 終了時（12 週時）の握りこぶし状変形（clenched fist）を除き、いずれの PTCP でもすべての評価時点で、AS 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 群で大きかった。

AS スコアのベースラインからの変化量は、PTCP 全体及び肘屈曲（flexed elbow）は 8 週時及び MP 終了時（12 週時）（PTCP 全体：$p < 0.001$ 及び $p = 0.041$、肘屈曲：$p = 0.029$ 及び $p = 0.009$）で、握りこぶし状変形は 8 週時（$p = 0.039$）でそれぞれ、

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。OC での結果及び MMRM で解析した結果も、同様の傾向がみられた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 Table 14.2.1.13-M］。

ii）各臨床パターンにおける AS スコアのベースラインからの変化量

AS スコアのベースラインから 4 週時、8 週時、及び MP 終了時（12 週時）までの変化量は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して NT 201 群で大きかった。AS スコアのベースラインからの変化量は、手関節屈曲（flexed wrist）及び肘屈曲（flexed elbow）はすべての評価時点で（p 値は最大で手関節屈曲：$p = 0.032$、肘屈曲：$p = 0.029$）、握りこぶし状変形（clenched fist）及び前腕回内（pronated forearm）は 4 週時及び 8 週時で（握りこぶし状変形：$p < 0.001$ 及び $p = 0.019$、前腕回内：$p < 0.001$ 及び $p = 0.008$）、掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）は 4 週時で（$p = 0.013$）それぞれ、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［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.13-M］。

2）AS スコアが低下（改善）した被験者の割合

i）主要標的とした臨床パターン（PTCP）における、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

PTCP における、各評価時点のレスポンダーの割合を［表 2.7.6.5-18］に示す。

PTCP 全体及び個々の PTCP のいずれも、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。4 週時におけるオッズ比（95%信頼区間）は、PTCP 全体で 4.28（2.43～7.52）（$p < 0.001$）、手関節屈曲（flexed wrist）で 3.04（1.03～8.96）（$p = 0.043$）、肘屈曲（flexed elbow）で 5.01（1.88～13.33）（$p = 0.001$）、及び握りこぶし状変形（clenched fist）で 8.21（2.53～26.65）（$p < 0.001$）であり、プラセボ群に対する NT 201 群のレスポンダーの割合のオッズ比は統計学的に有意であった。

8 週時及び MP 終了時（12 週時）における PTCP 全体（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.004$）、MP 終了時（12 週時）における肘屈曲（$p = 0.037$）及び 8 週時における握りこぶし状変形（$p = 0.005$）でも、レスポンダーの割合のオッズ比は統計学的に有意であった。

ii）各臨床パターンにおける、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

各臨床パターンにおける、各評価時点のレスポンダーの割合を［表 2.7.6.5-19］に示す。

各臨床パターンにおけるレスポンダーの割合は、MP 終了時（12 週時）の掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）を除き、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。

レスポンダーの割合は、手関節屈曲（flexed wrist）及び前腕回内（pronated forearm）はすべての評価時点で（p 値は最大で手関節屈曲：$p = 0.021$、前腕回内：$p = 0.018$）、

肘屈曲（flexed elbow）及び握りこぶし状変形（clenched fist）は 4 週時及び 8 週時で（肘屈曲：それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.002$、握りこぶし状変形：それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.002$）、掌中の母指屈曲は 4 週時で（$p = 0.034$）、それぞれプラセボ群に対する NT 201 群のレスポンダーの割合のオッズ比は統計学的に有意であった。

3）DAS スコアのベースラインからの変化量

主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における、DAS スコアのベースラインからの 4 週時、8 週時、及び MP 終了時（12 週時）までの変化量を［表 2.7.6.5-21］に示す。

DAS スコアは、いずれの投与群でもすべての DAS 評価項目及び評価時点で低下（改善）し、そ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 群で大きかった。

DAS スコアのベースラインからの変化量は、主要な DAS 評価項目、手の衛生状態（hygiene）、着衣動作（dressing）、及び肢位（limb position）は 4 週時で（それぞれ $p = 0.006$、$p < 0.001$、$p = 0.007$、及び $p = 0.016$）、着衣動作及び肢位は 8 週時で（それぞれ $p = 0.018$ 及び $p = 0.014$）、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。

（3）その他の評価項目（MP）

1）主要標的とした臨床パターン（PTCP）における、4 週時の AS スコアがベースラインから 2 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を［表 2.7.6.5-22］に示す。

PTCP における 4 週時のレスポンダーの割合は、PTCP 全体、肘屈曲（flexed elbow）、及び握りこぶし状変形（clenched fist）ではプラセボ群と比較して NT 201 群で高く、手関節屈曲（flexed wrist）では NT 201 群と比較してプラセボ群で高かった。ロジスティック回帰分析の結果、PTCP 全体及び肘屈曲で、プラセボ群に対する NT 201 群のレスポンダーの割合のオッズ比は統計学的に有意であった（それぞれ $p = 0.023$ 及び $p = 0.024$）。

2）介護負担感スケール（改訂版）

ほとんどの被験者が介護負担感スケール（改訂版）で規定された項目に対する補助を必要としていた。Fisher の正確検定の結果、介護負担感スケール（改訂版）で規定された項目の分布に、投与群間で偏りはみられなかった（ベースラインを含むすべての評価時点で $p > 0.05$）［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.6.1-M］。

「Help no longer necessary（介護を必要としない）」及び「less difficult（介護に困難はない）」と評価された被験者の割合は、「cleaning the armpit of the affected arm（痙縮のある腕の脇の下を洗う）」を除くすべての項目で、治験薬投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比較して NT 201 群で高い傾向がみられた。Wilcoxon の順位和検定の結果、「cleaning the palm of the affected hand（痙縮のある手の掌を洗う」は 4 週時で

（p = 0.0495）、「cutting fingernails of the affected hand（痙縮のある手の爪を切る）」はすべての評価時点で（p 値は最大で p = 0.0413）、「applying a splint on the affected arm（痙縮のある腕に副木を当てる）」は MP 終了時（12 週時）で（p = 0.0487）、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［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.6.7-M］。

Wilcoxon の符号付順位検定の結果、介護負担感スケール（改訂版）スコアのベースラインから各評価時点までの変化量は、NT 201 群では「cleaning the palm of the affected hand」、「cutting fingernails of the affected hand」、及び「putting affected arm through the sleeve」はすべての評価時点で（それぞれ p 値は最大で p = 0.0376、p = 0.0004、及び p = 0.0024）、「cleaning the armpit of the affected arm」は 4 週時で（p = 0.0445）、「applying a splint on the affected arm」は 8 週時で（p = 0.0156）、統計学的に有意なベースラインからの低下（改善）がみられたが、プラセボ群で統計学的に有意なベースラインからの低下（改善）がみられた項目は 4 週時の「putting affected arm through the sleeve」のみであり（p = 0.0076）、投与群間で明らかな差がみられ、NT 201 群で良好な結果が得られた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.6.9-M］。

3）被験者及び介護者の評価による 4 週時の全般印象度（GICS）

被験者の評価による 4 週時の GICS スコア（平均値 ± 標準偏差）は、主要標的とした臨床パターン（PTCP）全体では NT 201 群で 1.1 ± 0.8 及びプラセボ群で 0.7 ± 0.9 であり（欠測値は「変化なし」として補完）、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。PTCP ごとの結果及び OC での結果も同様の傾向がみられた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.3.2-M］。欠測値を「変化なし」として補完した共分散分析の結果、被験者の評価による 4 週時の GICS スコアは、PTCP 全体及び個々の PTCP のいずれも、プラセボ群と比較して NT 201 群で高く、PTCP 全体及び肘屈曲（flexed elbow）では、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた（それぞれ p < 0.001 及び p = 0.034）。OC での結果も同様の傾向がみられた（それぞれ p < 0.001 及び p = 0.007）［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.3.3-M］。

介護者の評価による 4 週時の GICS スコア（平均値 ± 標準偏差）は、PTCP 全体ではプラセボ群と比較して NT 201 群で高かった（NT 201 群で 1.1 ± 0.8 及びプラセボ群で 0.7 ± 0.7、欠測値は「変化なし」として補完）。PTCP ごとの結果及び OC での結果も同様の傾向がみられた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.4.2-M］。欠測値を「変化なし」として補完した共分散分析の結果、介護者の評価による 4 週時の GICS スコアは、PTCP 全体及び個々の PTCP のいずれも、プラセボ群と比較して NT 201 群で高く、PTCP 全体及び握りこぶし状変形（clenched fist）では、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた（いずれも p < 0.001）。OC での結果も同様の傾向がみられた（いずれも p < 0.001）［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.4.3-M］。

4）効果発現までの期間（被験者の主観的評価）

効果発現までの期間を［表 2.7.6.5-29］に示す。

主要標的とした臨床パターン（PTCP）全体及び手関節屈曲（flexed wrist）では、投与後の効果発現までの期間の中央値はプラセボ群と比較して NT 201 群で短く、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた（それぞれ $p = 0.002$ 及び $p = 0.001$）。肘屈曲（flexed elbow）でも、投与後の効果発現までの期間の中央値は PTCP 全体及び手関節屈曲と同様の結果であったが、NT 201 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。

5）EQ-5D™

EQ-5D™（Visual Analogue Scale：VAS）スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を［表 2.7.6.5-30］に示す。

VAS による評価の結果、PTCP 全体及び個々の PTCP のいずれも、プラセボ群と比較して NT 201 群で改善がみられた。しかし、被験者間で評価値がばらついたため信頼区間が広く、NT 201 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。

（4）その他の評価項目（OLEX 期）

本項では、評価時点は Visit で表記した。Visit、治験全体での初回投与からの時期及び各サイクルでの投与からの時期の関係を以下に示す。

OLEX サイクル 1：	Visit 6、投与	治験 12 週時	サイクル 0 週時
	Visit 7、4 週時評価	治験 16 週時	サイクル 4 週時
	Visit 8、サイクル終了時	治験 24 週時	サイクル 12 週時
OLEX サイクル 2：	Visit 9、投与	治験 24 週時	サイクル 0 週時
	Visit 10、4 週時評価	治験 28 週時	サイクル 4 週時
	Visit 11、サイクル終了時	治験 36 週時	サイクル 12 週時
OLEX サイクル 3：	Visit 12、投与	治験 36 週時	サイクル 0 週時
	Visit 13、4 週時評価	治験 40 週時	サイクル 4 週時
	Visit 14、サイクル終了時、及び治験終了時	治験 48 週時	サイクル 12 週時

1）AS スコアのベースラインからの変化量

各臨床パターンにおける AS スコアのベースラインからの変化量を［表 2.7.6.5-32］に示す。

AS スコアは、すべての臨床パターンで、各 OLEX サイクルの 4 週時（Visit 7、Visit 10、及び Visit 13）が最も低く、AS スコアの治験のベースライン（Visit 2）からの変化量は各 OLEX サイクルの 4 週時で最も大きかった。AS スコアの低下（改善）の程度は、各 OLEX サイクル内では 4 週時と比較して 12 週時で小さかったものの、治験全体を通しては改善傾向がみられた。

2）AS スコアが各 OLEX サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

各臨床パターンにおけるレスポンダーの割合を［表 2.7.6.5-33］に示す。

各 OLEX サイクルのレスポンダーの割合は、いずれの臨床パターンでも 12 週時と比較して 4 週時で高かった。各 OLEX サイクルの 4 週時のレスポンダーの割合は、いずれの臨床パターンにおいても、OLEX サイクル間で概ね同程度であった。

3）DAS スコアのベースラインからの変化量

DAS スコアのベースラインからの変化量を［表 2.7.6.5-35］に示す。

DAS スコアの変化は、数値としては小さなものであったが、各 OLEX サイクルのベースライン（Visit 6、Visit 9、及び Visit 12）と比較して各 OLEX サイクルの 4 週時（Visit 7、Visit 10、及び Visit 13）で DAS スコアが低く、NT 201 の最大の効果が期待される発現時期に得られており、全体として改善傾向がみられた。また、各 OLEX サイクルの 4 週時と比較して、各 OLEX サイクルの 12 週時（各 OLEX サイクルの終了時）で DAS スコアは若干上昇した。これらの結果は、A 型ボツリヌス毒素の薬力学的作用[21)]と一致していた。しかしながら、いずれの項目でも OLEX サイクル 1 のベースライン（Visit 6）の値まで上昇することはなく、各 OLEX サイクルのベースラインまで上昇することも少なかった。このように、DAS スコアは全体的にみると緩やかに改善しており、NT 201 反復投与による蓄積効果、リハビリテーションの効果、自然治癒、又はこれらの組み合わせに起因していると考えられる。

4）介護負担感スケール（改訂版）

介護負担感スケール（改訂版）で改善がみられた被験者の割合を［表 2.7.6.5-36］に示す。

「Applying splint（副木を当てる）」を除くすべての項目で、治験のベースライン（Visit 2）から治験終了時（Visit 14）までに有意な改善がみられた（「cleaning the palm of the affected hand」、「cutting fingernails of the affected hand」、「cleaning the armpit of the affected arm」、及び「putting affected arm through the sleeve」でそれぞれ $p < 0.0001$、$p < 0.0001$、$p = 0.0023$、及び $p < 0.0001$）。また、OLEX 期では、いずれの項目でもサイクル 1 で改善がみられた被験者の割合が最も高かった。

5）医師、被験者、又は介護者の評価による、各 OLEX サイクルの 4 週時の GICS

医師、被験者、又は介護者の評価による GICS は、いずれも悪化した被験者の割合と比較して改善した被験者の割合が高かった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.2.1-O、Table 14.2.3.1-O、Table 14.2.4.1-O］。GICS スコアの平均値はいずれの評価者でも改善がみられ、OLEX 期を通して改善が持続した［表 2.7.6.5-38］。

6）EQ-5D™

EQ-5D™ スコアが低下（改善）した被験者の割合を［表 2.7.6.5-39］に示す。

探索的な解析ではあるが、EQ-5D™ スコアが低下（改善）した被験者の割合は、「移動の程度（mobility）」を除き、治験のベースライン（Visit 2）と治験終了時（Visit 14）の間に統計学的有意差がみられた［self-care（身の回りの管理）、usual activities（ふだんの活動）、pain/discomfort（痛み／不快感）、及び anxiety/depression（不安／ふさぎ込み）でそれぞれ、$p < 0.0001$、$p < 0.0001$、$p < 0.0001$、及び $p = 0.0002$］。各 OLEX サイクル内で比較したところ（各サイクルのベースラインと 4 週時を比較）、「痛み／不快感」及び「不安／ふさぎ込み」では良好な結果が得られた。

各評価時点における EQ-5D™（VAS）スコアの変化量を［表 2.7.6.5-40］に示す。

VAS による評価では、OLEX サイクル 1 のベースライン（Visit 6）から 4 週時（Visit 7）までの変化量が最も大きく、改善が大きかった。その後の OLEX サイクル 2 及び OLEX サイクル 3 では、時間の経過と共に変化量が小さくなった。これは、治験のベースライン、OLEX サイクル 1 のベースライン（Visit 6）、及び治験終了時を比較した結果からも明らかであった。

2.7.3.2.2.2　海外 0410 試験

（1）主要評価項目

1）手関節屈曲（flexed wrist）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

手関節屈曲における 4 週時のレスポンダーの割合を表 2.7.3-9 及び図 2.7.3-8 に示す。

主解析（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、統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。4 週時におけるレスポンダーの割合は NT 201 群で 68.5%、プラセボ群で 37.3%であった。

主要評価項目に対する共変量の影響を評価するため、感度分析として、フルモデルから変数減少法により変数選択を行ったモデル（投与群以外の独立変数を性別、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴とした）、及び独立変数を投与群のみとしたモデルの 2 つを用いて解析した結果、主解析の結果を支持するものであった。

表 2.7.3-9　手関節屈曲（flexed wrist）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（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

	Treatments; Number of Patients (%) [a]					
Response (reduction of at least 1-point)	NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Yes	50	(68.5)	28	(37.3)	78	(52.7)
No	23	(31.5)	46	(61.3)	69	(46.6)
Missing	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)
Total	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
Statistical Analysis: No imputation of missing data						
All analysis performed using logistic regression						
Model 1: all covariates in model (pooled center, age, sex, pre-treatment, BMI, baseline score)						
OR (NT 201: Placebo)	3.97					
95% CI	1.90, 8.30					
p-value	< 0.001					
Model 2: backward selection of covariates (see Section 14.4, Table 14.4.1.4.1.2.1)						
OR (NT 201: Placebo)	3.77					
95% CI	1.86, 7.61					
p-value	< 0.001					
Model 3: treatment effect only in model						
OR (NT 201: Placebo)	3.57					
95% CI	1.81, 7.06					
p-value	< 0.001					

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
CI denotes confidence interval; OR denotes odds ratio
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 22］

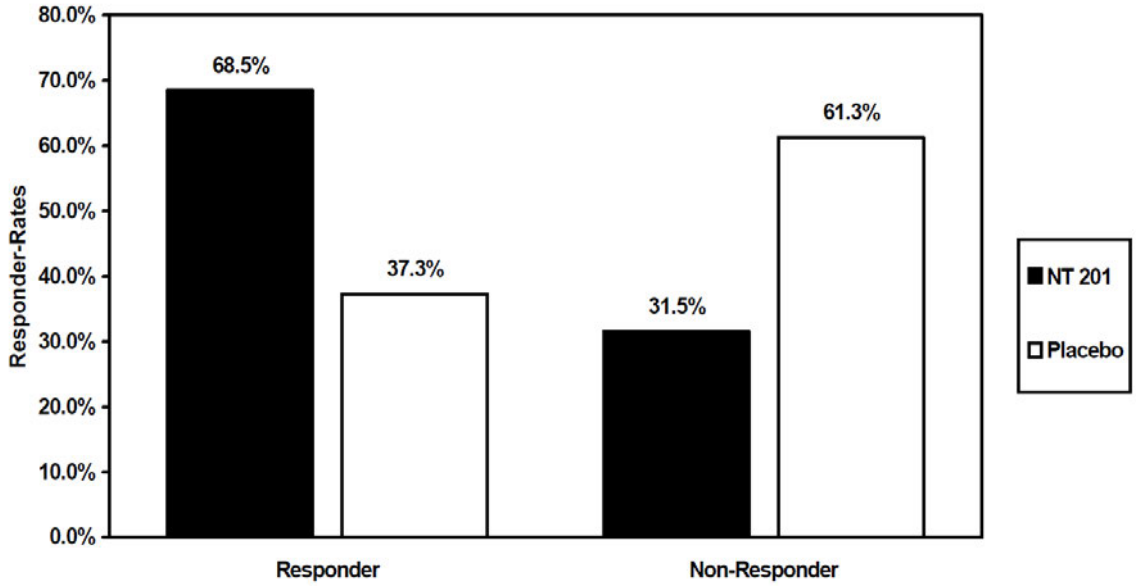


図 2.7.3-8　手関節屈曲（flexed wrist）における、4 週時の AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Responder: reduction of at least 1 point on the Ashworth Scale at Week 4
Odds Ratio= 3.97; p < 0.001
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 7］

（2）副次評価項目（MP）

1）手関節屈曲（flexed wrist）における、4 週時の AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

手関節屈曲における 4 週時のレスポンダーの割合を［表 2.7.6.6-11］に示す。

手関節屈曲における 4 週時のレスポンダーの割合は NT 201 群で 19.2%、プラセボ群で 4.1%であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。欠測値をベースラインから変化なしとして補完した結果では、投与群間のオッズ比（95%信頼区間）は 6.95（1.69～28.53）で、統計学的に有意であった（ロジスティック回帰分析、p = 0.007）。

2）各臨床パターンにおける、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

各臨床パターンにおけるレスポンダーの割合を［表 2.7.6.6-12］に示す。

レスポンダーの割合は、いずれの臨床パターンでも、すべての評価時点で、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。

3）MP 最終評価時の有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）

医師による評価が「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」であった被験者の割合は、NT 201 群で 58.9%（43/73 名）、プラセボ群で 34.7%（26/75 名）であった。被験者による評価が「very good」又は「good」であった被験者の割合は NT 201 群で 65.8%（48/73 名）、プラセボ群で 30.7%（23/75 名）であった。また、介護者による評価が「very good」又は「good」であった被験者の割合は NT 201 群で 39.7%（29/73 名）、プラセボ群で 25.3%（19/75 名）であった。医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価について、Wilcoxon の対応のない 2 標本検定ではいずれも投与群間に統計学的有意差がみられた（医師及び被験者：p < 0.001、介護者：p = 0.001）［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 14、Text Figure 15、Text Figure 16］。

4）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各評価時点までの変化

主要な DAS 評価項目における 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 2.7.6.6-17］に示す。

Wilcoxon の対応のない 2 標本検定の結果、主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインからの変化は、12 週時までの各評価時点でプラセボ群と NT 201 群の間に統計学的有意差がみられた（p 値は最大で p = 0.005）。

5）介護負担感スケール（改訂版）

介護負担感スケール（改訂版）スコアのベースラインから 4 週時までの変化について、Wilcoxon の対応のない 2 標本検定の結果、「putting the affected arm through the sleeve（痙縮のある腕を袖に通す）」及び「cleaning the palm of the affected hand（痙縮のある手

の掌を洗う)」では、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善がみられた（それぞれ、p = 0.021 及び p = 0.028）［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.9.3.1.1.1 、 Table 14.2.9.3.2.1.1 、 Table 14.2.9.3.3.1.1 、 Table 14.2.9.3.4.1.1 、 Table 14.2.9.3.5.1.1］。

6）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

i）効果発現までの期間

効果発現までの期間を［表 2.7.6.6-14］に示す。

治療効果が発現したと報告した被験者の割合は NT 201 群で 86.3%（63/73 名）、プラセボ群で 57.3%（43/75 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。効果発現までの期間の中央値(95%信頼区間)は NT 201 群で 4 日(3.0～7.0 日)、プラセボ群で 20 日（10.0 日～推定できず）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意に差があり、NT 201 群の方が治療効果の発現が早かった（ログランク検定、p < 0.001)。

ii）効果減弱までの期間

効果減弱までの期間を［表 2.7.6.6-15］に示す。

治療効果が発現したと報告した被験者（NT 201 群 63 名、プラセボ群 43 名）での効果減弱までの期間（中央値）は、いずれの投与群でも 10 週間であった。

治療効果が発現しなかったと報告した被験者の影響を考慮するため、事後解析として感度分析を実施した。治療効果が発現しなかったと報告した被験者での効果減弱までの期間は 0 週とした。効果減弱までの期間の中央値（95%信頼区間）は、NT 201 群 10 週間（8.0～10.0 週間)、プラセボ群 5 週間（0.0～10.0 週間）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で長かったが、投与群間に統計学的有意差はみられなかった（ログランク検定、p = 0.062)。

iii）効果持続期間

効果持続期間を［表 2.7.6.6-16］に示す。

MP の終了時までに新たな投与が必要となった被験者数は NT 201 群で 69 名、プラセボ群で 71 名と同程度であり、新たな投与を必要としなかった被験者数は、いずれの投与群でも 4 名であった。効果持続期間の中央値 (95%信頼区間) は、NT 201 群で 87 日間（86.0～94.0 日間)、プラセボ群で 84 日間（0.0～84.0 日間）と投与群間で類似していた。しかし、第 1 四分位点及び第 3 四分位点に投与群間で違いがみられたことから（第 1 四分位点：NT 201 群 84 日及びプラセボ群 0 日、第 3 四分位点：NT 201 群 112 日及びプラセボ群：87 日)、プラセボ群と比較して NT 201 群で長期間の治療効果が示唆された。さらに、ログランク検定の結果、投与群間に統計学的有意差がみられた（ログランク検定、p = 0.004)。

（3）副次評価項目（OLEX 期）

1）各臨床パターンにおける、AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

各臨床パターンにおけるレスポンダーの割合を［表 2.7.6.7-4］に示す。

OLEX サイクル 1 からサイクル 4 では、各 OLEX サイクルの 4 週時のレスポンダーの割合は、手関節屈曲（flexed wrist）では 66.3%～75.5%、握りこぶし状変形（clenched fist）では 71.8%～80.6%、前腕回内（pronated forearm）では 48.8%～78.2%、肘屈曲（flexed elbow）では 58.4%～68.3%、及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）では 64.9%～78.0%であり、各サイクルの投与前からの変化量の検定結果はいずれも統計学的に有意であった（いずれの臨床パターン及び OLEX サイクルも $p < 0.0001$）。サイクル 5 では、手関節屈曲、握りこぶし状変形、及び前腕回内で投与前からの変化量は統計学的に有意であったが（それぞれ $p = 0.0005$、$p = 0.0039$、及び $p = 0.0313$）、掌中の母指屈曲及び肘屈曲では統計学的に有意ではなかった。なお、サイクル 5 の投与を実施した被験者数はサイクル 1～4 と比較して少なかった。

OLEX 期の最終評価時点でも、すべての臨床パターンで約 30%～40%の被験者がレスポンダーと判断された。全体として、OLEX 期では上肢痙縮に伴う筋緊張が低下（改善）し、効果が持続した。

2）主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS の各サイクルのベースラインからの変化

レスポンダー［DAS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合は、OLEX サイクル 1 から OLEX サイクル 4 では、43.3%～56.3%であり、いずれのサイクルでも有意な改善（いずれも $p < 0.0001$）がみられた。OLEX サイクル 5 は投与を実施した被験者数が少なく、意味のある結果は得られなかった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.2.8.4.1.1、Table 14.2.8.4.1.3、Table 14.2.8.4.1.5、Table 14.2.8.4.1.7］。

DAS スコアが「軽度の障害（DAS スコア=1）」又は「障害なし（DAS スコア=0）」であった被験者の割合は、いずれの OLEX サイクルでもベースラインと比較して 4 週時で上昇した。さらに、各 OLEX サイクルのベースラインの DAS スコアが「軽度の障害（DAS スコア=1）」又は「障害なし（DAS スコア=0）」であった被験者の割合は、OLEX サイクル 1 から OLEX サイクル 4 で上昇した［OLEX サイクル 1（Visit 8）8.3%、OLEX サイクル 4（Visit 14）13.6%］［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.2.8.3.1］。

3）有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）

いずれの OLEX サイクルでも、被験者による評価では、多くの被験者で「good（良い）」又は「very good（非常に良い）」であった（59.2%～75.7%）。また、医師及び介護者による評価でも、多くの被験者で「good」又は「very good」であった［医師による評価：56.3%～83.8%、介護者による評価：62.5%～84.0%（介護者による評価は、介護者

によって評価された被験者を分母とした。)][5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.2.5.1、Table 14.2.6.1、Table 14.2.7.1]。

4）介護負担感スケール（改訂版）

「Cleaning the palm of the affected hand.（痙縮のある手の掌を洗う)」及び「cutting the fingernails of the affected hand.（痙縮のある手の爪を切る)」では、OLEX サイクル 1 から OLEX サイクル 4 でそれぞれ統計学的に有意な改善がみられ（それぞれの評価項目の p 値は最大で p = 0.0234 及び p = 0.0049)、MP の結果と同様の傾向がみられた。OLEX サイクル 5 では、投与を実施した被験者数が少なく（16 名)、意味のある結果は得られなかった。他の項目でも、OLEX サイクルで 1 回以上統計学的に有意な改善がみられた［「cleaning the armpit of the affected arm.（痙縮のある腕の脇の下を洗う)」: OLEX サイクル 1 で p = 0.0207 及び OLEX サイクル 2 で p = 0.0127、「putting the affected arm through the sleeve.（痙縮のある腕を袖に通す)」: OLEX サイクル 1 で p = 0.0064、OLEX サイクル 2 で p = 0.0055、及び OLEX サイクル 3 で p = 0.0039、「applying a splint on the affected arm.（痙縮のある腕に副木を当てる)」: OLEX サイクル 2 で p = 0.0156)]。全体として、NT 201 の反復投与により介護者の負担は軽減された。これらの結果は、MP の結果と同様の傾向がみられた［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 28、Text Table 29、Text Table 30、Text Table 31、Text Table 32]。

5）効果持続期間

OLEX 期を通して効果持続期間（中央値）は 99 日であり、サイクルごとでは 84～95 日であった。1 名の被験者を除いて、NT 201 を反復投与された被験者はいずれも、OLEX 期では 1 回以上効果を感じていた。加えて、効果持続期間（中央値）は、MP と比較して OLEX 期で長かった［MP：87 日（NT 201 群)、OLEX 期：99 日］[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 21]。

2.7.3.2.2.3　海外 0607 試験

（1）主要評価項目

1）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

主要な DAS 評価項目における 4 週時のレスポンダーの割合を表 2.7.3-10 に示す。

PPS では、主要な DAS 評価項目における 4 週時のレスポンダーの割合は、NT 201 20 U/mL 群で 63.0%、NT 201 50 U/mL 群で 52.4%であった。主要な DAS 評価項目のうち、最も多かった項目は肢位（limb position）であり、次いで着衣動作（dressing)、手の衛生状態（hygiene)、疼痛（pain）であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 9]。

レスポンダーの割合の投与群間差（95%信頼区間）は 10.6%（−4.4～24.9）であった。信頼区間の下限が非劣性マージンである−25%を上回ったため、NT 201 20 U/mL 群の

NT 201 50 U/mL 群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.3-10　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（PPS 及び FAS）（海外 0607 試験）

Population	20 U/mL N=81 (PPS) N=97 (FAS)		50 U/mL N=84 (PPS) N=95 (FAS)		Total N=165 (PPS) N=192 (FAS)		Difference in proportions	95% Confidence Interval for difference in proportions*
	n/N	%	n/N	%	n/N	%		
PPS	51/81	(63.0)	44/84	(52.4)	95/165	(57.6)	10.6	-4.4, 24.9
FAS	59/94	(62.8)	49/95	(51.6)	108/189	(57.1)	11.2	-2.9, 24.6

n: number of subjects who had at least a 1-point reduction in DAS for the primary therapeutic target
N: total number of subjects per treatment group at the corresponding visit
FAS: Full Analysis Set, PPS: Per Protocol Set
For the FAS, values are for observed cases only
*Confidence interval was based on the Newcombe-Wilson Score method
出典：[5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 17]

（2）副次評価項目

1）主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における、12 週時及び 20 週時（Follow-up）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

FAS での主要な DAS 評価項目における 12 週時のレスポンダーの割合は、NT 201 20 U/mL 群で 48.9%、NT 201 50 U/mL 群で 40.0%であり、20 週時（Follow-up）では NT 201 20 U/mL 群で 53.3%、NT 201 50 U/mL 群で 46.5%であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 18］。

2）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

FAS での 4 週時のレスポンダーの割合は、すべての臨床パターンで 59.3%～82.9%であった。FAS における欠測値を補完しないロジスティック回帰分析の結果、4 週時のレスポンダーの割合は、いずれの臨床パターンでも NT 201 20 U/mL 群と NT 201 50 U/mL 群で類似していた［肘屈曲（flexed elbow）p = 0.79、手関節屈曲（flexed wrist）p = 0.28、掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）p = 0.05、握りこぶし状変形（clenched fist）p = 0.06、及び前腕回内（pronated forearm）p = 0.17］［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.2.3.3.1、Table 14.2.3.4.1、Table 14.4.3.3］。

3）Frenchay Arm Test（FAT）のベースラインからの変化

FAS での 4 週時の FAT スコアがベースラインから 1 以上上昇（改善）した被験者（レスポンダー）の割合は、NT 201 20 U/mL 群では 18.1%、NT 201 50 U/mL 群では 25.3%であり、いずれの投与群でも類似していた［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 20］。

4）Activity of Daily Living（ADL）の変化

FAS での Barthel Index スコアがベースラインから 1 以上上昇（改善）した被験者（レスポンダー）の割合は、最大 14.7%［toilet use（トイレ動作）：NT 201 20 U/mL 群の後観察時］であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.2.4.3.1］。

5）Passive Range of Motion（PROM）のベースラインからの変化

FAS での PROM のベースラインからの変化量（平均値）は、4 週時の手関節の伸展が NT 201 20 U/mL 群及び NT 201 50 U/mL 群でそれぞれ 14.82 及び 15.66 と最も大きく、12 週時はそれぞれ 7.29 及び 10.42、20 週時（Follow-up）はそれぞれ 8.23 及び 10.40 であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 25］。

6）治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response：GATR）

FAS での医師及び被験者による 4 週時の GATR スコアは、NT 201 20 U/mL 群及び NT 201 50 U/mL 群の多くの被験者（医師の評価：86.6%及び 91.6%、被験者の評価：76.3%及び 84.2%）で+1［mild improvement（軽度の改善）］以上であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 23］。

2.7.3.2.2.4　海外 3053 試験

（1）AS スコア

1）治療した臨床パターン（clinical pattern treated）における、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

各サイクルの 4 週時の AS スコアは、上肢痙縮のいずれの治療した臨床パターンでも各サイクルのベースラインから低下（改善）し、その変化量の平均値は−0.5〜−1.1 であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.4］。

2）治療した臨床パターン（clinical pattern treated）における、各サイクルの 4 週時の AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

治療した臨床パターンにおける各サイクルの 4 週時のレスポンダーの割合は、上肢痙縮では 47.0%［サイクル 3 の肩内旋／伸展／内転（internally rotated/extended/ adducted shoulder）］〜86.5%［サイクル 1 の前腕回内（pronated forearm）］であった。臨床パターンごとのレスポンダーの割合は、サイクル間で異なっていたが、一部の臨床パターンでは投与された被験者数が少なかったことが一因であると考える［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.16］。

治療した臨床パターン全体（上肢及び下肢）では、治療した臨床パターン数に対する AS スコアが 1 以上低下（改善）した臨床パターン数は、サイクル 1 では 364／608（59.9%）、サイクル 2 では 431／743（58.0%）、及びサイクル 3 では 537／811（66.2%）

であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.18］。

3）標的とする臨床パターン（target clinical pattern）における、AS 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

上肢を標的とする臨床パターンとした被験者は 114 名（73.5%）、下肢を標的とする臨床パターンとした被験者は 41 名（26.5%）であった。

多くみられた標的とする臨床パターンは、上肢では肘屈曲（flexed elbow）［49 名（43.0%）］、握りこぶし状変形（clenched fist）［40 名（35.1%）］、及び手関節屈曲（flexed wrist）［19 名（16.7%）］、下肢では内反尖足（pes equinovarus）［33 名（80.5%）］であった。

標的とする臨床パターンにおける AS 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 ± 標準偏差）は、サイクル 1 が−0.8 ± 0.9、サイクル 2 が−0.8 ± 0.8、サイクル 3 が−0.9 ± 0.9 であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 24］。

標的とする臨床パターンにおける AS スコアの各サイクルのベースラインから次サイクルのベースラインまでの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、サイクル 1（サイクル 2 のベースライン − サイクル 1 のベースライン）が−0.2 ± 0.7、サイクル 2（サイクル 3 のベースライン − サイクル 2 のベースライン）が−0.1 ± 0.7、及びサイクル 3（サイクル 3 の最終評価時 − サイクル 3 のベースライン）が−0.4 ± 0.9 であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.4］。

4）標的とする臨床パターン（target clinical pattern）における、各サイクルの 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

標的とする臨床パターンにおける、各サイクルの 4 週時のレスポンダーの割合は、サイクル 1 では 61.7%（95/154 名）、サイクル 2 では 60.8%（90/148 名）、及びサイクル 3 では 66.7%（92/138 名）であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.16］。

（2）Resistance to Passive Movement Scale（REPAS）

いずれのサイクルでも、4 週時の REPAS スコアは各サイクルのベースラインから低下（改善）した。REPAS スコアの各サイクルのベースラインから各サイクルでの 4 週時までの変化量（平均値）は、サイクル 1 で−4.6、サイクル 2 で−5.9、サイクル 3 で−7.1 であり、REPAS スコアは投与回数の増加に応じて低下（改善）した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.2.3］。

（3）Functional Ambulation Classification（FAC）scale

初回の治験薬投与前の FAC scale スコア（平均値 ± 標準偏差）は 3.5 ± 1.4 であり、被験者の大部分で、歩行機能障害の程度は軽度又は中等度であった。サイクル 3 の最終来院時（Visit 10）では、FAC scale スコア（平均値 ± 標準偏差）は 4.0 ± 1.2 であり、初回の治験薬

投与前からの改善がみられた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.3.1］。

（4）Goal Attainment Scale（GAS）スコア

GAS スコア（平均値）は、上肢ではサイクル 1 で 45.0、サイクル 2 で 48.4、及びサイクル 3 で 50.8、下肢ではサイクル 1 で 46.0、サイクル 2 で 48.7、及びサイクル 3 で 51.4 であった。GAS スコアの結果、治療目標は達成され、目標とした臨床症状はサイクルが進むごとに、より改善された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.4.1］。

（5）DAS スコア

各サイクルの 4 週時における、主要な治療評価項目（principal therapeutic domain）での DAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-48 に示す。

主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）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 ± 標準偏差）は、サイクル 1 では−0.6 ± 0.7、サイクル 2 では−0.7 ± 0.7、及びサイクル 3 では−0.7 ± 0.8 であり、サイクル間で同程度であった。DAS の各評価項目の結果も、主要な DAS 評価項目と同様の傾向がみられた。

主要な DAS 評価項目では、各サイクルの 12～16 週時の DAS スコアは、いずれのサイクルでも各サイクルのベースラインから低下（改善）した。各サイクルの 12～16 週時における DAS スコアの各サイクルのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、サイクル 1 では−0.2 ± 0.6、サイクル 2 では−0.1 ± 0.6、及びサイクル 3 では−0.6 ± 0.7 であり、サイクル 3 が最も大きかった。DAS の各評価項目の結果も、主要な DAS 評価項目と同様の傾向がみられた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.5.4］。

（6）有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）

評価者（被験者、医師、及び介護者）を問わず、いずれのサイクルでも、被験者の大部分は「good（良い）」又は「very good（非常に良い）」と評価された。

各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サイクル 1（NT 201 400 U 投与）、サイクル 2（NT 201 600 U 投与）、及びサイクル 3（NT 201 800 U 投与）（以下同順）でそれぞれ、「very good」は 4.5%、13.8%、及び 27.1%、「good」は 51.0%、58.6%、及び 62.1%、被験者による評価では「very good」は 7.7%、15.1%、及び 22.9%、「good」は 51.6%、48.7%、及び 53.6%、介護者による評価では、「very good」は 3.2%、9.9%、及び 12.1%、「good」は 31.0%、28.3%、及び 27.1%であった。

サイクル 3 では、評価者を問わず、「good」又は「very good」であった被験者の割合が最も高く「moderate（中等度）」であった被験者の割合は少なかった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 34］。

（7）EQ-5D™

EQ-5D™ の 5 項目いずれでも、すべてのサイクルを通じて被験者の状態に改善傾向がみられた。最も悪いカテゴリを選択していた被験者でも、改善がみられた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.7.3］。

2.7.3.2.3　他ボツリヌス毒素製剤と有効性を比較した海外試験

2.7.3.2.3.1　海外 9801 試験

主要評価項目について、表面筋電図レベルの平均値はいずれの投与群でも Day 14 に低下した［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 12.1］。表面筋電図レベルのベースラインから Visit 3（Day 14）までの変化量（平均値）は、NT 201 10/20 U 群で−0.46 mV、NT 201 20/40 U 群で−0.51 mV、NT 201 30/60 U 群で−0.58 mV、ボトックス® 30/60 U 群で−0.67 mV であり［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 12.2］、投与群全体での効果、及びボトックス®を含む各用量での全対比較に関して、統計学的に有意ではなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 3.1］。

NT 201 30/60 U 群とボトックス® 30/60 U 群の有効性は、いずれの評価項目でも類似していた。

2.7.3.2.3.2　海外 0003 試験

Jankovic Rating Scale（JRS）は、眼瞼痙攣の治療について有効性を評価する尺度である。JRS スコアは 0〜8 で評価し［「重症度」及び「頻度」の 2 項目についてそれぞれ 5 段階（0〜4）で評価し、合計する］、重症度及び閉眼の頻度が高いほどスコアが高くなる。

主要評価項目である Day 21 での JRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は NT 201 群で−2.90、ボトックス®群で−2.67 であり、いずれの投与群でもベースラインから統計学的に有意な低下がみられ（共分散分析モデルによる、$p < 0.0001$）、眼瞼痙攣に対する有効性が示された。調整済み平均値の投与群間差は−0.23 であり、その 95%信頼区間の上限（0.22）が、事前に定義した非劣性の基準（0.8）を下回ったことから、有効性主要評価項目について、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Table 12］。また、主要評価項目と同様、すべての副次評価項目で、いずれの投与群でも眼瞼痙攣の改善が認められ、NT 201 群とボトックス®群で類似した結果がみられた。

2.7.3.2.3.3　海外 0013 試験

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale（TWSTRS）は、痙性斜頸の重症度を評価する尺度であり、信頼性が確認されており、広く用いられている。TWSTRS 合計スコアは、下位尺度である TWSTRS Severity Scale スコア、TWSTRS Factorial Scale スコア、及び TWSTRS Pain Subscale スコアの各スコアの合計（0〜85 の範囲）とし、重症であるほどスコアが高くなる。

主要評価項目である Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、NT 201 群で−6.6 ± 4.1（−6.0）、ボトックス®群で−6.4 ± 3.9（−6.0）であり［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 10］、いずれの投与群でも統計学的に有意な

ベースラインからの低下がみられた（共分散分析モデルによる、いずれも $p < 0.0001$）［5.3.5.4-3 海外 0013 試験　Table 14.2.1.3.1.13］。また、Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差は−0.33 であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験 Text Table 11］。

TWSTRS Severity Scale スコアの投与群間差の 95%信頼区間の上限は、共変量を調整したすべての共分散分析モデル［最終モデル（検証的解析、共変量：ベースラインの TWSTRS Severity Scale スコア、実施国、性別、及び年齢）では 0.38、フルモデルでは 0.21、単純モデル（simple model）（独立変数として投与群のみ）では 0.48］で、事前に定義した非劣性マージン（1.3）を下回ったことから、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 11］。

TWSTRS Factorial Scale スコア、レスポンダー解析、効果減弱までの期間、効果発現までの期間、効果持続期間、並びに被験者及び医師による全般的有効性評価といった副次評価項目でも、主要評価項目と同様の結果が得られた。

2.7.3.2.3.4　海外 GL3002 試験

Facial Wrinkle Scale（FWS）は、眉間の表情皺の重症度を 0〜3 の 4 段階で評価する尺度であり、重症であるほどスコアが高くなる。眉間の表情皺に対する治療を適応とした臨床試験で広く用いられている。

有効性主要評価項目は、盲検下の独立評価委員が、最も眉をひそめた時点での FWS スコアを評価した結果を用いた。Day 28 における FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上改善した被験者の割合は、NT 201 群で 96.4%、Vistabel®群で 95.7%であった。FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上改善した被験者の割合の投与群間差の 95%信頼区間は−3.2%〜7.1%であり、95%信頼区間の下限が事前に定義した非劣性マージン（−15%）を上回ったため、Vistabel®群に対する NT 201 群の非劣性が確認された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 18］。副次評価項目でも、主要評価項目と同様の結果が得られた。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　対象疾患及び組入れ基準

上肢痙縮患者を対象とした試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）について、主な組入れ基準を表 2.7.3-11 に示す。

表 2.7.3-11　主な組入れ基準

	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
試験デザイン	プラセボ対照	プラセボ対照	プラセボ対照	観察者盲検	非盲検
対象及び主な組入れ基準	脳卒中後の上肢痙縮	脳卒中後の上肢痙縮	脳卒中後の上肢痙縮	脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症、又は脳性麻痺のいずれかによる上肢痙縮	脳疾患を原因とする同側での上肢及び下肢痙縮、又は脳若しくは脳幹領域が原因の両側性の症状を有する患者
	治療歴のある患者 a)又は治療歴のない患者	治療歴のない患者 b)	治療歴のある患者 c)又は治療歴のない患者	治療歴のある患者 d)又は治療歴のない患者	治療歴のある患者又は治療歴のない患者
	スクリーニング時とベースラインにおける手関節屈曲（flexed wrist）での MAS スコアが 3 以上及び握りこぶし状変形（clenched fist）の MAS スコアが 2 以上、かつ、スクリーニング時とベースラインにおける DAS の一つ以上の項目でのスコアが 2 以上の痙縮を有する患者	手関節屈曲（flexed wrist）、握りこぶし状変形（clenched fist）、及び肘屈曲（flexed elbow）での AS スコアが 2 以上の痙縮を有する患者	手関節屈曲（flexed wrist）及び握りこぶし状変形（clenched fist）での AS スコアが 2 以上の痙縮を有する患者	手関節屈曲（flexed wrist）、又は手関節屈曲（flexed wrist）と肘屈曲（flexed elbow）での AS スコアが 2 以上、かつ、スクリーニング時とベースラインにおける主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）での DAS スコアが 2 以上の痙縮を有する患者	選択された標的とする臨床パターン（target clinical pattern）に関連した関節での AS スコアが 2 以上の局所性の痙縮を有する、かつ、上肢における主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）での DAS スコアが 2 以上の痙縮を有する患者
	成人（20～80 歳）e)	成人（18～80 歳）	成人（18 歳以上）	成人（18 歳以上）	成人（18～80 歳）
主な除外基準	本治験期間中にいずれかの部位でボツリヌス毒素製剤を併用する予定のある患者	本治験期間中にいずれかの部位でボツリヌス毒素製剤を併用する予定のある患者	投与された部位を問わずスクリーニングの 4 ヵ月以内にボツリヌス毒素製剤を投与した患者	投与された部位を問わずスクリーニングの 4 ヵ月以内にボツリヌス毒素製剤を投与した患者	理由を問わず 12 週間以内にボツリヌス毒素製剤を投与した患者

AS: Ashworth Scale、DAS: 機能障害スケール（disability assessment scale）、MAS: modified ashworth scale

a）国内 3099 試験：16 週間以上ボツリヌス毒素製剤を投与していない患者

b）海外 SP3001 試験：12 ヵ月以上いずれの部位でもボツリヌス毒素製剤を投与していない患者

c）海外 0410 試験：16 週間以上ボツリヌス毒素製剤を投与していない患者。尺側手根屈筋、浅指屈筋、及び深指屈筋に対してボトックス® 50 U 以下、Dysport® 200 U 以下、又は Neurobloc® 2000 U 以下、かつ橈側手根屈筋に対してボトックス® 60 U 以下、Dysport® 240 U 以下、又は Neurobloc® 2400 U 以下が投与されていること。

d）海外 0607 試験：手関節屈筋、又は手関節屈筋と肘関節屈筋に対してボトックス® 400 U 以下（Dysport® 1600 U 以下又は Neurobloc® 1600 U 以下）、かつ橈側手根屈筋に対してボトックス® 60 U 以下（Dysport® 240 U 以下又は Neurobloc® 2400 U 以下）、かつ尺側手根屈筋に対してボトックス® 50 U 以下（Dysport® 200 U 以下又は Neurobloc® 2000 U 以下）が投与されていること。

e）MP 及び OLEX 期のみ（LITP は 65 歳未満）

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］

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

2.7.3.3.1.2.1　上肢痙縮患者を対象とした国内試験

（1）国内 3099 試験

1）LITP

LITP では、11 名が登録され、NT 201 400 U を投与された。そのうち、10 名が LITP を完了した。12 週時までのデータに基づき、治験依頼者（Merz 社）及び data monitoring committee により NT 201 400 U の忍容性が確認され、MP での投与量は 400 U（高用量）又は 250 U（低用量）、OLEX 期での投与量は 400 U に決定した。

2）MP

MP での被験者の内訳を表 2.7.3-12 に、中止例の内訳を表 2.7.3-13 に示す。

MP では、100 名が無作為に割付けられ（割付比は NT 201 400 U 群：プラセボ 400 U 群 : NT 201 250 U 群 : プラセボ 250 U 群 = 4:2:2:1）、治験薬を投与された（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名、NT 201 250 U 群 23 名、及びプラセボ 250 U 群 11 名）。そのうち、90 名（NT 201 400 U 群 38 名、プラセボ 400 U 群 19 名、NT 201 250 U 群 22 名、及びプラセボ 250 U 群 11 名）が MP を完了した。MP では、無作為に割付けられた 100 名を FAS とした。そのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた 3 名を FAS から除外し、PPS を 97 名とした。

表 2.7.3-12　スクリーニング例及び登録された被験者の内訳（MP）（国内 3099 試験）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Screened									110	
Randomized	44	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Randomized and treated	44	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Safety Evaluation Set	44	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Full Analysis Set (FAS)	44	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Per Protocol Set (PPS)	43	(97.7)	21	(95.5)	22	(95.7)	11	(100.0)	97	(97.0)

MP: main period, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
100% base = randomized subjects
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 16]

表 2.7.3-13　中止例の内訳（無作為割付けされた被験者）（MP）（国内 3099 試験）

	400 U				250 U				Total (N=100)	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Completed	38	(86.4)	19	(86.4)	22	(95.7)	11	(100.0)	90	(90.0)
Discontinued	6	(13.6)	3	(13.6)	1	(4.3)	0	(0.0)	10	(10.0)
Reason for discontinuation [a)]										
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse Event(s)	1	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by subject	1	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Physician decision	3	(6.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(2.3)	1	(4.5)	1	(4.3)	0	(0.0)	3	(3.0)
Main reason for discontinuation [b)]										
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse Event(s)	1	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by subject	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Physician decision	3	(6.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
Protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost to Follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	1	(2.3)	1	(4.5)	1	(4.3)	0	(0.0)	3	(3.0)

MP: main period, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
100% base = randomized subjects
a）Multiple entries possible
b）Main reason derived from multiple entries according to the above given order of reasons, e.g. Adverse event(s) plus Lack of efficacy leads to main reason Adverse event(s).
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 19］

3）OLEX 期

OLEX 期での被験者の内訳を表 2.7.3-14 に、中止例の内訳を表 2.7.3-15 に示す。

OLEX 期には、LITP を完了した 10 名及び MP を完了した 90 名の合計 100 名［OLEX 期移行前の投与群：NT 201 400 U 群 48 名（LITP 10 名、MP 38 名）、プラセボ 400 U 群 19 名、NT 201 250 U 群 22 名、及びプラセボ 250 U 群 11 名］が OLEX 期に移行し、全例に NT 201 400 U が投与された。そのうち、82 名が OLEX 期を完了した。OLEX 期では、OLEX 期に移行した 100 名全例を FAS とした。

表 2.7.3-14　被験者の内訳（OLEX 期に移行した全例）（国内 3099 試験）

Subset	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=48)		Placebo (N=19)		NT 201 (N=22)		Placebo (N=11)		(N=100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Entered and treated	48	(100.0)	19	(100.0)	22	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Safety Evaluation Set	48	(100.0)	19	(100.0)	22	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Full Analysis Set (FAS)	48	(100.0)	19	(100.0)	22	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)

MP: main period, OLEX: open-label extension, N: total number of subjects in the corresponding injection cycle, n: number of non-missing observations
100% base = subjects who entered OLEX period
NT 201 400 U group refers to the treatment in both the LITP and in the MP of the study. NT 201 250 U group refers to the subjects who received treatment of 250 U of NT 201 in the MP
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 17]

表 2.7.3-15　中止例の内訳（OLEX 期に移行した全例）（国内 3099 試験）

	Total (N=100)	
	n	(%)
Completed entire study	82	(82.0)
Discontinued	18	(18.0)
Reason for discontinuation [a)]		
Death	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)
Adverse Event(s)	2	(2.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)
Withdrawal by subject	4	(4.0)
Physician decision	4	(4.0)
Protocol violation	0	(0.0)
Lost to Follow-up	0	(0.0)
Other	9	(9.0)
Main reason for discontinuation [b)]		
Death	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)
Adverse Event(s)	2	(2.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)
Withdrawal by subject	4	(4.0)
Physician decision	3	(3.0)
Protocol violation	0	(0.0)
Lost to Follow-up	0	(0.0)
Other	9	(9.0)

OLEX: open-label extension, N: total number of subjects in the OLEX period, n: number of non-missing observations
100% base = subjects entered in the OLEX period.

a）Multiple entries possible

b）Main reason derived from multiple entries according to the above given order of reasons, e.g. Adverse event(s) plus Lack of efficacy leads to main reason Adverse event(s).

Subjects who completed the entire study did complete all 4 injection cycles.
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 20]

2.7.3.3.1.2.2　上肢痙縮患者を対象とした海外試験

（1）海外 SP3001 試験

1）MP

317 名が無作為割付け（割付比は NT 201 群：プラセボ群＝2:1）され、治験薬を投与された（NT 201 群 210 名及びプラセボ群 107 名）。本治験では、治験開始後に治験実施計画書が改訂され主要評価項目として GICS の追加等が行われたが、58 名が治験実施計画書改訂前に組み入れられており、治験実施計画書改訂後の有効性が評価できなかった。そのため、治験実施計画書改訂前に組み入れられた 58 名を Population 1、治験実施計画書改訂後に組み入れられた 259 名を Population 2 とした。有効性の解析では、Population 2 のみを FAS（及び PPS）に含め、Population 1 での有効性の解析は別途実施した。

無作為割付され、治験薬を投与された 317 名全例（Population 1 及び Population 2：NT 201 群 210 名、プラセボ群 107 名）を SES とした。317 名のうち、治験実施計画書改訂後に組み入れられ、治験薬を投与された 259 名（Population 2：NT 201 群 171 名及びプラセボ群 88 名）を FAS とした。また、Population 2（259 名）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者（21 名）を除く 238 名（NT 201 群 156 名及びプラセボ群 82 名）を PPS とした［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 2、Table 11］。

2）OLEX 期

本治験に組み入れられた 317 名中 299 名が MP から OLEX 期に移行し、296 名（MP での投与群：NT 201 群 197 名及びプラセボ群 99 名）が OLEX 期で治験薬を投与された。OLEX 期に移行した被験者のうち、248 名（82.9%）が OLEX 期を完了した［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 3］。

有効性の解析には Population 2 の FAS のみを用い、PPS での解析は実施しなかった。Population 1 は別途解析した。

（2）海外 0410 試験

1）MP

148 名が無作為割付け（割付比は NT 201 群：プラセボ群＝1:1）され、治験薬を投与された（NT 201 群 73 名及びプラセボ群 75 名）。そのうち、145 名（NT 201 群 71 名及びプラセボ群 74 名）が MP を完了し、OLEX 期に移行した［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 5］。

無作為割付けされた 148 名を ITT とした。また、ITT の全例に治験薬が投与されたため、ITT と EFS は同じであった。重大な治験実施計画書からの逸脱が NT 201 群で 3 名（4.1%）及びプラセボ群で 5 名（6.7%）の計 8 名（5.4%）にみられ、ITT から除外された。そのため TPP は 140 名（NT 201 群 70 名及びプラセボ群 70 名）であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 6］。

2）OLEX 期

OLEX 期に移行した被験者 145 名のうち 120 名（82.8%）が OLEX 期を完了した［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Figure 4］。

ITT の全例に治験薬が投与されたため、ITT と EFS は同じであった。また、OLEX 期では重大な治験実施計画書からの逸脱はなかったため、ITT と TPP も同じであり、TPP の有効性の解析は実施しなかった。EFS（ITT 及び TPP も同一）には、145 名全例（MP での投与群:NT 201 群 71 名及びプラセボ群 74 名）が採用された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.1.2］。

（3）海外 0607 試験

192 名が無作為割付けされ（NT 201 20 U/mL 群 97 名及び NT 201 50 U/mL 群 95 名）、治験薬を投与された。そのうち、180 名（NT 201 20 U/mL 群 91 名及び NT 201 50 U/mL 群 89 名）が治験を完了した。

無作為割付けされた 192 名を FAS とした。また、FAS の全例に治験薬が投与されたため、FAS と SES は同じであった。治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた 27 名を除く 165 名（NT 201 20 U/mL 群 81 名及び NT 201 50 U/mL 群 84 名）を PPS とした［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Figure 2、Text Table 16］。

（4）海外 3053 試験

登録された適格例 155 名全例に治験薬が投与され、SES 及び FAS に採用された。18 名（11.6%）が治験を中止し、137 名（88.4%）が治験を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱のため、8 名が PPS から除外された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Figure 2、Table 7］。

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

上肢痙縮患者を対象とした試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）について、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 2.7.3-16 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。ボツリヌス毒素製剤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るが、いずれの試験の集団も概ね類似していると考えた。

表 2.7.3-16 主な人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（上肢痙縮患者を対象とした試験）

Japanese/Overseas		Japanese				Overseas						
Study		3099 UL SP				3001 MP UL SP		0410/1 MP UL SP		0607 UL SP		3053 UL and LL SP
Analysis Population		FAS	FAS	FAS	FAS	FAS	FAS	ITT	ITT	FAS	FAS	SES / FAS
Dose group		400 U NT 201	400 U Placebo	250 U NT 201	250 U Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	20 U/ml	50 U/ml	Total
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%)	49 (50.5%)	62 (65.3%)	104 (67.1%)
	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%)	48 (49.5%)	33 (34.7%)	51 (32.9%)
Age (years)	Mean	59.8	54.7	62.8	62.6	55.4	57.1	58.1	53.3	55.3	55.5	53.7
	SD	11.3	14.2	9.8	9.5	11.7	10.8	10.15	13.33	14.88	13.74	13.1
Race	White	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	136 (79.5%)	73 (83.0%)	73 (100%)	75 (100%)	76 (78.4%)	78 (82.1%)	129 (83.2%)
	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%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	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%)	20 (20.6%)	17 (17.9%)	25 (16.1%)
Weight (kg)	Mean	63.9	66.0	67.9	62.1	76.3	77.1	76.40	77.29	72.7	74.3	80.0
	SD	11.3	15.2	9.5	9.5	15.3	14.3	15.300	12.652	14.04	13.03	15.7
Pre-treated with BTX [c)]	Yes	31 (70.5%)	18 (81.8%)	20 (87.0%)	10 (90.9%)	25 (14.6%)	14 (15.9%)	21 (28.8%)	15 (20.0%)	66 (68.8%) [d)]	61 (63.5%) [d)]	133 (85.8%)
Post stroke period (months) [e)]	Mean	83.03	88.89	84.95	108.99	45.3	48.5	60.25	52.75	77.9	72.2	Right: 75.17, left: 86.62
	SD	73.99	76.82	59.89	80.22	49.8	64.9	46.159	48.122	85.03	70.08	Right: 75.91, left: 79.89
MAS/AS												
Flexed wrist	Mean	3.00	3.00	3.00	3.00	2.66	2.72	2.71 [f)]	2.60 [f)]	2.69 [f)]		2.7
	SD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.61	0.58	0.61 [f)]	0.59 [f)]	0.64 [f)]		0.8
Flexed elbow	Mean	2.53	2.36	2.39	2.55	2.70	2.82	2.70	2.60	2.69		2.6
	SD	0.56	0.49	0.64	0.52	0.66	0.61	0.63	0.63	0.64		0.7
Clenched fist	Mean	2.80	2.64	2.61	2.64	2.73	2.85	2.88	2.71	2.76		2.9
	SD	0.41	0.49	0.50	0.50	0.60	0.64	0.62	0.65	0.79		0.7
Thumb-in-palm	Mean	2.39	2.40	2.10	3.00	2.33	2.53	2.19	2.29	n.a.		2.4
	SD	0.50	0.52	0.32	0.00	0.67	0.68	0.63	0.59	n.a.		0.9
Pronated forearm	Mean	2.38	2.52	2.43	2.45	2.42	2.54	2.43	2.37	2.46		2.7
	SD	0.66	0.55	0.64	0.69	0.64	0.74	0.65	0.67	0.71		0.7

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

d）Other also includes subjects with missing information on race.

e）For upper limb spasticity

f）Pre-treatment status was analyzed for the SES in Study 0607 (and not for the FAS). If pre-treated, subjects must have received ≤400 U Botox® (≤1600 U Dysport® or ≤1600 U

Neurobloc®) in the affected flexors of wrist or affected flexors of wrist and elbow and ≤60 U Botox® (≤240 U Dysport® or ≤2400 U Neurobloc®) in the flexor carpi radialis and ≤50 U Botox® (200 U Dysport® or 2000 U Neurobloc®) in flexor carpi ulnaris.

g) Duration of upper limb spasticity in subjects from Study 0607 (88.0% of patients with etiology stroke); time since most recent stroke in Study 0410; time since last stroke leading to spasticity in Study 3099 and in Study SP/3001

h) Ashworth score was only given in categories for Study 0607 and in Study 0410 in the CSRs; the mean values presented here are derived from post-hoc analyses

BTX: botulinum toxin, FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; LL: lower limb; (M)AS: (Modified) ashworth scale; MP: main period; n.a.: not analyzed; SD: standard deviation; SES: safety evaluation set, SP: spasticity; UL: upper limb.

出典：[5.3.5.1-1　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 14.1.3.2、Table 14.1.3.5、Table 14.1.3.8、5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.1.1.1、5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.11.1.2、Table 14.1.6.1.1.2、Table 14.1.6.1.2.2、Table 14.1.10.1.2.2、5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.1.1.2、5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.1.3.1.1、Table 14.1.3.2.1、Table 14.1.3.2.4、5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.1.1.4、5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.1.3.1、End-of-text table 14.1.3.2、End-of-text table 14.1.3.3、End-of-text table 14.2.1.2]

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

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

MAS/AS で評価した結果について、試験間で比較した［表 2.7.3-17］。

表 2.7.3-17　試験間の比較［Modified Ashworth Scale（MAS）／Ashworth Scale（AS）］

【単回投与】

国内／海外	国内	海外		
試験番号	3099 試験 MP	SP3001 試験 MP	0410 試験 MP	0607 試験
MAS/AS	MAS	AS	AS	AS
手関節屈曲（flexed wrist）における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				
手関節屈曲におけるベースラインから 4 週時までの変化量	○	○	○ a)	○ a)
各臨床パターンにおけるベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）	○	○	-	-
各臨床パターンにおける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）	○	○	○ a)	○ a)
AS スコアが 1 又は 2 以上低下（改善）した被験者の割合				
1 以上低下（改善）	○ a)	○	○	○
2 以上低下（改善）	○ a)	○	○	-

【反復投与】

国内／海外	国内	海外		
試験番号	3099 試験 OLEX 期	SP3001 試験 OLEX 期	0410 試験 OLEX 期	3053 試験
MAS/AS	MAS	AS	AS	AS
各臨床パターンにおける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）	○	○	-	○
各サイクルのベースラインから各評価時点までの AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合	○ a)	○	○	○

AS: ashworth scale、AUC: area under the curve、MAS: modified ashworth scale、MP: 二重盲検主要評価期、OLEX 期: 非盲検継続期

a）追加解析により実施

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）単回投与

1）手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインからの変化量の AUC

国内 3099 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」は、NT 201 400 U 群では、プラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で大きく（平均値 ± 標準偏差：NT 201 400 U 群で−13.09 ± 9.67 及びプラセボ 400 U 群で−5.65 ± 6.77）、共分散分析の結果、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た（p = 0.0014）。NT 201 250 U 群でも、同様の結果が得られた［2.7.3.2.1.1.2 項］。

2）手関節屈曲（flexed wrist）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

国内 3099 試験の副次評価項目である「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、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）との比較を表 2.7.3-18 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）であり、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 $p < 0.001$）。また、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（平均値 ± 標準偏差）は、国内 3099 試験で−1.35 ± 0.99、SP3001 試験で−0.86 ± 0.83、海外 0410 試験で−0.88 ± 0.76、及び海外 0607 試験で−0.97 ± 0.76 であり、いずれの試験でも手関節屈曲における 4 週時の MAS/AS スコアはベースラインから低下（改善）した。

表 2.7.3-18　手関節屈曲（flexed wrist）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、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas				
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL		0607 SP UL
MAS/AS	MAS				AS		AS		AS
Dose group	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U [a)]
n	44	22	23	11	157	79	73	72	178
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)	-0.97 (0.76)
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	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		NC

AS: ashworth scale, LS: least square, MAS: modified ashworth scale, NC: not calculated, SD: standard deviation, SE: standard error, CI: confidence interval, SP: spasticity, UL: upper limb, MP: main period

a）NT 201 was administered at two different dilutions (20 U/mL and 50 U/mL) in Study 0607.

出典 :［国内 3099 試験 : 5.3.5.1-1　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、海外 0607 試験：5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Table 1.2.1.4］

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

i）最小二乗平均値の比較（国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験）

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（最小二乗平均値）について、国内 3099 試験の結果を表 2.7.3-19 に、海外 SP3001 試験の結果を表 2.7.3-20 及び表 2.7.3-21 に示す。

各評価時点における MAS/AS スコアのベースラインからの変化量は、8 週時までは、国内 3099 試験の 8 週時の握りこぶし状変形（clenched fist）（$p = 0.0521$）、1 週時及び 4 週時の掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）（それぞれ $p = 0.1742$ 及び $p = 0.1782$）、並びに海外 SP3001 試験の 8 週時の掌中の母指屈曲（$p = 0.131$）を除くすべての臨床パターンで、プラセボと比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きく［国内 3099 試験では、p 値は最大で手関節屈曲（flexed wrist）：$p = 0.0056$、握りこぶし状変形：$p = 0.0365$、肘屈曲（flexed elbow）：$p = 0.0260$、前腕回内（pronated forearm）：$p = 0.0292$、及び掌中の母指屈曲：$p = 0.0298$ であった。海外 SP3001 試験では、4 週時及び 8 週時の手関節屈曲：$p < 0.001$ 及び $p = 0.011$、4 週時及び 8 週時の肘屈曲：いずれも $p < 0.001$、4 週時及び 8 週時の握りこぶし状変形：$p < 0.001$ 及び $p = 0.019$、4 週時の掌中の母指屈曲：$p = 0.013$、4 週時及び 8 週時の前腕回内：$p < 0.001$ 及び $p = 0.008$］、MP 終了時（12 週時）では、両試験とも手関節屈曲及び肘屈曲で、プラセボと比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（国内 3099 試験でそれぞれ $p = 0.0367$ 及び $p = 0.0188$、海外 SP3001 試験でそれぞれ $p = 0.032$ 及び $p = 0.029$）。国内 3099 試験では掌中の母指屈曲への NT 201 投与はオプションであり、投与された被験者数が少なかった（NT 201 400 U 群、プラセボ 400 U 群、NT 201 250 U 群、及びプラセボ 250 U 群でそれぞれ、$n = 23$、$n = 10$、$n = 10$、及び $n = 4$）。

表 2.7.3-19　各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）

Clinical pattern	400 U			250 U		
Visit	NT 201 LS-means (SE) [95% CI]	Placebo LS-means (SE) [95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference [95% CI] p-value (ANCOVA)	NT 201 LS-means (SE) [95% CI]	Placebo LS-means (SE) [95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference [95% CI] p-value (ANCOVA)
Flexed wrist						
Visit 3 (Week 1)	n=44	n=22	-0.66 ± 0.174	n=23	n=11	-0.73 ± 0.238
	-1.17 ± 0.117	-0.51 ± 0.150	[-1.01; -0.31]	-1.28 ± 0 164	-0.55 ± 0.201	[-1.21; -0.24]
	[-1.41; -0.94]	[-0.81; -0.21]	p = 0.0004	[-1.61; -0.94]	[-0.96; -0.14]	p = 0.0047
Visit 4 (Week 4)	n=44	n=22	-0.85 ± 0.248	n=23	n=11	-0.92 ± 0.276
	-1.39 ± 0.167	-0.54 ± 0.215	[-1.35; -0.35]	-1.32 ± 0 191	-0.39 ± 0.233	[-1.49; -0.36]
	[-1.72; -1.06]	[-0.97; -0.11]	p = 0.0011	[-1.71; -0.93]	[-0.87; 0.08]	p = 0.0022
Visit 5 (Week 6)	n=44	n=22	-0.73 ± 0.246	n=23	n=11	-0.72 ± 0.258
	-1.36 ± 0.165	-0.63 ± 0.212	[-1.22; -0.24]	-1.24 ± 0 178	-0.53 ± 0.217	[-1.24; -0.19]
	[-1.69; -1.03]	[-1.05; -0.20]	p = 0.0042	[-1.61; -0.88]	[-0.97; -0.08]	p = 0.0092
Visit 6 (Week 8)	n=44	n=22	-0.63 ± 0.220	n=23	n=11	-0.69 ± 0.260
	-1.20 ± 0.148	-0.56 ± 0.190	[-1.07; -0.19]	-1.18 ± 0 179	-0.49 ± 0.219	[-1.22; -0.16]
	[-1.49; -0.90]	[-0.94; -0.19]	p = 0.0056	[-1.55; -0.81]	[-0.94; -0.04]	p = 0.0127
End of cycle	n=44	n=22	-0.48 ± 0.224	n=23	n=11	-0.54 ± 0.235
(Week 12)	-0.86 ± 0.150	-0.38 ± 0.193	[-0.93; -0.03]	-0.94 ± 0 162	-0.40 ± 0.198	[-1.02; -0.06]
	[-1.16; -0.56]	[-0.77; 0.00]	p = 0.0367	[-1.27; -0.61]	[-0.80; 0.01]	p = 0.0276
Clenched fist						
Visit 3 (Week 1)	n=44	n=22	-0.32 ± 0.149	n=23	n=11	-0.38 ± 0.192
	-0.88 ± 0.098	-0.56 ± 0.129	[-0.62; -0.02]	-0.77 ± 0 133	-0.39 ± 0.162	[-0.77; 0.01]
	[-1.08; -0.68]	[-0.82; -0.30]	p = 0.0365	[-1.04; -0.49]	[-0.72; -0.05]	p = 0.0572
Visit 4 (Week 4)	n=44	n=22	-0.53 ± 0.206	n=23	n=11	-0.53 ± 0.208
	-1.01 ± 0.136	-0.49 ± 0.179	[-0.94; -0.12]	-0.88 ± 0 144	-0.35 ± 0.176	[-0.95; -0.10]
	[-1.29; -0.74]	[-0.84; -0.13]	p = 0.0129	[-1.17; -0.58]	[-0.71; 0.01]	p = 0.0172
Visit 5 (Week 6)	n=44	n=22	-0.53 ± 0.209	n=23	n=11	-0.53 ± 0.258
	-1.02 ± 0.138	-0.50 ± 0.182	[-0.95; -0.11]	-0.80 ± 0 178	-0.27 ± 0.218	[-1.06; 0.00]
	[-1.30; -0.75]	[-0.86; -0.13]	p = 0.0141	[-1.16; -0.43]	[-0.71; 0.18]	p = 0.0481
Visit 6 (Week 8)	n=44	n=22	-0.40 ± 0.200	n=23	n=11	-0.48 ± 0.265
	-0.83 ± 0.133	-0.43 ± 0.174	[-0.80;0.00]	-0.71 ± 0 183	-0.23 ± 0.224	[-1.02; 0.06]
	[-1.09; -0.56]	[-0.78; -0.08]	p = 0.0521	[-1.09; -0.34]	[-0.69; 0.23]	p = 0.0783
End of cycle	n=44	n=22	-0.22 ± 0.168	n=23	n=11	-0.08 ± 0.214
(Week 12)	-0.49 ± 0.112	-0.28 ± 0.146	[-0.55; 0.12]	-0.46 ± 0 148	-0.38 ± 0.181	[-0.52; 0.36]
	[-0.72; -0.27]	[-0.57; 0.02]	p = 0.2006	[-0.77; -0.16]	[-0.76; -0.01]	p = 0.7203
Flexed elbow						
Visit 3 (Week 1)	n=44	n=22	-0.54 ± 0.149	n=23	n=11	-0.18 ± 0.171
	-0.79 ± 0.099	-0.25 ± 0.128	[-0.84; -0.24]	-0.68 ± 0.117	-0.50 ± 0.144	[-0.53; 0.18]
	[-0.99; -0.59]	[-0.50; 0.01]	p = 0.0006	[-0.92; -0.44]	[-0.80; -0.21]	p = 0.3152
Visit 4 (Week 4)	n=44	n=22	-0.51 ± 0.171	n=23	n=11	-0.39 ± 0.177
	-0.90 ± 0.114	-0.39 ± 0.147	[-0.85; -0.17]	-0.73 ± 0 121	-0.34 ± 0.149	[-0.76; -0.03]
	[-1.12; -0.67]	[-0.68; -0.09]	p = 0.0042	[-0.98; -0. 49]	[-0.65; -0.04]	p = 0.0344
Visit 5 (Week 6)	n=44	n=22	-0.44 ± 0.153	n=23	n=11	-0.56 ± 0.171
	-0.86 ± 0.102	-0.41 ± 0.132	[-0.75; -0.14]	-0.87 ± 0.117	-0.32 ± 0.144	[-0.91; -0.21]
	[-1.06; -0.66]	[-0.68; -0.15]	p = 0.0051	[-1.11; -0.63]	[-0.61; -0.02]	p = 0.0028
Visit 6 (Week 8)	n=44	n=22	-0.36 ± 0.156	n=23	n=11	-0.55 ± 0.172
	-0.81 ± 0.104	-0.46 ± 0.135	[-0.67; -0.04]	-0.86 ± 0.118	-0.31 ± 0.144	[-0.90; -0.20]
	[-1.02; -0.61]	[-0.73; -0.19]	p = 0.0260	[-1.10; -0.62]	[-0.60; -0.01]	p = 0.0031
End of cycle	n=44	n=22	-0.31 ± 0.128	n=23	n=11	-0.33 ± 0.173
(Week 12)	-0.54 ± 0.085	-0.24 ± 0.110	[-0.56; -0.05]	-0.53 ± 0.119	-0.20 ± 0.146	[-0.68; 0.03]
	[-0.71; -0.37]	[-0.46; -0.02]	p = 0.0188	[-0.77; -0.29]	[-0.50; 0.09]	p = 0.0683

表 2.7.3-19　各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）（続き）

Clinical pattern	400 U			250 U		
Visit	NT 201 LS-means (SE) [95% CI]	Placebo LS-means (SE) [95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference [95% CI] p-value (ANCOVA)	NT 201 LS-means (SE) [95% CI]	Placebo LS-means (SE) [95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference [95% CI] p-value (ANCOVA)
Pronated forearm						
Visit 3 (Week 1)	n=44	n=22	-0.38 ± 0.164	n=23	n=11	-0.24 ± 0.204
	-0.77 ± 0.110	-0.39 ± 0.141	[-0.71; -0.05]	-0.67 ± 0 141	-0.43 ± 0.172	[-0.66; 0.17]
	[-0.99; -0.55]	[-0.67; -0.11]	p = 0.0244	[-0.96; -0.38]	[-0.78; -0.08]	p = 0.2418
Visit 4 (Week 4)	n=44	n=22	-0.46 ± 0.168	n=23	n=11	-0.48 ± 0.183
	-0.92 ± 0.113	-0.46 ± 0.145	[-0.80; -0.12]	-0.78 ± 0 126	-0.30 ± 0.154	[-0.85;-0.10]
	[-1.15; -0.70]	[-0.75; -0.18]	p = 0.0082	[-1.03; -0.52]	[-0.62; 0.02]	p = 0.0147
Visit 5 (Week 6)	n=44	n=22	-0.42 ± 0.186	n=23	n=11	-0.68 ± 0.204
	-0.89 ± 0.125	-0.47 ± 0.160	[-0.79; -0.04]	-0.86 ± 0 140	-0.18 ± 0.172	[-1.09; -0.26]
	[-1.14; -0.64]	[-0.79; -0.15]	p = 0.0292	[-1.15; -0.57]	[-0.53; 0.17]	p = 0.0024
Visit 6 (Week 8)	n=44	n=22	-0.44 ± 0.163	n=23	n=11	-0.83 ± 0.205
	-0.86 ± 0.109	-0.42 ± 0.140	[-0.76; -0.11]	-0.98 ± 0 142	-0.15± 0.173	[-1.25; -0.41]
	[-1.08; -0.64]	[-0.70; -0.14]	p = 0.0091	[-1.27; -0.69]	[-0.51; 0.20]	p = 0.0004
End of cycle	n=44	n=22	-0.11 ± 0.178	n=23	n=11	-0.70 ± 0.218
(Week 12)	-0.49 ± 0.120	-0.38 ± 0.153	[-0.47; 0.25]	-0.73 ± 0 150	-0.03 ± 0.184	[-1.14; -0.25]
	[-0.73; -0.25]	[-0.69; -0.08]	p = 0.5404	[-1.04; -0.42]	[-0.41; 0.34]	p = 0.0033
Thumb-in-palm						
Visit 3 (Week 1)	n=23	n=10	-0.34 ± 0.244	n=10	n=4	-0.03 ± 0.429
	-0.76 ± 0.159	-0.42 ± 0.202	[-0.84; 0.16]	-0.16 ± 0 172	-0.14 ± 0.351	[-1.00; 0.94]
	[-1.08; -0.43]	[-0.83; 0.00]	p = 0.1742	[-0.55; 0.23]	[-0.93; 0.66]	p = 0.9536
Visit 4 (Week 4)	n=23	n=10	-0.37 ± 0.270	n=10	n=4	-0.90 ± 0.438
	-0.93 ± 0.176	-0.56 ± 0.222	[-0.92; 0.18]	-0.50 ± 0 176	0.40 ± 0.358	[-1.90; 0.09]
	[-1.29; -0.57]	[-1.01; -0.10]	p = 0.1782	[-0.90; -0.11]	[-0.41; 1.21]	p = 0.0692
Visit 5 (Week 6)	n=23	n=10	-0.65 ± 0.242	n=10	n=4	-0.56 ± 0.590
	-0.90 ± 0.158	-0.24 ± 0.200	[-1.15; -0.16]	-0.51 ± 0 236	0.05 ± 0.482	[-1.90; 0.77]
	[-1.22; -0.58]	[-0.65; 0.16]	p = 0.0116	[-1.04; 0.02]	[-1.04; 1.15]	p = 0.3638
Visit 6 (Week 8)	n=23	n=10	-0.57 ± 0.251	n=10	n=4	0.03 ± 0.508
	-0.80 ± 0.164	-0.22 ± 0.207	[-1.09; -0.06]	-0.12 ± 0 204	-0.15 ± 0.416	[-1.12; 1.18]
	[-1.13; -0.46]	[-0.65; 0.20]	p = 0.0298	[-0.58; 0.34]	[-1.09; 0.79]	p = 0.9511
End of cycle	n=23	n=10	-0.44 ± 0.261	n=10	n=4	-0.45 ± 0.595
(Week 12)	-0.47 ± 0.170	-0.03 ± 0.215	[-0.97; 0.10]	-0.50 ± 0 238	-0.05 ± 0.487	[-1.79; 0.90]
	[-0.81; -0.12]	[-0.47; 0.41]	p = 0.1035	[-1.04; 0.04]	[-1.15; 1.05]	p = 0.4698

ANCOVA: analysis of covariance, BOCF: baseline observation carried forward, CI: confidence interval, MP: main period, SE: standard error.
n: number of non-missing observations
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.15]

表 2.7.3-20　各臨床パターンにおける AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、LOCF）（MP）（海外 SP3001 試験）

Clinical pattern / Visit	NT 201 n	NT 201 LS-means (SE)	NT 201 [95% CI]	Placebo n	Placebo LS-means (SE)	Placebo [95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference	[95% CI]	p-value (ANCOVA)
Flexed wrist									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.8 (0.06)	[-0.9; -0.7]	88	-0.5 (0.08)	[-0.6; -0.3]	-0.4 (0.10)	[-0.5; -0.2]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	-0.6 (0.06)	[-0.8; -0.5]	88	-0.4 (0.08)	[-0.6; -0.2]	-0.2 (0.09)	[-0.4; -0.1]	0.011
Visit 5 (Week 12)	171	-0.3 (0.05)	[-0.4; -0.2]	88	-0.1 (0.07)	[-0.3; 0.0]	-0.2 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.032
Flexed elbow									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.7 (0.05)	[-0.8; -0.6]	88	-0.3 (0.07)	[-0.5; -0.2]	-0.4 (0.08)	[-0.6; -0.2]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	-0.6 (0.05)	[-0.7; -0.5]	88	-0.3 (0.07)	[-0.5; -0.2]	-0.3 (0.09)	[-0.5; -0.1]	<0.001
Visit 5 (Week 12)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.2 (0.07)	[-0.3; 0.0]	-0.2 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.029
Clenched fist									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.7 (0.06)	[-0.8; -0.6]	88	-0.3 (0.08)	[-0.5; -0.2]	-0.4 (0.09)	[-0.5; -0.2]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	-0.6 (0.05)	[-0.7; -0.5]	88	-0.4 (0.08)	[-0.5; -0.2]	-0.2 (0.09)	[-0.4; 0.0]	0.019
Visit 5 (Week 12)	171	-0.3 (0.05)	[-0.4; -0.2]	88	-0.1 (0.07)	[-0.3; 0.0]	-0.1 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.137
Thumb-in-palm									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.2 (0.07)	[-0.3; -0.1]	-0.2 (0.09)	[-0.4; 0.0]	0.013
Visit 4 (Week 8)	171	-0.3 (0.05)	[-0.4; -0.2]	88	-0.2 (0.08)	[-0.3; 0.0]	-0.1 (0.09)	[-0.3; 0.0]	0.131
Visit 5 (Week 12)	171	-0.2 (0.05)	[-0.2; -0.1]	88	-0.1 (0.07)	[-0.3; 0.0]	0.0 (0.08)	[-0.2; 0.1]	0.714
Pronated forearm									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.5 (0.05)	[-0.6; -0.4]	88	-0.2 (0.07)	[-0.4; -0.1]	-0.3 (0.08)	[-0.5; -0.2]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.2 (0.07)	[-0.3; 0.0]	-0.2 (0.09)	[-0.4; -0.1]	0.008
Visit 5 (Week 12)	171	-0.3 (0.05)	[-0.4; -0.2]	88	-0.1 (0.07)	[-0.2; 0.0]	-0.1 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.062

Statistical analyses: ANCOVA with the dependent variable in the model for the primary efficacy variable defined as the change from baseline in the Ashworth Scale of the primary target clinical pattern. The independent variables are defined as treatment, investigational site (pooled as country), and gender as fixed factors. Covariate is the Ashworth Scale score at baseline (Visit 2) of the primary target clinical pattern.
Higher Ashworth Scale Scores represent higher disease severity, i.e., negative change corresponds to improvement.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; MP: main period; LOCF: last observation carried forward; LS-mean: least square mean; SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.4-M、Table 14.2.1.13-M]

表 2.7.3-21　主要標的とした臨床パターン（PTCP）における AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、LOCF）（MP）（海外 SP3001 試験）

Primary target clinical pattern / Visit	NT 201 n	NT 201 LS-means (SE)	NT 201 [95% CI]	Placebo n	Placebo LS-means (SE)	Placebo [95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference	[95% CI]	p-value (ANCOVA)
Total									
Visit 4 (Week 8)	171	-0.8 (0.06)	[-0.9; -0.7]	88	-0.5 (0.08)	[-0.6; -0.3]	-0.3 (0.10)	[-0.5; -0 10]	<0.001
Visit 5 (Week 12)	171	-0.5 (0.05)	[-0.6; -0.4]	88	-0.3 (0.07)	[-0.4; -0.1]	-0.2 (0.09)	[-0.4; 0.0]	0.041
Flexed wrist									
Visit 4 (Week 8)	52	-0.9 (0.13)	[-1.2; -0.6]	24	-0.6 (0.18)	[-1.0; -0.3]	-0.2 (0.20)	[-0.6; -0.2]	0 242
Visit 5 (Week 12)	52	-0.4 (0.12)	[-0.7; -0.2]	24	-0.3 (0.16)	[-0.6; 0.1]	-0.1 (0.18)	[-0.5; 0.2]	0.467
Flexed elbow									
Visit 4 (Week 8)	59	-0.8 (0.11)	[-1.0; -0.6]	36	-0.4 (0.13)	[-0.7; -0.2]	-0.4 (0.16)	[-0.7; 0.0]	0.029
Visit 5 (Week 12)	59	-0.6 (0.10)	[-0.8; -0.4]	36	-0.2 (0.12)	[-0.5; 0.0]	-0.4 (0.14)	[-0.7; -0.1]	0.009
Clenched fist									
Visit 4 (Week 8)	60	-0.8 (0.10)	[-1.0; -0.6]	28	-0.5 (0.15)	[-0.8; -0.2]	-0.4 (0.17)	[-0.7; 0.0]	0.039
Visit 5 (Week 12)	60	-0.4 (0.09)	[-0.6; -0.2]	28	-0.4 (0.14)	[-0.7; -0.1]	0.0 (0.16)	[-0.3; 0.3]	0 975

Statistical analyses: ANCOVA with the dependent variable in the model for the primary efficacy variable defined as the change from baseline in the Ashworth Scale of the primary target clinical pattern. The independent variables are defined as treatment, investigational site (pooled as country), and gender as fixed factors. Covariate is the Ashworth Scale score at baseline (Visit 2) of the primary target clinical pattern.
Higher Ashworth Scale Scores represent higher disease severity, i.e., negative change corresponds to improvement.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; MP: main period; LOCF: last observation carried forward; LS-mean: least square mean; SE: standard error.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.4-M、Table 14.2.1.13-M]

ii）平均値の比較（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

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の各評価時点までの変化量（平均値）について、国内 3099 試験と海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）との比較を表 2.7.3-22 に示す。

いずれの試験でも、NT 201 400 U 群では、すべての臨床パターン及び評価時点で、MAS/AS スコア（平均値）はベースラインから低下（改善）した。また、MAS/AS スコアのベースラインからの低下（改善）の程度は、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　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の各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）（FAS、OC）
（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas				
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL		0607 SP UL
MAS/AS	MAS				AS		AS		AS
Dose group	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U [a)]
Flexed wrist									
Week 1	n=44 -1.09 (0.72)	n=22 -0.48 (0.61)	n=23 -0.96 (0.80)	n=11 -0.36 (0.50)	-	-	-	-	-
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=72 -0.39 (0.64)	n=178 -0.97 (0.76)
Week 6	n=44 -1.26 (1.00)	n=22 -0.57 (0.81)	n=22 -1.05 (0.75)	n=11 -0.36 (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)	n=178 -0.61 (0.81)
Week 20	-	-	-	-	-	-	n=72 -0.38 (0.64)	n=71 -0.10 (0.54)	n=137 -0.46 (0.80)
Flexed elbow									
Week 1	n=44 -0.76 (0.63)	n=22 -0.20 (0.40)	n=23 -0.46 (0.50)	n=11 -0.41 (0.54)	-	-	-	-	-
Week 4	n=44 -0.84 (0.70)	n=22 -0.30 (0.59)	n=23 -0.57 (0.53)	n=11 -0.27 (0.41)	n=151 -0.77 (0.71)	n=83 -0.37 (0.58)	n=54 -0.72 (0.63)	n=55 -0.36 (0.59)	n=158 -0.75 (0.79)
Week 6	n=44 -0.80 (0.62)	n=22 -0.32 (0.59)	n=22 -0.73 (0.53)	n=11 -0.27 (0.47)	-	-	-	-	-
Week 8	n=44 -0.72 (0.63)	n=22 -0.34 (0.54)	n=22 -0.70 (0.55)	n=11 -0.27 (0.47)	n=152 -0.65 (0.71)	n=83 -0.35 (0.61)	n=53 -0.66 (0.76)	n=55 -0.40 (0.63)	-
Week 12	n=43 -0.44 (0.54)	n=21 -0.14 (0.42)	n=23 -0.43 (0.51)	n=11 -0.18 (0.40)	n=148 -0.38 (0.71)	n=81 -0.21 (0.61)	n=54 -0.52 (0.67)	n=54 -0.26 (0.52)	n=158 -0.54 (0.80)
Week 20	-	-	-	-	-	-	n=54 -0.41 (0.60)	n=54 -0.20 (0.53)	n=122 -0.40 (0.80)

表 2.7.3-22 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の各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）（FAS、OC）
（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）（続き）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas				
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL		0607 SP UL
MAS/AS	MAS				AS		AS		AS
Dose group	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U [a]
Clenched fist									
Week 1	n=44 -0.83 (0.60)	n=22 -0.48 (0.57)	n=23 -0.65 (0.59)	n=11 -0.32 (0.46)	-	-	-	-	-
Week 4	n=44 -1.00 (0.81)	n=22 -0.41 (0.73)	n=23 -0.72 (0.62)	n=11 -0.27 (0.52)	n=157 -0.72 (0.73)	n=79 -0.35 (0.64)	n=73 -1.01 (0.92)	n=74 -0.39 (0.68)	n=158 -0.85 (0.92)
Week 6	n=44 -1.06 (0.81)	n=22 -0.48 (0.72)	n=22 -0.66 (0.68)	n=11 -0.18 (0.78)	-	-	-	-	-
Week 8	n=44 -0.85 (0.77)	n=22 -0.39 (0.72)	n=22 -0.66 (0.68)	n=11 -0.18 (0.78)	n=157 -0.60 (0.71)	n=79 -0.37 (0.68)	n=72 -0.90 (0.89)	n=74 -0.35 (0.65)	-
Week 12	n=43 -0.44 (0.70)	n=21 -0.19 (0.51)	n=23 -0.43 (0.51)	n=11 -0.41 (0.77)	n=153 -0.27 (0.72)	n=77 -0.19 (0.61)	n=71 -0.63 (0.87)	n=73 -0.27 (0.63)	n=158 -0.56 (0.88)
Week 20	-	-	-	-	-	-	n=72 -0.35 (0.65)	n=73 -0.18 (0.56)	n=120 -0.28 (0.81)
Thumb-in-palm									
Week 1	n=23 -0.70 (0.65)	n=10 -0.40 (0.66)	n=10 -0.50 (0.41)	n=4 -0.38 (0.75)	-	-	-	-	- [b]
Week 4	n=23 -0.91 (0.67)	n=10 -0.55 (0.64)	n=10 -0.70 (0.42)	n=4 -0.38 (0.75)	n=73 -0.73 (0.85)	n=40 -0.43 (0.64)	n=26 -0.88 (0.77)	n=30 -0.40 (0.67)	- [b]
Week 6	n=23 -0.91 (0.67)	n=10 -0.25 (0.42)	n=10 -0.65 (0.47)	n=4 -0.63 (0.75)	-	-	-	-	- [b]
Week 8	n=23 -0.74 (0.65)	n=10 -0.20 (0.59)	n=10 -0.50 (0.47)	n=4 -0.38 (0.75)	n=73 -0.59 (0.83)	n=40 -0.38 (0.77)	n=26 -0.73 (0.87)	n=30 -0.47 (0.78)	- [b]
Week 12	n=22 -0.41 (0.73)	n=10 0.00 (0.41)	n=10 -0.45 (0.37)	n=4 -0.63 (0.75)	n=73 -0.32 (0.64)	n=40 -0.28 (0.85)	n=25 -0.72 (0.74)	n=29 -0.24 (0.99)	- [b]
Week 20	-	-	-	-	-	-	n=25 -0.48 (0.71)	n=29 -0.21 (0.94)	- [b]

表 2.7.3-22 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の各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）（FAS、OC）
（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）（続き）

Japanese/Overseas	Japanese				Overseas				
Study	3099 MP SP UL				SP3001 MP SP UL		0410 MP SP UL		0607 SP UL
MAS/AS	MAS				AS		AS		AS
Dose group	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U	Placebo	NT 201 400 U [a)]
Pronated forearm									
Week 1	n=44 -0.66 (0.73)	n=22 -0.36 (0.49)	n=23 -0.52 (0.61)	n=11 -0.36 (0.45)	-	-	-	-	-
Week 4	n=44 -0.75 (0.74)	n=22 -0.39 (0.58)	n=23 -0.67 (0.54)	n=11 -0.27 (0.47)	n=118 -0.69 (0.76)	n=56 -0.36 (0.59)	n=35 -0.66 (0.73)	n=37 -0.30 (0.52)	n=87 -0.87 (0.70)
Week 6	n=44 -0.78 (0.78)	n=22 -0.45 (0.65)	n=22 -0.75 (0.61)	n=11 -0.14 (0.55)	-	-	-	-	-
Week 8	n=44 -0.72 (0.76)	n=22 -0.36 (0.52)	n=22 -0.84 (0.66)	n=11 -0.09 (0.54)	n=119 -0.51 (0.72)	n=56 -0.29 (0.65)	n=35 -0.60 (0.77)	n=37 -0.27 (0.51)	-
Week 12	n=43 -0.38 (0.77)	n=21 -0.36 (0.55)	n=23 -0.63 (0.61)	n=11 0.00 (0.63)	n=118 -0.24 (0.65)	n=55 -0.18 (0.55)	n=34 -0.38 (0.65)	n=36 -0.17 (0.65)	n=87 -0.66 (0.74)
Week 20	-	-	-	-	-	-	n=34 -0.26 (0.62)	n=36 -0.11 (0.71)	n=69 -0.52 (0.83)

a）NT 201 was administered at two different dilutions (20 U/mL and 50 U/mL) in Study 0607.

b）The clinical pattern thumb-in-palm was not evaluated in Study 0607.

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、Table 1.2.1.4］

4）MAS/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

i）試験間の比較

レスポンダーの割合について、海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）の結果と比較するため、国内 3099 試験で追加解析した。

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、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）間の比較を表 2.7.3-23 及び図 2.7.3-9 に示す。

国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験では、手関節屈曲（flexed wrist）における 4 週時のレスポンダーの割合は、それぞれ 81.8%（36/44 名）、61.8%（102/165 名）、68.5%（50/73 名）、及び 74.4%（131/176 名）［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 21］であり、いずれの試験でも半数以上の被験者に効果がみられた。他の臨床パターンでも、海外 SP3001 試験の前腕回内（pronated forearm）及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）を除き、4 週時では半数以上の被験者に効果がみられた。

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、4 週時のレスポンダーの割合は、国内 3099 試験の前腕回内及び掌中の母指屈曲、海外 0410 試験の前腕回内を除き、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に高かった［国内 3099 試験：手関節屈曲、握りこぶし状変形（clenched fist）、及び肘屈曲（flexed elbow）でそれぞれ、$p = 0.001$、$p = 0.006$、及び $p = 0.008$、海外 SP3001 試験：手関節屈曲、握りこぶし状変形、肘屈曲、掌中の母指屈曲、及び前腕回内でそれぞれ、$p < 0.001$、$p < 0.001$、$p < 0.001$、$p = 0.034$、及び $p < 0.001$、海外 0410 試験：手関節屈曲、握りこぶし状変形、肘屈曲、及び掌中の母指屈曲でそれぞれ、$p < 0.001$、$p = 0.001$、$p = 0.009$、及び $p = 0.004$］［表 2.7.3-24、表 2.7.3-26、及び表 2.7.3-27］。

表 2.7.3-23　各臨床パターンにおける、4 週時の MAS/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［国内 3099 試験（FAS、OC）（MP）、海外 SP3001 試験（FAS、OC）（MP）、海外 0410 試験（ITT、OC）（MP）、及び海外 0607 試験（FAS、OC）］

Clinical pattern	Study 3099							
	400 U NT 201		400 U Placebo		250 U NT 201		250 U Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Flexed wrist	44	36 (81.8)	22	8 (36.4)	23	16 (69.6)	11	3 (27.3)
Clenched fist	44	30 (68.2)	22	6 (27.3)	23	12 (52.2)	11	2 (18.2)
Flexed elbow	44	25 (56.8)	22	4 (18.2)	23	10 (43.5)	11	2 (18.2)
Pronated forearm	44	22 (50.0)	22	7 (31.8)	23	10 (43.5)	11	3 (27.3)
Thumb-in-Palm	23	13 (56.5)	10	3 (30.0)	10	6 (60.0)	4	1 (25.0)
	Study SP/3001				Study 0410/1				Study 0607			
	NT 201		Placebo		NT 201		Placebo		NT 201 20 U/ml		NT 201 50 U/ml	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Flexed wrist	165	102 (61.8)	88	31 (35.2)	73	50 (68.5)	75	28 (37.3)	87	68 (78.2)	89	63 (70.8)
Clenched fist	165	90 (54.5)	88	26 (29.5)	73	50 (68.5)	75	27 (36.0)	78	57 (73.1)	81	48 (59.3)
Flexed elbow	165	99 (60.0)	88	28 (31.8)	54	34 (63.0)	55	21 (38.2)	75	47 (62.7)	81	50 (61.7)
Pronated forearm	165	73 (44.2)	88	19 (21.6)	35	19 (54.3)	38	12 (31.6)	42	32 (76.2)	46	30 (65.2)
Thumb-in-palm	165	56 (33.9)	88	21 (23.9)	26	17 (65.4)	31	11 (35.5)	35	29 (82.9)	32	19 (59.4)

Responders were defined as subjects with an improvement (= reduction) of at least 1 point in the MAS/AS.
OC are shown. For better comparability the results for observed cases were used for study SP/3001 as well.
AS: ashworth scale; FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; ml: milliliter; MP: main period; N: number of subjects; OC: observed cases; U: units.
For Study SP/3001 the basis for the calculation of the response rates was the number of subjects in the respective treatment group, while for studies 3099, 0410/1 and 0607 the basis for the calculation of the response rates was the number of subjects with the respective muscle treated at the respective visit.
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、5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.2.3.3.1］

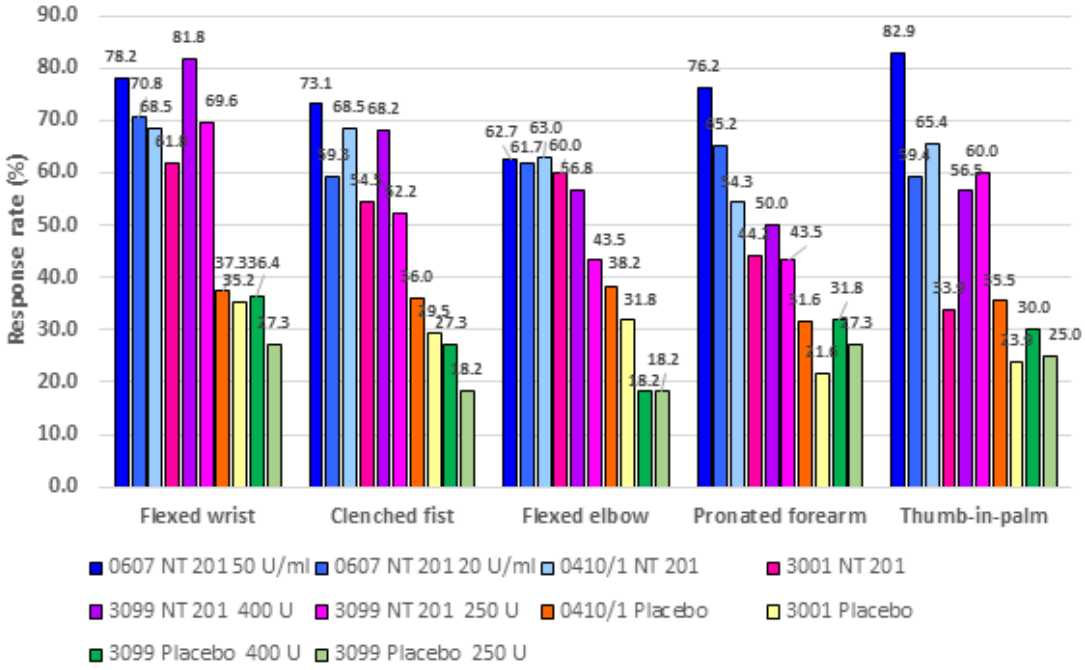


図 2.7.3-9　各臨床パターンにおける、4 週時の MAS/AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合［国内 3099 試験（FAS）、海外 SP3001 試験（FAS）、海外 0410 試験（ITT）、及び海外 0607 試験（FAS）］

Observed cases are shown. For better comparability the results for observed cases were used for study SP/3001 as well.
FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; ml: milliliter; MP: main period; U: units.
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 14.2.1.4.2.2.1.1、Table 14.2.1.4.1.2.1、Table 14.2.1.4.4.2.1、Table 14.2.1.4.3.2.1、Table 14.2.1.4.5.2.1、5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.2.3.3.1］

ii）各試験の投与群間の比較

国内 3099 試験の追加解析の結果を表 2.7.3-24 に、海外 SP3001 試験の結果を表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26 に、海外 0410 試験の結果を図 2.7.3-10 及び表 2.7.3-27 に、海外 0607 試験の結果を図 2.7.3-11 及び表 2.7.3-28 に示す。

国内 3099 試験の 400 U では、レスポンダーの割合は、すべての臨床パターン及び評価時点で、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。手関節屈曲（flexed wrist）は 12 週時を除くすべての評価時点で（1 週時、4 週時、6 週時、及び 8 週時でそれぞれ、$p = 0.002$、$p = 0.001$、$p = 0.008$、及び $p = 0.026$）、握りこぶし状変形（clenched fist）は 4 週時及び 6 週時（$p = 0.006$ 及び $p = 0.025$）で、肘屈曲（flexed elbow）は 8 週時を除くすべての評価時点で（1 週時、4 週時、6 週時、及び 12 週時でそれぞれ、$p = 0.002$、$p = 0.008$、$p = 0.020$、及び $p = 0.038$）、前腕回内（pronated forearm）は 8 週時で（$p = 0.023$）、掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）は 6 週時で（$p = 0.027$）、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた。

250 U では、レスポンダーの割合は、ほとんどの臨床パターン及び評価時点で、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。手関節屈曲はすべての評価時点で（p 値は最大で $p = 0.045$）、握りこぶし状変形は 4 週時で（$p = 0.025$）、肘屈曲は 4 週時、

6 週時、及び 8 週時（それぞれ、p = 0.028、p = 0.023、及び p = 0.023）で、前腕回内は 8 週時で（p = 0.037）、NT 201 250 U 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられた。

なお、国内 3099 試験では掌中の母指屈曲への NT 201 投与はオプションであり、投与された被験者数が少なかった（NT 201 400 U 群、プラセボ 400 U 群、NT 201 250 U 群、及びプラセボ 250 U 群でそれぞれ、n = 23、n = 10、n = 10、及び n = 4）。

海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験の結果は、それぞれ 2.7.3.2.2.1 項、2.7.3.2.2.2 項、及び 2.7.3.2.2.3 項に示した。

表 2.7.3-24 各臨床パターンにおける、各評価時点の MAS 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（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）（国内 3099 試験）

Clinical pattern Visit	Responders [N (%)] 400 U NT 201	 400 U Placebo	 OR [95% CI]	 p-value (logistic regression)	Responders [N (%)] 250 U NT 201	 250 U Placebo	 OR [95% CI]	 p-value (logistic regression)
Flexed wrist	N=44	N=22			N=23	N=11		
Week 1 (V3)	35 (79.5)	9 (40.9)	6.97 [2.08, 23.39]	0.002	15 (65.2)	4 (36.4)	8.39 [1.05, 67.21]	0.045
Week 4 (V4)	36 (81.8)	8 (36.4)	8.03 [2.47, 26.14]	0.001	16 (69.6)	3 (27.3)	9.27 [1.45, 59.03]	0.018
Week 6 (V5)	33 (75.0)	9 (40.9)	4.63 [1.50, 14.30]	0.008	16 (69.6)	3 (27.3)	9.27 [1.45, 59.03]	0.018
Week 8 (V6)	33 (75.0)	10 (45.5)	3.58 [1.17, 10.98]	0.026	16 (69.6)	3 (27.3)	9.27 [1.45, 59.03]	0.018
Week 12 (V7)	22 (50.0)	7 (31.8)	2.23 [0.74, 6.76]	0.156	15 (65.2)	3 (27.3)	6.23 [1.12, 34.59]	0.037
Clenched fist	N=44	N=22			N=23	N=11		
Week 1 (V3)	27 (61.4)	8 (36.4)	3.16 [0.83, 12.03]	0.092	11 (47.8)	3 (27.3)	8.76 [0.78, 97.91]	0.078
Week 4 (V4)	30 (68.2)	6 (27.3)	5.28 [1.61, 17.29]	0.006	12 (52.2)	2 (18.2)	35.93 [1.58, 819.70]	0.025
Week 6 (V5)	31 (70.5)	8 (36.4)	3.63 [1.18, 11.22]	0.025	10 (43.5)	3 (27.3)	6.12 [0.69, 54.32]	0.104
Week 8 (V6)	26 (59.1)	7 (31.8)	2.59 [0.79, 8.47]	0.114	10 (43.5)	3 (27.3)	3.22 [0.50, 20.80]	0.219
Week 12 (V7)	15 (34.1)	3 (13.6)	2.77 [0.67, 11.40]	0.159	8 (34.8)	4 (36.4)	1.02 [0.16, 6.75]	0.980
Flexed elbow	N=44	N=22			N=23	N=11		
Week 1 (V3)	25 (56.8)	2 (9.1)	15.78 [2.81, 88.67]	0.002	8 (34.8)	3 (27.3)	6.07 [0.57, 65.08]	0.136
Week 4 (V4)	25 (56.8)	4 (18.2)	6.86 [1.67, 28.16]	0.008	10 (43.5)	2 (18.2)	22.44 [1.40, 360.14]	0.028
Week 6 (V5)	24 (54.5)	5 (22.7)	5.08 [1.29, 20.06]	0.020	13 (56.5)	3 (27.3)	34.34 [1.63, 721.89]	0.023
Week 8 (V6)	23 (52.3)	7 (31.8)	2.16 [0.67, 6.97]	0.199	13 (56.5)	3 (27.3)	34.34 [1.63, 721.89]	0.023
Week 12 (V7)	15 (34.1)	2 (9.1)	6.29 [1.11, 35.53]	0.038	8 (34.8)	2 (18.2)	5.29 [0.55, 51.03]	0.150
Pronated forearm	N=44	N=22			N=23	N=11		
Week 1 (V3)	18 (40.9)	6 (27.3)	2.69 [0.73, 9.98]	0.139	8 (34.8)	3 (27.3)	1.80 [0.25, 12.97]	0.558
Week 4 (V4)	22 (50.0)	7 (31.8)	3.19 [0.93, 10.96]	0.065	10 (43.5)	3 (27.3)	3.67 [0.50, 27.14]	0.203
Week 6 (V5)	22 (50.0)	7 (31.8)	2.94 [0.88, 9.82]	0.079	11 (47.8)	2 (18.2)	13.93 [1.00, 193.62]	0.050
Week 8 (V6)	20 (45.5)	5 (22.7)	5.17 [1.25, 21.34]	0.023	11 (47.8)	2 (18.2)	21.72 [1.21, 390.15]	0.037
Week 12 (V7)	12 (27.3)	5 (22.7)	1.40 [0.38, 5.24]	0.615	9 (39.1)	2 (18.2)	7.17 [0.66, 77.81]	0.105
Thumb-in-Palm	N=23	N=10			N=10	N=4		
Week 1 (V3)	9 (39.1)	2 (20.0)	4.67 [0.56, 38.93]	0.155	3 (30.0)	1 (25.0)	1.11 n.e.	1.000
Week 4 (V4)	13 (56.5)	3 (30.0)	3.02 [0.53, 17.11]	0.211	6 (60.0)	1 (25.0)	>999.999 n.e.	0.968
Week 6 (V5)	13 (56.5)	2 (20.0)	19.17 [1.40, 262.56]	0.027	6 (60.0)	2 (50.0)	>999.999 n.e.	0.987
Week 8 (V6)	11 (47.8)	2 (20.0)	8.27 [0.93, 73.88]	0.059	4 (40.0)	1 (25.0)	0.73 n.e.	1.000
Week 12 (V7)	8 (34.8)	0 (0.0)	>999.999 n.e.	0.965	2 (20.0)	2 (50.0)	>999.999 n.e.	0.980

For worst case imputation a subject with missing values was considered a non-responder
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; MP: main period; n.e.: not estimable; OR: odds ratio.
出典：［5.3.5.3-1 Appendix to 2.7.3 Annex 4 Table 1.1.1、Table 1.1.2］

表 2.7.3-25　主要標的とした臨床パターン（PTCP）における、各評価時点の 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（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）（海外 SP3001 試験）

	Responders					
Primary target clinical pattern	NT 201		Placebo		OR estimate [95%CI]	p-value (logistic regression)
Visit	N	n (%)	N	n (%)		
Total						
Visit 3 (Week 4)	171	119 (69.6)	88	33 (37.5)	4.28 [2.43; 7.52]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	104 (60.8)	88	34 (38.6)	2.69 [1.56; 4.63]	<0.001
Visit 5 (Week 12)	171	68 (39.8)	88	22 (25.0)	2.48 [1.33; 4.61]	0.004
Flexed wrist						
Visit 3 (Week 4)	52	38 (73.1)	24	11 (45.8)	3.04 [1.03; 8.96]	0.043
Visit 4 (Week 8)	52	33 (63.5)	24	10 (41.7)	2.63 [0.89; 7.75]	0.080
Visit 5 (Week 12)	52	18 (34.6)	24	5 (20.8)	3.53 [0.92; 13.56]	0.067
Flexed elbow						
Visit 3 (Week 4)	59	40 (67.8)	36	13 (36.1)	5.01 [1.88; 13.33]	0.001
Visit 4 (Week 8)	59	32 (54.2)	36	14 (38.9)	2.13 [0.87; 5.19]	0.096
Visit 5 (Week 12)	59	25 (42.4)	36	9 (25.0)	2.97 [1.07; 8.25]	0.037
Clenched fist						
Visit 3 (Week 4)	60	41 (68.3)	28	9 (32.1)	8.21 [2.53; 26.65]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	60	39 (65.0)	28	10 (35.7)	4.83 [1.63; 14.35]	0.005
Visit 5 (Week 12)	60	25 (41.7)	28	8 (28.6)	1.87 [0.61; 5.69]	0.270

Responders were defined as subjects with an improvement (= reduction) of at least 1 point in the Ashworth Scale.
For worst case imputation a subject with missing values was considered as non-responder
Comparisons between the treatment groups were performed using logistic regression models. The dependent variable was the response to treatment (1 = response, 2 = non-response) and the independent variables were defined as treatment, investigational site (pooled as country), gender, and Ashworth Scale at baseline.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; MP: main period; OR: odds ratio.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.16-M、Table 14.2.1.19-M］

表 2.7.3-26　各臨床パターンにおける、各評価時点の 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（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）（海外 SP3001 試験）

Clinical pattern	Responders				OR estimate [95%CI]	p-value (logistic regression)
	NT 201		Placebo			
Visit	N	n (%)	N	n (%)		
Flexed wrist						
Visit 3 (Week 4)	171	102 (59.6)	88	31 (35.2)	3.13 [1.76; 5.57]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	90 (52.6)	88	33 (37.5)	1.92 [1.1; 3.34]	0.021
Visit 5 (Week 12)	171	59 (34.5)	88	17 (19.3)	2.58 [1.32; 5.05]	0.006
Flexed elbow						
Visit 3 (Week 4)	171	99 (57.9)	88	28 (31.8)	3.72 [2.06; 6.72]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	85 (49.7)	88	28 (31.8)	2.5 [1.4; 4.46]	0.002
Visit 5 (Week 12)	171	52 (30.4)	88	21 (23.9)	1.7 [0.9; 3.22]	0.102
Clenched fist						
Visit 3 (Week 4)	171	90 (52.6)	88	26 (29.5)	2.95 [1.67; 5.23]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	82 (48.0)	88	27 (30.7)	2.46 [1.37; 4.41]	0.002
Visit 5 (Week 12)	171	49 (28.7)	88	19 (21.6)	1.87 [0.95; 3.69]	0.069
Thumb-in-palm						
Visit 3 (Week 4)	171	56 (32.7)	88	21 (23.9)	2.05 [1.05; 4]	0.034
Visit 4 (Week 8)	171	52 (30.4)	88	23 (26.1)	1.61 [0.82; 3.16]	0.169
Visit 5 (Week 12)	171	35 (20.5)	88	20 (22.7)	1.04 [0.49; 2.18]	0.920
Pronated forearm						
Visit 3 (Week 4)	171	73 (42.7)	88	19 (21.6)	3.56 [1.83; 6.91]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	64 (37.4)	88	20 (22.7)	2.41 [1.28; 4.56]	0.007
Visit 5 (Week 12)	171	51 (29.8)	88	15 (17.0)	2.26 [1.15; 4.41]	0.018

Responders were defined as subjects with an improvement (= reduction) of at least 1 point in the Ashworth Scale.
For worst case imputation a subject with missing values was considered as non-responder
Comparisons between the treatment groups were performed using logistic regression models. The dependent variable was the response to treatment (1 = response, 2 = non-response) and the independent variables were defined as treatment, investigational site (pooled as country), gender, and Ashworth Scale at baseline.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; MP: main period; OR: odds ratio.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.16-M、Table 14.2.1.19-M］

表 2.7.3-27　各臨床パターンにおける、各評価時点の 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（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Clinical pattern Visit	Responders N (%) [a)] NT 201	Placebo	OR (NT 201:Placebo) [95% CI]	p-value (logistic regression)
Flexed wrist	N=73	N=73		
Week 2	45 (61.6)	22 (30.1)	4.22 [1.98, 8.99]	<0.001
Week 4	50 (68.5)	28 (37.3)	3.97 [1.90, 8.30]	<0.001
Week 8	49 (67.1)	22 (30.1)	5.55 [2.55, 12.09]	<0.001
Week 12	31 (42.5)	18 (24.7)	2.61 [1.12, 6.05]	0.026
Week 20	29 (39.7)	14 (19.2)	3.64 [1.41, 9.40]	0.007
Flexed elbow	N=54	N=55		
Week 2	32 (59.3)	15 (27.3)	4.42 [1.80, 10.85]	0.001
Week 4	34 (63.0)	21 (38.2)	3.16 [1.33, 7.51]	0.009
Week 8	27 (50.0)	22 (40.0)	1.52 [0.66, 3.52]	0.323
Week 12	23 (42.6)	16 (29.1)	1.81 [0.69, 4.73]	0.225
Week 20	21 (38.9)	14 (25.5)	1.97 [0.75, 5.18]	0.169
Clenched fist	N=73	N=75		
Week 2	50 (68.5)	22 (29.3)	5.31 [2.46, 11.44]	< 0.001
Week 4	50 (68.5)	27 (36.0)	3.41 [1.62, 7.20]	0.001
Week 8	44 (60.3)	27 (36.0)	2.68 [1.29, 5.55]	0.008
Week 12	35 (47.9)	23 (30.7)	2.00 [0.92, 4.34]	0.079
Week 20	28 (38.4)	17 (22.7)	1.86 [0.84, 4.14]	0.128
Thumb-in-Palm	N=26	N=31		
Week 2	16 (61.5)	8 (25.8)	16.50 [2.77, 98.33]	0.002
Week 4	17 (65.4)	11 (35.5)	13.43 [2.28, 78.99]	0.004
Week 8	14 (53.8)	14 (45.2)	3.31 [0.71, 15.43]	0.128
Week 12	14 (53.8)	10 (32.3)	11.87 [1.60, 87.85]	0.015
Week 20	11 (42.3)	10 (32.3)	2.56 [0.44, 14.85]	0.294
Pronated forearm	N=35	N=38		
Week 2	16 (45.7)	10 (26.3)	3.62 [0.99, 13.17]	0.051
Week 4	19 (54.3)	12 (31.6)	3.12 [0.97, 10.07]	0.057
Week 8	18 (51.4)	11 (28.9)	3.25 [1.01, 10.48]	0.048
Week 12	12 (34.3)	11 (28.9)	2.45 [0.65, 9.25]	0.185
Week 20	10 (28.6)	9 (23.7)	2.75 [0.63, 11.98]	0.178

a）Percent of responders based on the number of subjects in the treatment group (N) with muscles treated in the respective muscle group.

Statistical analyses: logistic regressions with all covariates in each model (pooled center, age, gender, pre-treatment with BTX for UL SP, BMI and baseline score); missing values replaced with zero change imputation (results using median value imputation were similar). Higher Ashworth Scale scores represent higher disease severity, i.e. negative change corresponds to improvement.

BMI: body mass index; BTX: botulinum toxin; CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; MP: main period; OR: odds ratio; SP: spasticity; UL: upper limb.

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.1.1、Table 14.2.1.4.1.2.1、Table 14.2.1.4.1.3.1、Table 14.2.1.4.1.4.1、Table 14.2.1.4.1.6.1、Table 14.2.1.4.2.1.1.1、Table 14.2.1.4.2.2.1.1、Table 14.2.1.4.2.3.1.1、Table 14.2.1.4.2.4.1.1、Table 14.2.1.4.2.6.1.1、Table 14.2.1.4.5.1.1、Table 14.2.1.4.5.2.1、Table 14.2.1.4.5.3.1、Table 14.2.1.4.5.4.1、Table 14.2.1.4.5.6.1、Table 14.2.1.4.3.1.1、Table 14.2.1.4.3.2.1、Table 14.2.1.4.3.3.1、Table 14.2.1.4.3.4.1、Table 14.2.1.4.3.6.1、Table 14.2.1.4.4.1.1、Table 14.2.1.4.4.2.1、Table 14.2.1.4.4.3.1、Table 14.2.1.4.4.4.1、Table 14.2.1.4.4.6.1］

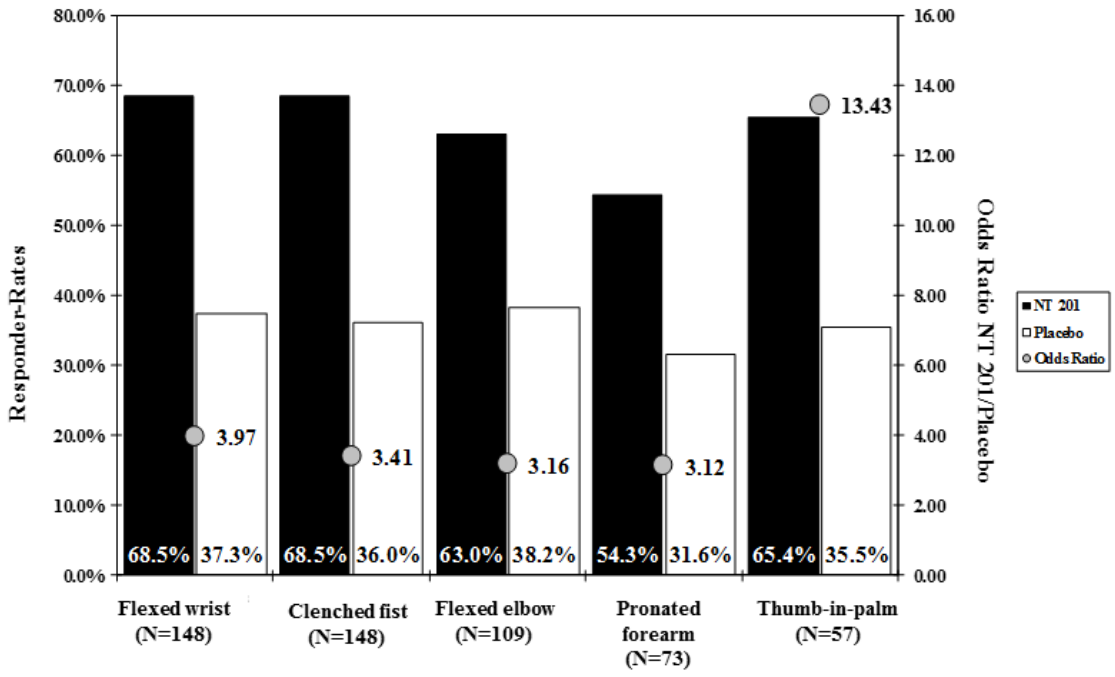


図 2.7.3-10　各臨床パターンにおける、4 週時の AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（ITT、OC）（MP）（海外 0410 試験）

Data presented were adjusted for covariates. Higher Ashworth Scale scores represent higher disease severity.
ITT: intent-to-treat; MP: main period; OC: observed cases.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.2、Table 14.2.1.4.2.2、Table 14.2.1.4.3.2、Table 14.2.1.4.4.2、Table 14.2.1.4.5.2］

表 2.7.3-28　各臨床パターンにおける、各評価時点の 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（FAS）（海外 0607 試験）

	20 U/mL N=97		50 U/mL N=95		Total N=192		Adjusted OR [95% CI]	p-value (logistic regression)
	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	%	
Flexed elbow								
Week 4	47/75	(62.7)	50/81	(61.7)	97/156	(62.2)	1.10 [0.56, 2.14]	0.7864
Week 12	37/75	(49.3)	40/81	(49.4)	77/156	(49.4)	1.04 [0.54, 1.99]	0.9042
Follow-up [a)]	30/59	(50.8)	21/62	(33.9)	51/121	(42.1)	2.28 [1.04, 5.02]	0.0402
Flexed wrist								
Week 4	68/87	(78.2)	63/89	(70.8)	131/176	(74.4)	1.47 [0.73, 2.96]	0.2810
Week 12	43/87	(49.4)	46/89	(51.7)	89/176	(50.6)	0.91 [0.50, 1.67]	0.7657
Follow-up [a)]	31/69	(44.9)	28/67	(41.8)	59/136	(43.4)	1.22 [0.59, 2.51]	0.5933
Thumb-in-palm								
Week 4	29/35	(82.9)	19/32	(59.4)	48/67	(71.6)	4.02 [1.02, 15.84]	0.0471
Week 12	21/35	(60.0)	13/32	(40.6)	34/67	(50.7)	2.22 [0.74, 6.71]	0.1573
Follow-up [a)]	18/30	(60.0)	9/23	(39.1)	27/53	(50.9)	4.16 [1.06, 16.27]	0.0405
Clenched fist								
Week 4	57/78	(73.1)	48/81	(59.3)	105/159	(66.0)	2.05 [0.97, 4.32]	0.0587
Week 12	35/78	(44.9)	35/81	(43.2)	70/159	(44.0)	1.04 [0.52, 2.07]	0.9076
Follow-up [a)]	17/62	(27.4)	20/60	(33.3)	37/122	(30.3)	0.85 [0.33, 2.20]	0.7391
Pronated forearm								
Week 4	32/42	(76.2)	30/46	(65.2)	62/88	(70.5)	2.03 [0.73, 5.63]	0.1731
Week 12	28/42	(66.7)	22/46	(47.8)	50/88	(56.8)	2.55 [0.95, 6.84]	0.0636
Follow-up [a)]	18/34	(52.9)	16/36	(44.4)	34/70	(48.6)	1.62 [0.53, 4.93]	0.3938

n: number of subjects who had at least a 1-point improvement in the Ashworth Scale for the treated muscle group
N: total number of subjects per treatment group at the corresponding visit
Values are for observed cases only
Odds Ratio and 95% Wald-Confidence Interval from a logistic regression model with treatment and (pooled) center as factors and baseline value of Ashworth Scale as a covariate.
FAS: full analysis set; OR: odds ratio.

a）If a new injection of non-trial botulinum toxin was given between Week 12 and 20, Visit 6 (Follow-up) was the follow-up visit for safety reasons. If a new injection of non-trial BTX was given at Week 12, Visits 5 (Week 12) and 6 (Follow-up) were combined, e.g. performed on the same day and before the new injection.

出典：［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.2.3.3.1、Table 14.2.3.4.1、Table 14.4.3.3］

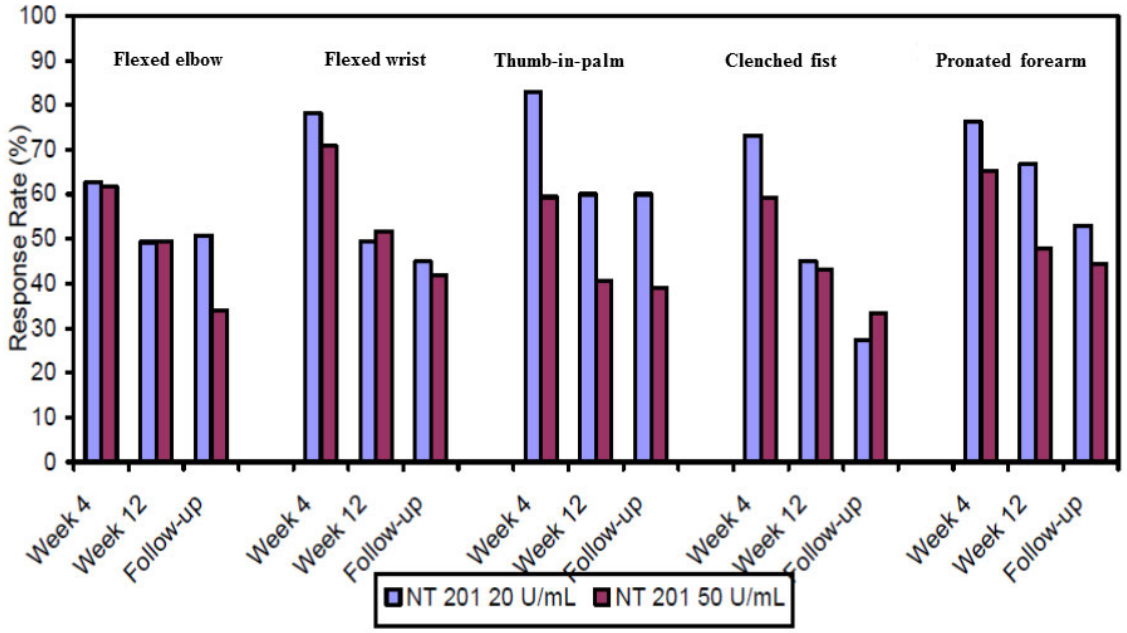


図 2.7.3-11　各臨床パターンにおける、各評価時点の AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS）（海外 0607 試験）

FAS: full analysis set.
出典：[5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Figure 14.2.3.3.1]

5）AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

4 週時のレスポンダーの割合について、国内 3099 試験の結果を表 2.7.3-29 に、海外 SP3001 試験の結果を表 2.7.3-30 に、海外 0410 試験の結果を表 2.7.3-31 に示す。

国内 3099 試験では、4 週時のレスポンダーの割合は、すべての臨床パターンでプラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で高かったものの、プラセボ群と NT 201 400 U 群の間に統計学的有意差はみられなかった。海外 SP3001 試験では、主要標的とした臨床パターン（PTCP）全体における 4 週時のレスポンダーの割合は、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（$p = 0.023$）ものの、PTCP が手関節屈曲であった被験者では NT 201 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。海外 0410 試験では、手関節屈曲における 4 週時のレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に高かった（$p = 0.007$）。

表 2.7.3-29 各臨床パターンにおける 4 週時の MAS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）（国内 3099 試験）

Clinical pattern	Responders 400 U NT 201		Responders 400 U Placebo		OR [95% CI]	p-value (logistic regression)	Responders 250 U NT 201		Responders 250 U Placebo		OR [95% CI]	p-value (logistic regression)
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Flexed wrist	44	11 (25.0%)	22	1 (4.5%)	7.66 [089, 65.97]	0.064	23	4 (17.4%)	11	0 (0.0%)	>999.999 n.e.	0.969
Clenched fist	44	8 (18.2%)	22	2 (9.1%)	2.65 [0.45, 15.69]	0.283	23	2 (8.7%)	11	0 (0.0%)	>999.999 n.e.	0.980
Flexed elbow	44	4 (9.1%)	22	1 (4.5%)	2.34 [0.22, 25.22]	0.482	-	-	-	-	-	-
Pronated forearm	44	4 (9.1%)	22	0 (0.0%)	>999.999 n.e	0.977	-	-	-	-	-	-
Thumb-in-Palm	23	4 (17.4%)	10	1 (10.0%)	2.06 [0.15, 27.92]	0.587	-	-	-	-	-	-

For worst case imputation a subject with missing values was considered a non-responder
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; MP: main period; n.e.: not estimable; OR: odds ratio.
出典：［5.3.5.3-1 Appendix to 2.7.3 Annex 4 Table 1.1.4、Table 1.1.5］

表 2.7.3-30　主要標的とした臨床パターン（PTCP）における、4 週時の AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS）（MP）（海外 SP3001 試験）

Impu-tation	Primary target pattern	NT 201 n	(%)	Placebo n	(%)	Odds ratio	[95% CI]	p
Worst case	Total	38	(22.2%)	10	(11.4%)	2.48	[1.13 ; 5.43]	0.023
	Flexed wrist	11	(21.2%)	6	(25.0%)	1.00	[0.30 ; 3.39]	0.995
	Flexed elbow	13	(22.0%)	2	(5.6%)	7.29	[1.30 ; 40.73]	0.024
	Clenched fist	14	(23.3%)	2	(7.1%)	3.54	[0.64 ; 19.74]	0.149
OC	Total	38	(23.0%)	10	(11.4%)	2.69	[1.22 ; 5.93]	0.014
	Flexed wrist	11	(21.6%)	6	(25.0%)	1.01	[0.30 ; 3.40]	0.987
	Flexed elbow	13	(24.1%)	2	(5.6%)	10.14	[1.67 ; 61.58]	0.012
	Clenched fist	14	(23.3%)	2	(7.1%)	3.54	[0.64 ; 19.74]	0.149

p by logistic regression.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 42]

表 2.7.3-31　手関節屈曲（flexed wrist）における、4 週時の AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Response (reduction of at least 2-points)	Treatments; Number of Patients (%) [a)] NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)	
Yes	14	(19.2)	3	(4.1)
No	59	(80.8)	69	(94.5)
Missing	0	(0.0)	1	(1.4)
Total treated	73	(100.0)	73	(100.0)
NNT	0		2	
Statistical Analysis: Zero change imputation of missing data				
All analysis performed using logistic regression				
Model: all covariates in model (pooled center, age, sex, pre-treatment, BMI, baseline score)				
OR (NT 201: Placebo)	6.95			
95% CI	1.69, 28.53			
p-value	0.007			

a）Percentages were based on the number of patients in the treatment group with the muscle group treated. Where patients prematurely terminated, their missing data from termination onwards were not replaced.
NNT signifies the number of patients with the muscle group not treated.
CI denotes confidence interval; OR denotes odds ratio
出典：[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 23]

（2）反復投与

1）MAS/AS スコアのベースラインからの変化量

MAS/AS スコアのベースラインからの変化量について、国内 3099 試験の結果を表 2.7.3-32 に、SP3001 試験の結果を表 2.7.3-33 に、海外 3053 試験の結果を表 2.7.3-34 及び表 2.7.3-35 に示す。

各臨床パターンにおける MAS/AS 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−0.92～−0.32、海外 SP3001 試験では−0.8～−0.4、海外 3053 試験では−1.1～−0.5 であり、いずれの試験でも、各サイクルの 4 週時における MAS/AS スコアは各サイクルのベースラインから低下（改善）した。

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算出しなかった。

表 2.7.3-32　各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（国内 3099 試験）

	Flexed wrist		Clenched fist		Flexed elbow		Pronated forearm		Thumb-in-palm	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Changes from MP baseline (V2a/V2) to each OLEX visit										
V8 - V2a/V2	100	-0.54 (0.78)	100	-0.33 (0.62)	100	-0.29 (0.50)	100	-0.33 (0.68)	51	-0.16 (0.59)
V9 - V2a/V2	99	-1.43 (0.78)	99	-1.18 (0.82)	99	-0.88 (0.70)	99	-1.02 (0.73)	51	-1.08 (0.73)
V10 - V2a/V2	91	-0.88 (0.69)	91	-0.59 (0.71)	91	-0.45 (0.53)	91	-0.56 (0.65)	42	-0.29 (0.66)
V11 - V2a/V2	89	-1.49 (0.74)	89	-1.25 (0.78)	89	-0.89 (0.68)	89	-1.05 (0.75)	41	-0.93 (0.79)
V12 - V2a/V2	82	-1.01 (0.69)	82	-0.70 (0.83)	82	-0.51 (0.62)	82	-0.70 (0.76)	44	-0.36 (0.62)
V13 -V2a/V2	82	-1.50 (0.69)	82	-1.23 (0.77)	82	-0.83 (0.60)	82	-1.05 (0.71)	44	-0.85 (0.79)
V14 - V2a/V2	82	-1.22 (0.72)	82	-0.82 (0.77)	82	-0.65 (0.62)	82	-0.80 (0.80)	44	-0.59 (0.62)
End-of-study visit - V2a/V2	100	-1.33 (0.78)	100	-0.95 (0.86)	100	-0.77 (0.73)	100	-0.83 (0.80)	61	-0.75 (0.71)
Changes from each cycle baseline to cycle visits										
V9 - V8	99	-0.91 (0.76)	99	-0.86 (0.71)	99	-0.61 (0.64)	99	-0.69 (0.67)	51	-0.92 (0.76)
V10 -V8	91	-0.41 (0.72)	91	-0.29 (0.61)	91	-0.19 (0.51)	91	-0.19 (0.61)	42	-0.18 (0.54)
V11 - V10	89	-0.63 (0.73)	89	-0.66 (0.67)	89	-0.44 (0.64)	89	-0.49 (0.67)	41	-0.66 (0.71)
V12 - V10	82	-0.16 (0.57)	82	-0.13 (0.67)	82	-0.08 (0.62)	82	-0.13 (0.54)	44	-0.11 (0.57)
V13 - V12	82	-0.49 (0.67)	82	-0.53 (0.73)	82	-0.32 (0.50)	82	-0.35 (0.60)	44	-0.49 (0.69)
V14 - V12	82	-0.21 (0.64)	82	-0.12 (0.70)	82	-0.13 (0.57)	82	-0.10 (0.65)	44	-0.23 (0.59)

Note:
V2/V2a (Study baseline)
V8 (OLEX Cycle 1 baseline)
V9 (OLEX Cycle 1, Week 4)
V10 (OLEX Cycle 1, Week 10-14 / OLEX Cycle 2 baseline)
V11 (OLEX Cycle 2, Week 4)
V12 (OLEX Cycle 2, Week 10-14 / OLEX Cycle 3 baseline)
V13 (OLEX Cycle 3, Week 4)
V14 (OLEX Cycle 3, Week 12)
FAS: full analysis set; n: number of non-missing observations; OLEX: open-label extension; SD: standard deviation; V: visit.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.20］

表 2.7.3-33　各臨床パターンにおける AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（海外 SP3001 試験）

	Clinical pattern									
	Wrist flexors		Elbow flexors		Finger flexors		Thumb flexors		Forearm pronators	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Changes from MP baseline to each OLEX visit										
V6 – V2	234	–0.2 ± 0.7	234	–0.3 ± 0.6	234	–0.2 ± 0.6	234	–0.1 ± 0.7	234	–0.2 ± 0.6
V7 – V2	233	–1.0 ± 0.9	233	–0.8 ± 0.8	233	–1.0 ± 0.9	233	–0.6 ± 0.9	233	–0.6 ± 0.8
V8 – V2	230	–0.5 ± 0.8	230	–0.4 ± 0.7	230	–0.4 ± 0.8	230	–0.2 ± 0.9	230	–0.3 ± 0.7
V9 – V2	227	–0.5 ± 0.8	227	–0.4 ± 0.7	227	–0.4 ± 0.8	227	–0.2 ± 0.9	227	–0.3 ± 0.7
V10 – V2	214	–1.1 ± 1.0	214	–0.9 ± 0.9	214	–1.1 ± 0.9	214	–0.6 ± 0.9	214	–0.7 ± 0.8
V11 – V2	208	–0.5 ± 0.8	208	–0.5 ± 0.8	208	–0.4 ± 0.8	208	–0.3 ± 1.0	208	–0.3 ± 0.8
V12 – V2	205	–0.5 ± 0.8	205	–0.4 ± 0.8	205	–0.4 ± 0.8	205	–0.3 ± 0.9	205	–0.3 ± 0.8
V13 – V2	197	–1.1 ± 0.9	197	–1.0 ± 0.9	197	–1.1 ± 0.9	197	–0.7 ± 1.0	197	–0.7 ± 0.9
Changes from MP baseline to end of study										
V14 – V2	200	–0.8 ± 0.9	200	–0.7 ± 0.9	200	–0.8 ± 0.9	200	–0.4 ± 0.9	200	–0.5 ± 0.8
Changes from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits										
V7 – V6	233	–0.8 ± 0.8	233	–0.5 ± 0.8	233	–0.8 ± 0.8	233	–0.5 ± 0.8	233	–0.5 ± 0.7
V8 – V6	230	–0.3 ± 0.8	230	–0.2 ± 0.7	230	–0.2 ± 0.8	230	–0.1 ± 0.8	230	–0.1 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits										
V10 – V9	214	–0.7 ± 0.8	214	–0.5 ± 0.7	214	–0.7 ± 0.6	214	–0.4 ± 0.8	214	–0.4 ± 0.7
V11 – V9	208	–0.1 ± 0.6	208	–0.1 ± 0.6	208	–0.1 ± 0.7	208	–0.1 ± 0.8	208	0.0 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits										
V13 – V12	197	–0.6 ± 0.8	197	–0.6 ± 0.8	197	–0.8 ± 0.8	197	–0.4 ± 0.8	197	–0.4 ± 0.7
V14 – V12	194	–0.4 ± 0.7	194	–0.3 ± 0.7	194	–0.4 ± 0.8	194	–0.1 ± 0.8	194	–0.1 ± 0.6
Changes from OLEX baseline to end of study										
V14 – V6	200	–0.7 ± 0.9	200	–0.5 ± 0.8	200	–0.6 ± 0.9	200	–0.3 ± 0.8	200	–0.3 ± 0.8

FAS: full analysis set; OLEX: open-label extension; SD: standard deviation; V: visit.
n: number of non-missing observations
Note:　V2 (Study baseline)
V6 (OLEX Cycle 1 baseline),　V7 (OLEX Cycle 1, Week 4),　V8 (OLEX Cycle 1, Week 12),
V9 (OLEX Cycle 2 baseline),　V10 (OLEX Cycle 2, Week 4), V11 (OLEX Cycle 2, Week 12),
V12 (OLEX Cycle 3 baseline), V13 (OLEX Cycle 3, Week 4), V14 (OLEX Cycle 3, Week 12)
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.3-O］

表 2.7.3-34　上肢痙縮の治療した臨床パターン（clinical patterns treated）における AS 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（FAS）（海外 3053 試験）

	n	Mean	(±SD)	n	Mean	(±SD)
	Internally rotated or extended or adducted shoulder			Flexed elbow		
Injection cycle 1 (V3a-V2)	52	-0.5	(0.8)	117	-0.7	(0.8)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	68	-0.6	(0.8)	121	-0.7	(0.8)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	83	-0.5	(0.8)	122	-0.9	(0.9)
	Extended elbow			Pronated forearm		
Injection cycle 1 (V3a-V2)	11	-0.9	(0.8)	37	-1.1	(0.6)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	15	-0.5	(0.9)	50	-0.7	(0.7)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	19	-0.8	(0.8)	47	-1.0	(0.8)
	Flexed wrist			Clenched fist		
Injection cycle 1 (V3a-V2)	84	-0.9	(0.8)	96	-0.9	(0.8)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	85	-0.9	(0.8)	108	-0.9	(0.8)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	90	-1.0	(0.9)	108	-1.1	(0.8)
	Thumb-in-palm					
Injection cycle 1 (V3a-V2)	53	-0.9	(1.0)			
Injection cycle 2 (V6a-V5)	61	-0.9	(1.1)			
Injection cycle 3 (V9a-V8)	63	-0.9	(1.0)			

FAS: full analysis set; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation; V: visit.
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
Negative values for change in Ashworth scale scores indicate improvement, positive values indicate worsening of spasticity.
Note: “Change” refers to change since the most recent administration of NT 201 in each cycle.
出典：[5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.4]

表 2.7.3-35　標的とする臨床パターン（target clinical pattern）における AS 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（FAS）（海外 3053 試験）

	N	Mean	(±SD)
Injection cycle 1 (V3a-V2)	154	-0.8	(0.9)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	148	-0.8	(0.8)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	138	-0.9	(0.9)

FAS: full analysis set; N: number of non-missing observations; SD: standard deviation; V: visit.
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
Negative values for change in Ashworth scale scores indicate improvement, positive values indicate worsening of spasticity.
Note: “Change” refers to change since the most recent administration of NT 201 in each cycle.
出典：[5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.4]

2）MAS/AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

レスポンダーの割合について、国内 3099 試験の結果を表 2.7.3-36 に、海外 SP3001 試験の結果を表 2.7.3-37 に、海外 0410 試験の結果を表 2.7.3-38 に、海外 3053 試験の結果を表 2.7.3-39 及び表 2.7.3-40 に示す。

国内 3099 試験では、各 OLEX サイクルの 4 週時のレスポンダーの割合は 22.0%～60.6%であり、すべての臨床パターン及び評価時点で MAS スコアの低下（改善）がみ

られた。レスポンダーの割合は、各 OLEX サイクルの 4 週時と比較して各 OLEX サイクルのベースラインで低い傾向がみられた。

LITP 及び MP での治療の影響を見ると、レスポンダーの割合は、ほとんどの臨床パターンで、MP で NT 201 250 U を投与された被験者と比較して、LITP 及び MP で NT 201 400 U を投与された被験者で高かった。MP で NT 201 を投与された被験者とプラセボを投与された被験者でレスポンダーの割合を比較したところ、一貫した傾向はみられなかった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 4　Table 1.1.3］。

国内 3099 試験と海外 SP3001 試験のレスポンダーの割合の結果［表 2.7.3-37］を比較したところ、OLEX サイクル 2 及び 3 では、4 週時のレスポンダーの割合は、海外 SP3001 試験と比較して国内 3099 試験で低い傾向がみられた。これは、海外 SP3001 試験では投与間隔を 12 週間と固定していたのに対し、国内 3099 試験では投与間隔をフレキシブルに設定（10～14 週間）したところ投与間隔が 10 週間であった被験者が多く［2.7.3.3.3.5 項］、国内 3099 試験で投与間隔が 10 週間だった（海外 SP3001 試験と比較して投与間隔が短かった）被験者では、OLEX サイクル 2 及び 3 のベースラインでその前のサイクルの NT 201 の効果が持続したためと考えられる。

海外 0410 試験及び海外 3053 試験の結果は、それぞれ 2.7.3.2.2.2 項及び 2.7.3.2.2.4 項に示した。

表 2.7.3-36　各臨床パターンにおける、各評価時点の MAS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（OLEX 期）（国内 3099 試験）

Visit	Flexed wrist		Clenched fist		Flexed elbow		Pronated forearm		Thumb-in-Palm	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Control visit [V9]	60/99	(60.6)	57/99	(57.6)	38/99	(38.4)	45/99	(45.5)	28/51	(54.9)
Injection visit [V10]	35/91	(38.5)	22/91	(24.2)	15/91	(16.5)	20/91	(22.0)	8/42	(19.0)
Control visit [V11]	29/89	(32.6)	40/89	(44.9)	27/89	(30.3)	27/89	(30.3)	19/41	(46.3)
Injection visit [V12]	16/82	(19.5)	18/82	(22.0)	13/82	(15.9)	10/82	(12.2)	6/44	(13.6)
Control visit [V13]	28/82	(34.1)	33/82	(40.2)	18/82	(22.0)	20/82	(24.4)	14/44	(31.8)
End-of-study visit [V14]	18/82	(22.0)	17/82	(20.7)	12/82	(14.6)	11/82	(13.4)	8/44	(18.2)
End-of-study visit	25/100	(25.0)	28/100	(28.0)	21/100	(21.0)	22/100	(22.0)	17/61	(27.9)

End-of-study visit indicates the last visit of a given subject
Response is defined as an improvement (=reduction) of at least 1 point compared to the previous injection visit.
FAS: full analysis set; OLEX: open-label extension, V: visit.
出典：［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 4　Table 1.1.3］

表 2.7.3-37　各臨床パターンにおける、各評価時点の AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS）（OLEX 期）（海外 SP3001 試験）

		Flexed wrist	Flexed elbow	Clenched fist	Thumb-in-palm	Pronated forearm
OLEX Cycle 1	V7	138 / 233 (59.2%)	119 / 233 (51.1%)	144 / 233 (61.8%)	96 / 233 (41.2%)	93 / 233 (39.9%)
		p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	V8	84 / 230 (36.5%)	62 / 230 (27.0%)	72 / 230 (31.3%)	55 / 230 (23.9%)	55 / 230 (23.9%)
OLEX Cycle 2	V10	120 / 214 (56.1%)	105 / 214 (49.1%)	128 / 214 (59.8%)	76 / 214 (35.5%)	80 / 214 (37.4%)
		p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	V11	45 / 208 (21.6%)	38 / 208 (18.3%)	44 / 208 (21.2%)	54 / 208 (26.0%)	39 / 208 (18.8%)
OLEX Cycle 3	V13	103 / 197 (52.3%)	103 / 197 (52.3%)	127 / 197 (64.5%)	72 / 197 (36.5%)	78 / 197 (39.6%)
		p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
	V14	72 / 194 (37.1%)	66 / 194 (34.0%)	83 / 194 (42.8%)	50 / 194 (25.8%)	44 / 194 (22.7%)

n/N and percentages are given for the response rates at the respective visit. p values for comparison with respective previous injection visit were calculated by Wilcoxon's signed-rank test based on changes in Ashworth scale score from previous injection visit.

FAS: full analysis set; OLEX: open-label extension; V: visit.

Note:　OLEX Cycle 1: V7 (OLEX Cycle 1, Week 4), V8 (OLEX Cycle 1, Week 12)
OLEX Cycle 2: V10 (OLEX Cycle 2, Week 4), V11 (OLEX Cycle 2, Week 12)
OLEX Cycle 3: V13 (OLEX Cycle 3, Week 4), V14 (OLEX Cycle 3, Week 12)

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.7-O、Table 14.2.1.11-O］

表 2.7.3-38　各臨床パターンにおける、各評価時点の AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（EFS）（OLEX 期）（海外 0410 試験）

		Flexed wrist	Flexed elbow	Clenched fist	Thumb-in-palm	Pronated forearm
OLEX Cycle 1	V9	103 / 141 (73.0%) p < 0.0001	84 / 123 (68.3%) p < 0.0001	112 / 139 (80.6%) p < 0.0001	46 / 59 (78.0%) p < 0.0001	61 / 78 (78.2%) p < 0.0001
OLEX Cycle 2	V10	32 / 127 (25.2%) p = 0.0007	25 / 110 (22.7%) p = 0.0095	36 / 124 (29.0%) p = 0.0016	21 / 51 (41.2%) p = 0.0039	22 / 69 (31.9%) p < 0.0001
	V11	90 / 121 (74.4%) p < 0.0001	63 / 107 (58.9%) p < 0.0001	86 / 118 (72.9%) p < 0.0001	38 / 58 (65.5%) p < 0.0001	38 / 65 (58.5%) p < 0.0001
OLEX Cycle 3	V12	16 / 104 (15.4%) p = 0.7216	22 / 93 (23.7%) p = 0.1232	14 / 105 (13.3%) p = 0.6034	16 / 52 (30.8%) p = 0.1254	8 / 57 (14.0%) p = 0.7905
	V13	77 / 102 (75.5%) p < 0.0001	52 / 89 (58.4%) p < 0.0001	74 / 103 (71.8%) p < 0.0001	37 / 50 (74.0%) p < 0.0001	41 / 54 (75.9%) p < 0.0001
OLEX Cycle 4	V14	11 / 84 (13.1%) p = 0.8333	11 / 68 (16.2%) p = 0.6796	9 / 82 (11.0%) p = 0.1659	9 / 39 (23.1%) p = 0.3367	10 / 43 (23.3%) p = 0.0923
	V15	53 / 80 (66.3%) p < 0.0001	39 / 65 (60.0%) p < 0.0001	60 / 78 (76.9%) p < 0.0001	24 / 37 (64.9%) p < 0.0001	20 / 41 (48.8%) p < 0.0001
OLEX Cycle 5	V16	0 / 16 (0.0%) Not determinable	3 / 9 (33.3%) p = 0.2500	2 / 16 (12.5%) p = 1.0000	0 / 8 (0.0%) p = 0.2500	2 / 9 (22.2%) p = 1.0000
	V17	12 / 16 (75.0%) p = 0.0005	3 / 7 (42.9%) p = 0.5000	9 / 16 (56.3%) p = 0.0039	5 / 8 (62.5%) p = 0.0625	6 / 8 (75.0%) p = 0.0313
Trial Termination	V18	36 / 125 (28.8%) p < 0.0001	35 / 109 (32.1%) p = 0.0008	39 / 125 (31.2%) p = 0.0019	23 / 62 (37.1%) p = 0.1150	22 / 63 (34.9%) p = 0.0006

n/N and percentages are given. p values for comparison with respective previous injection visit were calculated by Wilcoxon's signed-rank test.
FAS: full analysis set; OLEX: open-label extension; V: visit.
Note: OLEX Cycle 1: V8 (OLEX Cycle 1, Baseline), V9 (OLEX Cycle 1, Week 4)
OLEX Cycle 2: V10 (OLEX Cycle 2, Baseline), V11 (OLEX Cycle 2, Week 4)
OLEX Cycle 3: V12 (OLEX Cycle 3, Baseline), V13 (OLEX Cycle 3, Week 4)
OLEX Cycle 4: V14 (OLEX Cycle 4, Baseline), V15 (OLEX Cycle 4, Week 4)
OLEX Cycle 5: V16 (OLEX Cycle 5, Baseline), V17 (OLEX Cycle 5, Week 4), V18 (Trial Termination)
出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 16、Text Table 17、Text Table 18、Text Table 19、Text Table 20］

表 2.7.3-39　上肢痙縮の治療した臨床パターン（clinical patterns treated）における、各サイクルの 4 週時の AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS）（海外 3053 試験）

		Responders			Responders	
	N	n	(%)	N	n	(%)
	Internally rotated or extended or adducted shoulder			Flexed elbow		
Injection cycle 1 (V3a-V2)	52	25	(48.1)	117	69	(59.0)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	68	32	(47.1)	121	73	(60.3)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	83	39	(47.0)	122	85	(69.7)
	Extended elbow			Pronated forearm		
Injection cycle 1 (V3a-V2)	11	8	(72.7)	37	32	(86.5)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	15	8	(53.3)	50	32	(64.0)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	19	14	(73.7)	47	37	(78.7)
	Flexed wrist			Clenched fist		
Injection cycle 1 (V3a-V2)	84	56	(66.7)	96	63	(65.6)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	85	59	(69.4)	108	73	(67.6)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	90	69	(76.7)	108	83	(76.9)
	Thumb-in-palm					
Injection cycle 1 (V3a-V2)	53	30	(56.6)			
Injection cycle 2 (V6a-V5)	61	41	(67.2)			
Injection cycle 3 (V9a-V8)	63	43	(68.3)			

100% base = number of non-missing observations
FAS: full analysis set; N: number of non-missing observations; n: number of subjects with response in the respective clinical pattern when treated in the respective cycle; V: visit.
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
Note: “Change” refers to change since the most recent administration of NT 201 in each cycle.
出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.16］

表 2.7.3-40　標的とする臨床パターン（target clinical pattern）における、各サイクルの 4 週時の AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS）（海外 3053 試験）

n (%)	N	Response		No response	
Injection cycle 1 (V3a-V2)	154	95	(61.7)	59	(38.3)
Injection cycle 2 (V6a-V5)	148	90	(60.8)	58	(39.2)
Injection cycle 3 (V9a-V8)	138	92	(66.7)	46	(33.3)

100% base = number of non-missing observations
FAS: full analysis set; N: number of non-missing observations; V: visit.
Response = change in Ashworth scale ≤-1; no response = no change in Ashworth scale or change in Ashworth scale ≥+1
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
Note: “Change” refers to change since the most recent administration of NT 201 in each cycle.
出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.16］

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

DAS で評価した結果について、試験間で比較した［表 2.7.3-41］。

表 2.7.3-41　試験間の比較［機能障害スケール：Disability Assessment Scale（DAS）］

【単回投与】

国内／海外	国内	海外		
試験番号	3099 試験 MP	SP3001 試験 MP	0410 試験 MP	0607 試験
DAS スコアのベースラインからの変化量	○	○	○ a)	-
DAS スコアのベースラインからの変化に対する頻度分布	-	○	○	○

【反復投与】

国内／海外	国内	海外		
試験番号	3099 試験 OLEX 期	SP3001 試験 OLEX 期	0410 試験 OLEX 期	3053 試験
DAS スコアのベースラインからの変化量	○	○	-	○
DAS スコアの頻度分布	-	○	○	○

DAS: 機能障害スケール（disability assessment scale）、MP: 二重盲検主要評価期、OLEX 期: 非盲検継続期
a）追加解析により実施
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）単回投与

1）DAS スコアのベースラインからの変化量

DAS スコアのベースラインからの変化量について、国内 3099 試験の結果を表 2.7.3-42 に、海外 SP3001 試験の結果を表 2.7.3-43 に、並びに海外 0410 試験の結果を表 2.7.3-44 及び［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 38、Table 39、Table 40、Table 41、Table 42］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。

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 $p < 0.001$）。

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 $p = 0.007$）。

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）。

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。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］。

表 2.7.3-42　DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）

Visit		400 U		250 U	
		NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Principal therapeutic domain					
Week 4 - Baseline (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.73 ± 0.79	-0.18 ± 0.39	-0.70 ± 0.82	-0.09 ± 0.54
	LS mean ± SE	-0.80 ± 0.121	-0.28 ± 0.157	-0.65 ± 0.173	-0.23 ± 0.218
	LS mean diff. ± SE	-0.52 ± 0.184		-0.42 ± 0.257	
		(95% CI = [-0.89; -0.15])		(95% CI = [-0.95; 0.11])	
		p = 0.0067		p = 0.1134	
Week 6 - Baseline (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.75 ± 0.78	-0.18 ± 0.59	-0.57 ± 0.59	-0.09 ± 0.54
	LS mean ± SE	-0.78 ± 0.130	-0.25 ± 0.169	-0.55 ± 0.137	-0.21 ± 0.172
	LS mean diff. ± SE	-0.53 ± 0.198		-0.34 ± 0.204	
		(95% CI = [-0.93; -0.13])		(95% CI = [-0.76; 0.07])	
		p = 0.0097		p = 0.1021	
Week 8 - Baseline (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.70 ± 0.82	-0.23 ± 0.53	-0.61 ± 0.66	0.00 ± 0.45
	LS mean ± SE	-0.76 ± 0.129	-0.36 ± 0.168	-0.66 ± 0.152	-0.13 ± 0.191
	LS mean diff. ± SE	-0.40 ± 0.196		-0.53 ± 0.226	
		(95% CI = [-0.79; 0.00])		(95% CI = [-0.99; -0.07])	
		p = 0.0476		p = 0.0254	
Week 12 - Baseline End of cycle	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.41 ± 0.79	-0.05 ± 0.49	-0.35 ± 0.49	0.00 ± 0.45
	LS mean ± SE	-0.52 ± 0.116	-0.25 ± 0.150	-0.44 ± 0.121	-0.11 ± 0.152
	LS mean diff. ± SE	-0.27 ± 0.176		-0.33 ± 0.180	
		(95% CI = [-0.62; 0.08])		(95% CI = [-0.70; 0.04])	
		p = 0.1327		p = 0.0753	

表 2.7.3-42　DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）（続き）

Visit		400 U		250 U	
		NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Hygiene					
Week 4 - Baseline (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.41 ± 0.58	-0.09 ± 0.29	-0.61 ± 0.72	-0.36 ± 0.67
	LS mean ± SE	-0.44 ± 0.084	-0.14 ± 0.109	-0.75 ± 0.166	-0.27 ± 0.202
	LS mean diff. ± SE	-0.30 ± 0.126		-0.47 ± 0.244	
		(95% CI = [-0.55; -0.05])		(95% CI = [-0.97; 0.02])	
		p = 0.0189		p = 0.0617	
Week 6 - Baseline (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.50 ± 0.66	-0.14 ± 0.35	-0.48 ± 0.59	-0.36 ± 0.67
	LS mean ± SE	-0.55 ± 0.098	-0.20 ± 0.126	-0.56 ± 0.163	-0.34 ± 0.199
	LS mean diff. ± SE	-0.34 ± 0.146		-0.22 ± 0.240	
		(95% CI = [-0.64; -0.05])		(95% CI = [-0.71; 0.27])	
		p = 0.0214		p = 0.3649	
Week 8 - Baseline (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.41 ± 0.62	-0.27 ± 0.46	-0.43 ± 0.59	-0.36 ± 0.67
	LS mean ± SE	-0.48 ± 0.096	-0.36 ± 0.123	-0.57 ± 0.163	-0.40 ± 0.198
	LS mean diff. ± SE	-0.12 ± 0.143		-0.17 ± 0.239	
		(95% CI = [-0.41; 0.16])		(95% CI = [-0.66; 0.32])	
		p = 0.3894		p = 0.4763	
Week 12 - Baseline End of cycle	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.23 ± 0.71	-0.14 ± 0.35	-0.30 ± 0.56	-0.36 ± 0.81
	LS mean ± SE	-0.26 ± 0.106	-0.19 ± 0.137	-0.47 ± 0.170	-0.43 ± 0.208
	LS mean diff. ± SE	-0.07 ± 0.158		-0.04 ± 0.250	
		(95% CI = [-0.39; 0.24])		(95% CI = [-0.55; 0.48])	
		p = 0.6504		p = 0.8896	
Pain					
Week 4 - Baseline (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.09 ± 0.52	-0.09 ± 0.29	-0.52 ± 0.59	0.09 ± 0.30
	LS mean ± SE	-0.09 ± 0.076	-0.10 ± 0.097	-0.48 ± 0.116	0.06 ± 0.141
	LS mean diff. ± SE	0.01 ± 0.113		-0.54 ± 0.170	
		(95% CI = [-0.21; 0.24])		(95% CI = [-0.89; -0.19])	
		p = 0.9171		p = 0.0035	
Week 6 - Baseline (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.05 ± 0.48	-0.05 ± 0.49	-0.52 ± 0.67	0.09 ± 0.30
	LS mean ± SE	-0.09 ± 0.082	-0.07 ± 0.106	-0.48 ± 0.135	0.06 ± 0.164
	LS mean diff. ± SE	-0.01 ± 0.123		-0.54 ± 0.198	
		(95% CI = [-0.26; 0.23])		(95% CI = [-0.94; -0.14])	
		p = 0.9169		p = 0.0106	
Week 8 - Baseline (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.02 ± 0.59	0.00 ± 0.44	-0.52 ± 0.67	0.27 ± 0.47
	LS mean ± SE	0.00 ± 0.091	0.01 ± 0.117	-0.44 ± 0.133	0.20 ± 0.162
	LS mean diff. ± SE	-0.01 ± 0.136		-0.64 ± 0.195	
		(95% CI = [-0.28; 0.27])		(95% CI = [-1.04; -0.25])	
		p = 0.9602		p = 0.0025	
Week 12 - Baseline End of cycle	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.07 ± 0.50	-0.09 ± 0.43	-0.43 ± 0.73	0.18 ± 0.60
	LS mean ± SE	-0.11 ± 0.078	-0.13 ± 0.100	-0.52 ± 0.165	0.11 ± 0.201
	LS mean diff. ± SE	0.02 ± 0.116		-0.63 ± 0.242	
		(95% CI = [-0.21; 0.25])		(95% CI = [-1.13; -0.14])	
		p = 0.8721		p = 0.0137	

表 2.7.3-42　DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）（続き）

Visit		400 U		250 U	
		NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Dressing					
Week 4 - Baseline (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.27 ± 0.50	-0.05 ± 0.21	-0.39 ± 0.72	0.27 ± 0.65
	LS mean ± SE	-0.34 ± 0.075	-0.11 ± 0.097	-0.49 ± 0.162	0.27 ± 0.198
	LS mean diff. ± SE	-0.23 ± 0.112		-0.75 ± 0.234	
		(95% CI = [-0.45; 0.00])		(95% CI = [-1.23; -0.27])	
		p = 0.0464		p = 0.0033	
Week 6 - Baseline (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.27 ± 0.59	-0.14 ± 0.35	-0.13 ± 0.55	0.18 ± 0.60
	LS mean ± SE	-0.39 ± 0.090	-0.21 ± 0.115	-0.19 ± 0.142	0.15 ± 0.174
	LS mean diff. ± SE	-0.17 ± 0.134		-0.35 ± 0.206	
		(95% CI = [-0.44; 0.09])		(95% CI = [-0.77; 0.08])	
		p = 0.2000		p = 0.1040	
Week 8 - Baseline (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.34 ± 0.57	-0.09 ± 0.43	-0.13 ± 0.63	0.18 ± 0.60
	LS mean ± SE	-0.46 ± 0.091	-0.19 ± 0.116	-0.25 ± 0.149	0.11 ± 0.182
	LS mean diff. ± SE	-0.27 ± 0.135		-0.36 ± 0.216	
		(95% CI = [-0.54; 0.00])		(95% CI = [-0.80; 0.08])	
		p = 0.0507		p = 0.1029	
Week 12 - Baseline End of cycle	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.18 ± 0.66	0.00 ± 0.44	-0.13 ± 0.55	0.27 ± 0.65
	LS mean ± SE	-0.29 ± 0.104	-0.10 ± 0.133	-0.14 ± 0.136	0.28 ± 0.166
	LS mean diff. ± SE	-0.19 ± 0.155		-0.42 ± 0.197	
		(95% CI = [-0.50; 0.12])		(95% CI = [-0.82; -0.02])	
		p = 0.2283		p = 0.0412	
Limb position					
Week 4 - Baseline (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.55 ± 0.85	-0.09 ± 0.43	-0.52 ± 0.79	0.18 ± 0.40
	LS mean ± SE	-0.65 ± 0.116	-0.20 ± 0.149	-0.62 ± 0.172	0.03 ± 0.213
	LS mean diff. ± SE	-0.45 ± 0.173		-0.66 ± 0.257	
		(95% CI = [-0.79; -0.10])		(95% CI = [-1.18; -0.13])	
		p = 0.0116		p = 0.0163	
Week 6 - Baseline (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.64 ± 0.81	-0.05 ± 0.65	-0.52 ± 0.67	0.18 ± 0.40
	LS mean ± SE	-0.68 ± 0.123	-0.11 ± 0.158	-0.58 ± 0.144	0.03 ± 0.177
	LS mean diff. ± SE	-0.57 ± 0.184		-0.61 ± 0.215	
		(95% CI = [-0.93; -0.20])		(95% CI = [-1.05; -0.17])	
		p = 0.0031		p = 0.0083	
Week 8 - Baseline (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.57 ± 0.79	-0.14 ± 0.47	-0.48 ± 0.59	-0.18 ± 0.40
	LS mean ± SE	-0.66 ± 0.107	-0.25 ± 0.138	-0.58 ± 0.137	0.06 ± 0.169
	LS mean diff. ± SE	-0.41 ± 0.160		-0.64 ± 0.204	
		(95% CI = [-0.73; -0.09])		(95% CI = [-1.06; -0.23])	
		p = 0.0130		p = 0.0037	
Week 12 - Baseline End of cycle	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-0.36 ± 0.75	0.14 ± 0.56	-0.39 ± 0.50	0.09 ± 0.54
	LS mean ± SE	-0.49 ± 0.108	-0.01 ± 0.139	-0.53 ± 0.128	-0.05 ± 0.159
	LS mean diff. ± SE	-0.48 ± 0.161		-0.48 ± 0.192	
		(95% CI = [-0.80; -0.16])		(95% CI = [-0.87; -0.09])	
		p = 0.0041		p = 0.0176	

DAS score: 0 = no disability, 1 = mild disability, 2 = moderate disability, 3 = severe disability
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 - placebo).
One of the four domains was selected as the principal therapeutic target domain at screening/baseline (V1/V2).
n: number of non-missing observations,
ANCOVA: analysis of covariance; BOCF: baseline observation carried forward; DAS: disability assessment scale; FAS: full analysis set;
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.7、Table 14.2.2.9］

表 2.7.3-43　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における、DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、LOCF）（MP）（海外 SP3001 試験）

	NT 201			Placebo					
	n	LS-means (SE)	[95% CI]	n	LS-means (SE)	[95% CI]	LS-mean (SE) treatment difference	[95% CI]	p-value (ANCOVA)
Principal therapeutic domain									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.5 (0.05)	[-0.6; -0.4]	88	-0.3 (0.07)	[-0.5; -0.2]	-0.2 (0.08)	[-0.4; -0.1]	0.006
Visit 4 (Week 8)	171	-0.5 (0.05)	[-0.6; -0.4]	88	-0.3 (0.07)	[-0.5; -0.2]	-0.1 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.076
Visit 5 (Week 12)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.4 (0.06)	[-0.5; -0.2]	-0.1 (0.08)	[-0.2; 0.1]	0.416
Hygiene									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.1 (0.06)	[-0.3; 0.0]	-0.3 (0.07)	[-0.4; -0.1]	<0.001
Visit 4 (Week 8)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.2 (0.07)	[-0.4; -0.1]	-0.1 (0.08)	[-0.3; 0.1]	0.175
Visit 5 (Week 12)	171	-0.3 (0.05)	[-0.3; -0.2]	88	-0.1 (0.07)	[-0.3; 0.0]	-0.1 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.140
Dressing									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.2 (0.06)	[-0.3; -0.1]	-0.2 (0.07)	[-0.4; -0.1]	0.007
Visit 4 (Week 8)	171	-0.4 (0.05)	[-0.4; -0.3]	88	-0.2 (0.07)	[-0.3; 0.0]	-0.2 (0.08)	[-0.3; 0.0]	0.018
Visit 5 (Week 12)	171	-0.3 (0.04)	[-0.3; -0.2]	88	-0.1 (0.06)	[-0.3; 0.0]	-0.1 (0.07)	[-0.3; 0.0]	0.105
Limb position									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.5 (0.05)	[-0.6; -0.4]	88	-0.3 (0.07)	[-0.4; -0.1]	-0.2 (0.08)	[-0.4; 0.0]	0.016
Visit 4 (Week 8)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.2 (0.07)	[-0.4; -0.1]	-0.2 (0.08)	[-0.4; 0.0]	0.014
Visit 5 (Week 12)	171	-0.4 (0.05)	[-0.5; -0.3]	88	-0.3 (0.06)	[-0.4; -0.2]	-0.1 (0.07)	[-0.2; 0.1]	0.220
Pain									
Visit 3 (Week 4)	171	-0.2 (0.06)	[-0.4; -0.1]	88	-0.2 (0.08)	[-0.3; 0.0]	-0.1 (0.09)	[-0.2; 0.1]	0.429
Visit 4 (Week 8)	171	-0.2 (0.06)	[-0.4; -0.1]	88	-0.2 (0.08)	[-0.4; -0.1]	0.0 (0.09)	[-0.2; 0.2]	0.884
Visit 5 (Week 12)	171	-0.3 (0.06)	[-0.4; -0.1]	88	-0.2 (0.09)	[-0.4; -0.1]	0.0 (0.10)	[-0.2; 0.2]	0.844

Statistical analyses: ANCOVA with the dependent variable in the model for the primary efficacy variable defined as the change from baseline in the Ashworth Scale of the primary target clinical pattern. The independent variables are defined as treatment, investigational site (pooled as country), and gender as fixed factors. Covariate is the Disability Assessment Scale score at baseline (Visit 2) of the primary target clinical pattern.
Higher Scores on the Disease Assessment Scale represent higher disease severity, i.e., negative change corresponds to improvement.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; LOCF: last observation carried forward; LS means: last square means; MP: main period; SE: standard error.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.5.4-M、Table 14.2.5.16-M］

海外 0410 試験では、主要な DAS 評価項目及び各項目における DAS スコアは、すべての評価時点でベースラインから低下（改善）した。主要な DAS 評価項目及び各項目における DAS スコアのベースラインの変化量は、20 週時の着衣動作（dressing）を除くすべての項目及び評価時点で、プラセボ群と比較して NT 201 群で大きかった。

表 2.7.3-44　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における、DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Visit	NT 201		Placebo	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Principal therapeutic domain				
Week 4	72	-0.61 ± 0.78	74	-0.22 ± 0.48
Week 8	70	-0.56 ± 0.75	74	-0.22 ± 0.48
Week 12	70	-0.44 ± 0.69	74	-0.15 ± 0.52
Week 20	70	-0.29 ± 0.64	74	-0.18 ± 0.51
Hygiene				
Week 4	73	-0.41 ± 0.85	74	-0.14 ± 0.48
Week 8	71	-0.44 ± 0.82	74	-0.15 ± 0.49
Week 12	71	-0.23 ± 0.76	74	-0.09 ± 0.55
Week 20	71	-0.10 ± 0.76	74	-0.07 ± 0.65
Pain				
Week 4	73	-0.37 ± 0.89	74	-0.09 ± 0.41
Week 8	71	-0.28 ± 0.80	74	-0.09 ± 0.44
Week 12	71	-0.31 ± 0.80	74	-0.12 ± 0.47
Week 20	71	-0.27 ± 0.76	74	-0.12 ± 0.50
Dressing				
Week 4	73	-0.26 ± 0.65	74	-0.22 ± 0.56
Week 8	71	-0.31 ± 0.69	74	-0.19 ± 0.54
Week 12	71	-0.30 ± 0.70	74	-0.20 ± 0.60
Week 20	71	-0.18 ± 0.59	74	-0.22 ± 0.58
Limb position				
Week 4	73	-0.48 ± 0.75	74	-0.11 ± 0.48
Week 8	71	-0.42 ± 0.69	74	-0.14 ± 0.45
Week 12	71	-0.28 ± 0.68	74	-0.14 ± 0.58
Week 20	71	-0.24 ± 0.66	74	-0.20 ± 0.62

DAS score: 0 = no disability, 1 = mild disability, 2 = moderate disability, 3 = severe disability
One of the four domains was selected as the principal therapeutic target domain at screening (V1).
DAS: disability assessment scale; FAS: full analysis set; LOCF: last observation carried forward; MP: main period; n: number of non-missing observations, SD: standard deviation;
出典：［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 5　Table 1］

2）DAS スコアのベースラインからの変化に対する頻度分布

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の変化に対する頻度分布について、海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）間の比較を表 2.7.3-45 に示す。

いずれの試験でも、主要な DAS 評価項目における DAS スコアは、被験者の 30%～50%では低下（改善）し、被験者の 40%～60%では変化はみられなかった。上昇がみられた被験者はわずかであった。DAS スコアがベースラインから低下（改善）した被験者の割合は、いずれの試験でも 4 週時が最も高く、その後は低くなったが、12 週時では 30%以上の被験者がベースラインから低下（改善）していた。

海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験での Wilcoxon signed-rank test の結果、主要な DAS 評価項目における NT 201 投与後の DAS スコアは、統計学的に有意な低下（改善）が認められた（海外 SP3001 試験はいずれの評価時点も $p < 0.001$、海外 0410 試験はいずれの評価時点も $p < 0.0001$）

表 2.7.3-45　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各評価時点までの変化に対する頻度分布［海外 SP3001 試験（FAS）（MP）、海外 0410 試験（ITT）（MP）、及び海外 0607 試験（FAS）］

	Study 3001 (N=171)			Study 0410/1 (N=73)					Study 0607 (N=192)		
	Week 4	Week 8	Week 12	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Final Visit	Week 4	Week 12	Follow-up
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
-2	11 (6.7)	14 (8.4)	11 (6.8)	7 (9.6)	12 (16.4)	6 (8.2)	3 (4.1)	2 (2.7)	40 (20.8)	30 (15.6)	23 (12.0)
-1	68 (41.2)	60 (36.1)	53 (32.7)	21 (28.8)	21 (28.8)	26 (35.6)	24 (32.9)	20 (27.4)	68 (35.4)	54 (28.1)	49 (25.5)
0	83 (50.3)	84 (50.6)	87 (53.7)	43 (58.9)	40 (54.8)	37 (50.7)	42 (57.5)	47 (64.4)	81 (42.2)	98 (51.0)	68 (35.4)
+1	3 (1.8)	8 (4.8)	11 (6.8)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.6)	5 (2.6)
+2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
+3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	3 (1.6)	3 (1.6)	46 (24.0)
p-value [a)]	<.001	<.001	<.001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0001	-	-	-

a）p-values from Wilcoxon signed-rank test

Note: Negative value for the change from baseline means an improvement of the condition of the patient.

FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; MP: main period.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.5.13-M、5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.8.5.1.2.1、5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.2.1.2.1］

（2）反復投与

1）DAS スコアのベースラインからの変化量

DAS スコアのベースラインからの変化量について、国内 3099 試験の結果を表 2.7.3-46 に、海外 SP3001 試験の結果を表 2.7.3-47 に、海外 3053 試験の結果を表 2.7.3-48 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、海外 3053 試験では−0.7～−0.6 であり、いずれの試験でも、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、海外 SP3001 試験：−0.3～−0.2、及び海外 3053 試験では−0.8～−0.5、着衣動作では国内 3099 試験 −0.33～−0.13、海外 SP3001 試験：−0.2～−0.1、及び海外 3053 試験では−0.6～−0.4、肢位では国内 3099 試験：−0.57～−0.21、海外 SP3001 試験：−0.3～−0.2、及び海外 3053 試験では−0.7～−0.6、疼痛では国内 3099 試験：−0.14～−0.01、海外 SP3001 試験：−0.2～−0.1、及び海外 3053 試験では−0.8～−0.7 であり、各サイクルの 4 週時における DAS スコアは、いずれの試験でも、各サイクルのベースラインから低下（改善）した。国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験の疼痛では、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、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、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。

表 2.7.3-46　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic target domain）及び DAS の各評価項目における、DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（国内 3099 試験）

Visit	Domain														
	Principal therapeutic target domain			Hygiene			Pain			Dressing			Limb position		
	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD
Changes from MP baseline (V2a/V2) to each OLEX visit															
V8 - V2a/V2	100	100	-0.18 (0.56)	100	100	-0.16 (0.63)	100	100	-0.14 (0.59)	100	100	-0.04 (0.58)	100	100	-0.12 (0.59)
V9 - V2a/V2		99	-0.78 (0.83)		99	-0.60 (0.78)		99	-0.28 (0.61)		99	-0.37 (0.71)		99	-0.69 (0.75)
V10 - V2a/V2	91	91	-0.56 (0.69)	91	91	-0.45 (0.75)	91	91	-0.25 (0.66)	91	91	-0.27 (0.60)	91	91	-0.45 (0.69)
V11 - V2a/V2		89	-0.94 (0.87)		89	-0.71 (0.92)		89	-0.25 (0.66)		89	-0.42 (0.64)		89	-0.72 (0.80)
V12 - V2a/V2	82	82	-0.70 (0.71)	82	82	-0.54 (0.80)	82	82	-0.30 (0.75)	82	82	-0.34 (0.63)	82	82	-0.52 (0.67)
V13 -V2a/V2		82	-0.99 (0.91)		82	-0.78 (0.96)		82	-0.37 (0.75)		82	-0.48 (0.71)		82	-0.73 (0.82)
V14 - V2a/V2		82	-0.87 (0.83)		82	-0.73 (0.92)		82	-0.33 (0.75)		82	-0.44 (0.69)		82	-0.61 (0.75)
End-of-study visit - V2a/V2	100	100	-0.84 (0.90)	100	100	-0.69 (0.94)	100	100	-0.26 (0.75)	100	100	-0.39 (0.76)	100	100	-0.61 (0.83)
Changes from each cycle baseline to cycle visits															
V9 - V8	100	99	-0.60 (0.67)	100	99	-0.43 (0.64)	100	99	-0.14 (0.47)	100	99	-0.33 (0.61)	100	99	-0.57 (0.63)
V10 -V8		91	-0.35 (0.64)		91	-0.27 (0.67)		91	-0.08 (0.64)		91	-0.21 (0.57)		91	-0.31 (0.59)
V11 - V10	91	89	-0.38 (0.67)	91	89	-0.25 (0.57)	91	89	-0.01 (0.38)	91	89	-0.15 (0.47)	91	89	-0.27 (0.62)
V12 - V10		82	-0.15 (0.50)		82	-0.09 (0.55)		82	-0.05 (0.38)		82	-0.09 (0.42)		82	-0.10 (0.49)
V13 - V12	82	82	-0.29 (0.51)	82	82	-0.24 (0.49)	82	82	-0.06 (0.24)	82	82	-0.13 (0.38)	82	82	-0.21 (0.46)
V14 - V12		82	-0.17 (0.54)		82	-0.20 (0.51)		82	-0.02 (0.27)		82	-0.10 (0.40)		82	-0.09 (0.48)

OLEX: open-label extension, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation.

One of the four domains was selected as the principal therapeutic target domain of each subject at each injection visit, which served as the baseline for the corresponding cycle.

End-of-study visit indicates the last visit of a given subject.

Note: V2/V2a (Study baseline)
V8 (OLEX Cycle 1 baseline)
V9 (OLEX Cycle 1, Week 4)
V10 (OLEX Cycle 1, Week 10-14 / OLEX Cycle 2 baseline)
V11 (OLEX Cycle 2, Week 4)
V12 (OLEX Cycle 2, Week 10-14 / OLEX Cycle 3 baseline)
V13 (OLEX Cycle 3, Week 4)
V14 (OLEX Cycle 3, Week 12)

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.12］

表 2.7.3-47　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における、DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（海外 SP3001 試験）

	Principal domain			Hygiene		Dressing		Limb position		Pain	
	n	Mean ± SD	p (principal domain)	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
Changes from MP baseline to each OLEX visit											
V6 – V2	234	–0.4 ± 0.7	–	234	–0.2 ± 0.7	234	–0.2 ± 0.6	234	–0.3 ± 0.6	234	–0.2 ± 0.9
V7 – V2	232	–0.7 ± 0.8	–	232	–0.4 ± 0.9	232	–0.4 ± 0.7	232	–0.6 ± 0.8	232	–0.4 ± 0.9
V8 – V2	229	–0.5 ± 0.7	–	229	–0.3 ± 0.8	229	–0.3 ± 0.7	229	–0.4 ± 0.8	229	–0.4 ± 0.9
V9 – V2	227	–0.5 ± 0.7	–	227	–0.3 ± 0.8	227	–0.3 ± 0.7	227	–0.4 ± 0.7	227	–0.4 ± 0.9
V10 – V2	214	–0.7 ± 0.8	–	214	–0.5 ± 0.8	214	–0.5 ± 0.8	214	–0.6 ± 0.8	214	–0.4 ± 1.0
V11 – V2	208	–0.6 ± 0.7	–	208	–0.4 ± 0.8	208	–0.4 ± 0.7	208	–0.5 ± 0.7	208	–0.4 ± 1.0
V12 – V2	205	–0.6 ± 0.7	–	205	–0.4 ± 0.8	205	–0.4 ± 0.7	205	–0.5 ± 0.7	205	–0.4 ± 1.0
V13 – V2	197	–0.8 ± 0.8	–	197	–0.6 ± 0.8	197	–0.5 ± 0.7	197	–0.7 ± 0.8	197	–0.5 ± 1.0
Changes from MP baseline to end of study											
V14 – V2	200	–0.7 ± 0.8	< 0.001	200	–0.5 ± 0.9	200	–0.5 ± 0.8	200	–0.6 ± 0.8	200	–0.4 ± 1.0
Changes from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits											
V7 – V6	232	–0.3 ± 0.7	< 0.001	232	–0.3 ± 0.6	232	–0.2 ± 0.6	232	–0.3 ± 0.7	232	–0.2 ± 0.8
V8 – V6	229	–0.2 ± 0.6	–	229	–0.2 ± 0.6	229	–0.1 ± 0.5	229	–0.1 ± 0.6	229	–0.2 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits											
V10 – V9	213	–0.2 ± 0.6	< 0.001	213	–0.2 ± 0.6	213	–0.2 ± 0.6	213	–0.2 ± 0.6	213	–0.1 ± 0.7
V11 – V9	207	–0.1 ± 0.6	–	207	0.0 ± 0.6	207	–0.1 ± 0.5	207	–0.1 ± 0.6	207	–0.0 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits											
V13 – V12	197	–0.2 ± 0.6	< 0.001	197	–0.2 ± 0.5	197	–0.1 ± 0.6	197	–0.2 ± 0.5	197	–0.1 ± 0.7
V14 – V12	194	–0.2 ± 0.6	–	194	–0.1 ± 0.5	194	–0.1 ± 0.6	194	–0.1 ± 0.6	194	0.0 ± 0.7
Changes from OLEX baseline to end of study											
V14 – V6	200	–0.4 ± 0.7	–	200	–0.3 ± 0.7	200	–0.3 ± 0.7	200	–0.3 ± 0.8	200	–0.2 ± 0.9

p values were obtained from one-sample t tests.
FAS: full analysis set; OLEX: open-label extension; SD: standard deviation; V: visit.
Note: V2 (Study baseline)
V6 (OLEX Cycle 1 baseline), V7 (OLEX Cycle 1, Week 4), V8 (OLEX Cycle 1, Week 12),
V9 (OLEX Cycle 2 baseline), V10 (OLEX Cycle 2, Week 4), V11 (OLEX Cycle 2, Week 12),
V12 (OLEX Cycle 3 baseline), V13 (OLEX Cycle 3, Week 4), V14 (OLEX Cycle 3, Week 12)
End-of-study visit indicates the last visit of a given subject.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.5.5-O、Table 14.2.5.11-O］

表 2.7.3-48　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic target domain）及び DAS の各評価項目における、DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS）（海外 3053 試験）

Visit	Domain														
	Principal therapeutic target domain			Hygiene			Pain			Dressing			Limb position		
	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD
Changes from MP baseline (V2) to each OLEX visit															
V3a - V2	143	143	-0.6 ± 0.7	18	18	-0.7 ± 0.8	11	11	-0.8 ± 0.6	25	25	-0.5 ± 0.7	89	89	-0.6 ± 0.7
V5 - V2	151	151	-0.2 ± 0.6	15	15	-0.2 ± 0.7	13	13	-0.2 ± 0.9	25	25	-0.4 ± 0.6	98	98	-0.1 ± 0.5
V6a - V2	151	143	-0.9 ± 0.8	15	15	-0.7 ± 1.0	13	11	-0.9 ± 1.0	25	23	-0.9 ± 0.7	98	94	-0.9 ± 0.7
V8 - V2	140	140	-0.3 ± 0.7	16	16	-0.3 ± 0.6	13	13	0.2 ± 0.9	24	24	-0.6 ± 0.8	87	87	-0.3 ± 0.7
V9a - V2	140	128	-1.0 ± 0.9	16	14	-1.1 ± 0.9	13	12	-0.5 ± 1.4	24	21	-1.1 ± 0.8	87	81	-1.0 ± 0.8
V10 - V2	140	127	-0.9 ± 0.9	16	14	-1.1 ± 0.9	13	12	-0.3 ± 1.4	24	21	-1.4 ± 0.6	87	80	-0.9 ± 0.8
Changes from each cycle baseline to cycle visits															
V6a – V5	151	143	-0.7 ± 0.7	15	15	-0.5 ± 1.1	13	11	-0.7 ± 0.6	25	23	-0.6 ± 0.6	98	94	-0.7 ± 0.7
V8 – V5	140	139	-0.1 ± 0.6	16	16	0.1 ± 0.6	13	12	0.2 ± 0.4	24	24	-0.3 ± 0.6	87	87	-0.2 ± 0.6
V9a -V8	140	128	-0.7 ± 0.8	16	14	-0.8 ± 0.8	13	12	-0.8 ± 1.0	24	21	-0.4 ± 0.7	87	81	-0.7 ± 0.7
V10 -V8	140	127	-0.6 ± 0.7	16	14	-0.7 ± 0.6	13	12	-0.6 ± 0.7	24	21	-0.7 ± 0.7	87	80	-0.6 ± 0.8

FAS: full analysis set; N: number of subjects with selected principal therapeutic target domain who were treated for upper limb at corresponding cycle/number of subjects with corresponding domain chosen as principal therapeutic target domain at the corresponding cycle who were treated for upper limb; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation; V: visit.
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
Note: “Change” refers to change since the most recent administration of NT 201 in each cycle.
Note: V2 (Study baseline / Cycle 1 baseline), V3a (Cycle 1, Week 4), V4 (End of cycle 1, Week 12-16),
V5 (Cycle 2 baseline), V6a (Cycle 2, Week 4), V7 (End of cycle 2, Week 12-16),
V8 (Cycle 3 baseline), V9a (Cycle 3, Week 4), V10 (End of cycle 3, Week 12-16)
出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.5.4、Table 14.2.5.6］

2）DAS スコアの頻度分布

主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアについて、海外 0410 試験の結果を表 2.7.3-49 及び図 2.7.3-12 に示す。

OLEX サイクル 1 のベースライン（Visit 8）では多くの被験者が「中等度の障害（DAS スコア=2)」又は「高度の障害（DAS スコア=3)」（それぞれ 53.8%及び 37.2%）であったが、最終評価時（Visit 18）では、多くの被験者が「軽度の障害（DAS スコア=1)」又は「中等度の障害（DAS スコア=2)」（それぞれ 29.9%及び 58.4%）であった。

表 2.7.3-49　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアの頻度分布（EFS）（OLEX 期）（海外 0410 試験）

		Score				
	Attended visit	0	1	2	3	missing
Injection Visit 8 (V8)	145	0 (0.0)	12 (8.3)	78 (53.8)	54 (37.2)	1 (0.7)
Control Visit 9 (V9)	144	6 (4.2)	55 (38.2)	67 (46.5)	15 (10.4)	1 (0.7)
Injection Visit 10 (V10)	129	0 (0.0)	11 (8.5)	83 (64.3)	34 (26.4)	1 (0.8)
Control Visit 11 (V11)	127	5 (3.9)	45 (35.4)	65 (51.2)	11 (8.7)	1 (0.8)
Injection Visit 12 (V12)	111	0 (0.0)	8 (7.2)	80 (72.1)	22 (19.8)	1 (0.9)
Control Visit 13 (V13)	111	9 (8.1)	40 (36.0)	56 (50.5)	5 (4.5)	1 (0.9)
Injection Visit 14 (V14)	88	0 (0.0)	12 (13.6)	60 (68.2)	16 (18.2)	0 (0.0)
Control Visit 15 (V15)	85	3 (3.5)	42 (49.4)	37 (43.5)	3 (3.5)	0 (0.0)
Injection Visit 16 (V16)	16	0 (0.0)	2 (12.5)	13 (81.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
Control Visit 17 (V17)	16	0 (0.0)	7 (43.8)	9 (56.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final Visit (V18)	137	2 (1.5)	41 (29.9)	80 (58.4)	12 (8.8)	2 (1.5)

Percentages are based on the number of patients in the population for the treatment, who attended the visit.
As defined at the Data Review Meeting, the efficacy and safety data for subject [redacted] has been set to missing for V18 and the efficacy data for [redacted] has been set to missing.
Note: OLEX Cycle 1: V8 (OLEX Cycle 1, Baseline), V9 (OLEX Cycle 1, Week 4)
OLEX Cycle 2: V10 (OLEX Cycle 2, Baseline), V11 (OLEX Cycle 2, Week 4)
OLEX Cycle 3: V12 (OLEX Cycle 3, Baseline), V13 (OLEX Cycle 3, Week 4)
OLEX Cycle 4: V14 (OLEX Cycle 4, Baseline), V15 (OLEX Cycle 4, Week 4)
OLEX Cycle 5: V16 (OLEX Cycle 5, Baseline), V17 (OLEX Cycle 5, Week 4), V18 (Trial Termination)
出典：[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.2.8.3.1]

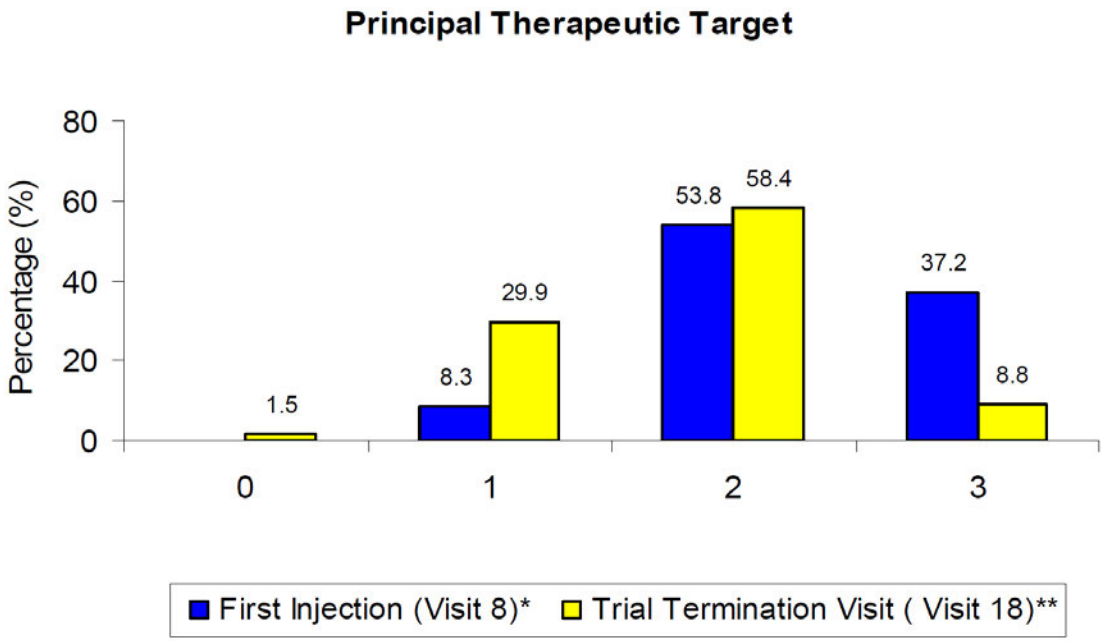


図 2.7.3-12　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における、OLEX サイクル 1 のベースライン（Visit 8）及び最終評価時（Visit 18）における DAS スコアの頻度分布（EFS）（海外 0410 試験）（OLEX 期）

* N = 145; ** N = 137.　Subject [redacted] and [redacted] (V18 only) were set to missing for the efficacy analysis.
EFS: evaluable for Safety; OLEX: open-label extension; TTV: trial termination visit
出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.2.8.3.1］

2.7.3.3.2.3　医師、被験者、又は介護者による全般的評価

医師、被験者、又は介護者による全般的評価の結果について、試験間で比較した［表 2.7.3-50］。

表 2.7.3-50　試験間の比較（医師、被験者、又は介護者による全般的評価）

【単回投与】

国内／海外	国内	海外		
試験番号	3099 試験 MP	SP3001 試験 MP	0410 試験 MP	0607 試験
CGI（スコアのベースラインからの変化量）	○	-	-	-
GICS（スコア）	-	○	-	-
有効性の全般的評価（スコアの頻度分布）	-	○	○	-
治療反応の全般的評価（スコアの頻度分布）	-	-	-	○

【反復投与】

国内／海外	国内	海外		
試験番号	3099 試験 OLEX 期	SP3001 試験 OLEX 期	0410 試験 OLEX 期	3053 試験
CGI（スコアのベースラインからの変化量）	○	-	-	-
GICS（スコア）	-	○	-	-
有効性の全般的評価（スコアの頻度分布）	-	○	○	○

CGI: 機能障害度の全般的印象、GICS: 全般的印象の変化スケール、MP: 二重盲検主要評価期、OLEX 期: 非盲検継続期
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）単回投与

国内 3099 試験について、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を表 2.7.3-51 に示す。

国内 3099 試験では、CGI を 11 段階のリッカートスケール［−5（最悪の状態）～+5（最良の状態）］で評価した。

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。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。

表 2.7.3-51　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（FAS、BOCF）（MP）（国内 3099 試験）

Visit		400 U		250 U	
		NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Investigator					
Baseline - Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	2.45 ± 1.87	0.55 ± 1.01	3.13 ± 2.80	-0.27 ± 1.62
	LS mean ± SE	2.80 ± 0.279	0.92 ± 0.364	2.85 ± 0.586	1.06 ± 0.769
	LS mean diff. ± SE	1.89 ± 0.420		1.79 ± 0.977	
		(95% CI = [1.05; 2.73])		(95% CI = [-0.21; 3.78])	
		p < 0.0001		p = 0.0777	
Baseline - Week 12 end of cycle (V7)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.45 ± 1.97	-0.05 ± 1.65	1.83 ± 1.99	0.00 ± 2.53
	LS mean ± SE	1.78 ± 0.311	0.42 ± 0.405	1.79 ± 0.473	1.31 ± 0.621
	LS mean diff. ± SE	1.37 ± 0.468		0.49 ± 0.789	
		(95% CI = [0.43; 2.30])		(95% CI = [-1.13; 2.10])	
		p = 0.0048		p = 0.5419	
Patient					
Baseline - Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	2.20 ± 2.00	0.95 ± 1.00	2.04 ± 2.72	0.18 ± 2.36
	LS mean ± SE	2.66 ± 0.269	1.12 ± 0.346	1.99 ± 0.571	0.88 ± 0.717
	LS mean diff. ± SE	1.53 ± 0.402		1.11 ± 0.843	
		(95% CI = [0.73; 2.34])		(95% CI = [-0.62; 2.84])	
		p = 0.0003		p = 0.1985	
Baseline - Week 12 end of cycle (V7)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.41 ± 1.60	0.27 ± 1.72	2.30 ± 2.70	-0.27 ± 2.10
	LS mean ± SE	1.63 ± 0.270	0.28 ± 0.347	2.19 ± 0.511	0.39 ± 0.641
	LS mean diff. ± SE	1.34 ± 0.403		1.80 ± 0.754	
		(95% CI = [0.54; 2.15])		(95% CI = [0.26; 3.34])	
		p = 0.0015		p = 0.0237	
Carer					
Baseline - Week 4 (V4)	n	19	10	9	3
	Mean ± SD	1.47 ± 1.74	0.90 ± 0.88	1.00 ± 1.22	0.67 ± 1.15
	LS mean ± SE	1.13 ± 0.519	0.71 ± 0.577	1.90 ± 0.943	1.18 ± 0.864
	LS mean diff. ± SE	0.42 ± 0.645		0.72 ± 1.077	
		(95% CI = [-0.91; 1.75])		(95% CI = [-1.83; 3.27])	
		p = 0.5189		p = 0.5252	
Baseline - Week 12 end of cycle (V7)	n	19	10	9	3
	Mean ± SD	0.89 ± 2.05	0.60 ± 1.65	1.11 ± 1.69	0.00 ± 1.00
	LS mean ± SE	1.27 ± 0.637	0.96 ± 0.708	2.46 ± 1.166	0.69 ± 1.069
	LS mean diff. ± SE	0.31 ± 0.792		1.77 ± 1.333	
		(95% CI = [-1.33; 1.94])		(95% CI = [-1.38; 4.92])	
		p = 0.7023		p = 0.2264	

n: number of non-missing observations, BOCF: baseline observation carried forward
Please note that in the CSR of Study 3099, the change from baseline to each visit of the MP was calculated for each subject by using the formula “baseline value – post-baseline value,” whereby an improvement is indicated by a negative change in score. In contrast to this, in the following the change in CGI from baseline to each visit of the MP was calculated for each subject by using the formula “post baseline value - baseline,” whereby an improvement is indicated by a positive change in score. This was done to be in line with the presentation of results given in the overseas studies.
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 - placebo).
ANCOVA: analysis of covariance; CGI: clinical global impression; CI: confidence interval; diff.: difference, FAS: full analysis set; LS mean: least square mean; MP: main period; SD: standard deviation; SE: standard error; U: unit; V: visit.
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 35、Table 36、Table 37]

海外 SP3001 試験について、全般的印象の変化（Global Impression of Change Scales：GICS）スコアを表 2.7.3-52、表 2.7.3-53、及び表 2.7.3-54 に示す。

海外 SP3001 試験では、GICS を 7 段階のリッカートスケール［−3（very much worse：極

めて著しい悪化）～+3（very much improved：極めて著しい改善)］で評価した。

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　医師の評価による 4 週時の全般的印象の変化（Global Impression of Change Scales：GICS）スコア（FAS、欠測値を変化なしとして補完）（MP）（海外 SP3001 試験）

Primary target clinical pattern			NT 201	Placebo
Total:		n =	171	88
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.2 ± 0.9	0.9 ± 0.8
		LS mean ± SE	1.2 ± 0.07	0.9 ± 0.09
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.3 ± 0.11	(95% CI = [0.1; 0.5]) p = 0.003
Flexed wrist:		n =	52	24
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.2 ± 0.8	0.8 ± 0.8
		LS mean ± SE	1.3 ± 0.13	0.9 ± 0.18
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.4 ± 0.20	(95% CI = [0.0; 0.8]) p = 0.055
Flexed elbow:		n =	59	36
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.1 ± 0.8	0.9 ± 0.8
		LS mean ± SE	1.0 ± 0.12	0.8 ± 0.15
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.2 ± 0.19	(95% CI = [–0.2; 0.6]) p = 0.289
Clenched fist:		n =	60	28
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.4 ± 0.9	0.9 ± 0.8
		LS mean ± SE	1.4 ± 0.12	0.9 ± 0.19
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.5 ± 0.21	(95% CI = [0.0; 0.9]) p = 0.030

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A positive LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201.
p from ANCOVA.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 Table 14.2.2.3-M、Table 14.2.2.5-M］

表 2.7.3-53　被験者の評価による 4 週時の全般的印象の変化（Global Impression of Change Scales：GICS）スコア（FAS、欠測値を変化なしとして補完）（MP）
（海外 SP3001 試験）

Primary target clinical pattern			NT 201	Placebo
Total:		n =	171	88
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.1 ± 0.8	0.7 ± 0.9
		LS mean ± SE	1.1 ± 0.07	0.7 ± 0.09
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.4 ± 0.11	(95% CI = [0.2; 0.6])
				p < 0.001
Flexed wrist:		n =	52	24
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.1 ± 0.8	0.8 ± 0.9
		LS mean ± SE	1.2 ± 0.13	0.9 ± 0.18
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.4 ± 0.20	(95% CI = [0.0; 0.8])
				p = 0.075
Flexed elbow:		n=	59	36
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.0 ± 0.8	0.6 ± 0.9
		LS mean ± SE	1.0 ± 0.12	0.6 ± 0.15
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.4 ± 0.19	(95% CI = [0.0; 0.8])
				p = 0.034
Clenched fist:		n =	60	28
	Week 4 (V3)	Mean ± SD	1.2 ± 0.9	0.8 ± 0.8
		LS mean ± SE	1.2 ± 0.11	0.9 ± 0.18
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.3 ± 0.20	(95% CI = [−0.0; 0.7])
				p = 0.097

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A positive LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201.
p from ANCOVA.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.3.2-M、Table 14.2.3.3-M］

表 2.7.3-54　介護者の評価による 4 週時の全般的印象の変化（Global Impression of Change Scales：GICS）スコア（FAS、欠測値を変化なしとして補完）（MP）（海外 SP3001 試験）

Primary target clinical pattern			NT 201	Placebo
Total:		n =	128	69
Week 4 (V3)	Mean ± SD		1.2 ± 0.8	0.7 ± 0.7
	LS mean ± SE		1.1 ± 0.07	0.7 ± 0.10
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE		0.4 ± 0.11	(95% CI = [0.2; 0.6])
				P < 0.001
Flexed wrist:		n =	41	18
Week 4 (V3)	Mean ± SD		1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.9
	LS mean ± SE		1.1 ± 0.19	0.9 ± 0.21
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE		0.2 ± 0.23	(95% CI = [-0.3; 0.6])
				P = 0.445
Flexed elbow:		n =	41	28
Week 4 (V3)	Mean ± SD		1.0 ± 0.7	0.7 ± 0.7
	LS mean ± SE		0.9 ± 0.14	0.7 ± 0.16
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE		0.2 ± 0.19	(95% CI = [-0.1; 0.6])
				P = 0.218
Clenched fist:		n =	46	23
Week 4 (V3)	Mean ± SD		1.3 ± 0.9	0.5 ± 0.6
	LS mean ± SE		1.3 ± 0.12	0.5 ± 0.19
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE		0.8 ± 0.21	(95% CI = [0.4; 1.3])
				P < 0.001

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A positive LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201.
p from ANCOVA.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.4.2-M、Table 14.2.4.3-M］

海外 0410 試験について、有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）のスコアの頻度分布を表 2.7.3-55 に示す。

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　MP 最終評価時の有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）のスコアの頻度分布（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

	NT 201 (N=73)	Placebo (N=75)	Overall (N=148)
Investigator			
Very good	11 (15.1%)	2 (2.7%)	13 (8.8%)
Good	32 (43.8%)	24 (32.0%)	56 (37.8%)
Moderate	14 (19.2%)	12 (16.0%)	26 (17.6%)
Poor	15 (20.5%)	35 (46.7%)	50 (33.8%)
Missing	1 (1.4%)	2 (2.7%)	3 (2.0%)
Patient			
Very good	7 (9.6%)	2 (2.7%)	9 (6.1%)
Good	41 (56.2%)	21 (28.0%)	62 (41.9%)
Moderate	9 (12.3%)	17 (22.7%)	26 (17.6%)
Poor	15 (20.5%)	33 (44.0%)	48 (32.4%)
Missing	1 (1.4%)	2 (2.7%)	3 (2.0%)
Carer			
Very good	8 (11.0%)	2 (2.7%)	10 (6.8%)
Good	21 (28.8%)	17 (22.7%)	38 (25.7%)
Moderate	9 (12.3%)	10 (13.3%)	19 (12.8%)
Poor	8 (11.0%)	24 (32.0%)	32 (21.6%)
No Carer	26 (35.6%)	19 (25.3%)	45 (30.4%)
Missing	1 (1.4%)	3 (4.0%)	4 (2.7%)

Percentages are based on the number of patients in the population for the treatment.
Missing comprises of where the question was not answered or where the patient had withdrawn prior to the visit.
ITT: intent-to-treat; MP: main period.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.5.1、Table 14.2.6.1、Table 14.2.7.1］

海外 0607 試験について、治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response : GATR）スコアの頻度分布を表 2.7.3-56 に示す。

海外 0607 試験では、GATR を 9 段階のリッカートスケール［(−4（very marked worsening : 極めて著しい悪化）～+4（very marked improvement：極めて著しい改善)］で評価した。

4 週時における GATR で、「very marked improvement（極めて著しい改善)」、「marked improvement（著しい改善)」、及び「moderate improvement（中等度の改善)」であった被験者の割合は、被験者による評価ではそれぞれ 2.6%、13.0%、及び 34.9%、医師による評価ではそれぞれ 2.6%、13.0%、及び 41.1%であり、NT 201 の投与により明らかな改善が認められた。

表 2.7.3-56　4 週時の治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response：GATR）スコアの頻度分布（FAS）（海外 0607 試験）

	20 U/mL N=97		50 U/mL N=95		Total N=192	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patient's GATR						
-4 = very marked worsening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
-3 = marked worsening	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
-2 = moderate worsening	3	(3.1)	1	(1.1)	4	(2.1)
-1 = mild worsening	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
0 = no change	15	(15.5)	14	(14.7)	29	(15.1)
+1 = mild improvement	25	(25.8)	32	(33.7)	57	(29.7)
+2 = moderate improvement	33	(34.0)	34	(35.8)	67	(34.9)
+3 = marked improvement	12	(12.4)	13	(13.7)	25	(13.0)
+4 = very marked improvement	4	(4.1)	1	(1.1)	5	(2.6)
Missing	3	(3.1)	0	(0.0)	3	(1.6)
Investigator's GATR						
-4 = very marked worsening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
-3 = marked worsening	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
-2 = moderate worsening	2	(2.1)	1	(1.1)	3	(1.6)
-1 = mild worsening	1	(1.0)	1	(1.1)	2	(1.0)
0 = no change	7	(7.2)	6	(6.3)	13	(6.8)
+1 = mild improvement	26	(26.8)	36	(37.9)	62	(32.3)
+2 = moderate improvement	43	(44.3)	36	(37.9)	79	(41.1)
+3 = marked improvement	11	(11.3)	14	(14.7)	25	(13.0)
+4 = very marked improvement	4	(4.1)	1	(1.1)	5	(2.6)
Missing	3	(3.1)	0	(0.0)	3	(1.6)

出典：［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 23、Table 14.2.5.1.1、Table 14.2.6.1.1］

（2）反復投与

国内 3099 試験について、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を表 2.7.3-57 に示す。

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　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（FAS）（OLEX 期）
（国内 3099 試験）

Visit	CGI								
	Investigator			Patient			Carer		
	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD
Changes from MP baseline (V2a/V2) to each OLEX visit									
V8 – V2a/V2	100	90	0.92 (2.05)	100	90	1.09 (2.14)	100	35	0.60 (1.70)
V9 – V2a/V2		89	2.67 (2.35)		89	2.24 (2.18)		34	1.50 (1.83)
V10 – V2a/V2	91	81	1.74 (1.86)	91	81	1.65 (1.78)	91	32	1.41 (1.68)
V11 – V2a/V2		80	3.18 (2.12)		80	2.25 (2.12)		31	1.77 (1.76)
V12 – V2a/V2	82	73	2.21 (1.91)	82	73	1.92 (2.17)	82	28	2.04 (1.95)
V13 – V2a/V2		73	3.36 (2.23)		73	2.68 (2.41)		28	2.25 (2.05)
V14 – V2a/V2		73	2.64 (2.03)		73	2.12 (2.29)		28	2.04 (2.03)
End-of-study visit – V2a/V2	100	90	2.60 (2.09)	100	90	2.16 (2.28)	100	35	2.00 (2.20)
Changes from each cycle baseline to cycle visits									
V9 – V8	100	99	2.10 (2.13)	100	99	1.43 (2.14)	100	34	0.94 (1.84)
V10 – V8		91	0.90 (1.86)		91	0.81 (2.03)		32	0.97 (1.28)
V11 –V10	91	89	1.45 (1.80)	91	89	0.64 (1.73)	91	31	0.32 (1.14)
V12 –V10		82	0.48 (1.77)		82	0.20 (1.62)		28	0.54 (1.62)
V13 –V12	82	82	1.20 (1.88)	82	82	0.82 (1.49)	82	28	0.21 (1.34)
V14 – V12		82	0.35 (1.67)		82	0.10 (1.65)		28	0.00 (1.61)

OLEX: open-label extension, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
End-of-study visit indicates the last visit of a given subject.
Note: V2/V2a (Study baseline)
V8 (OLEX Cycle 1 baseline)
V9 (OLEX Cycle 1, Week 4)
V10 (OLEX Cycle 1, Week 10-14 / OLEX Cycle 2 baseline)
V11 (OLEX Cycle 2, Week 4)
V12 (OLEX Cycle 2, Week 10-14)/ OLEX Cycle 3 baseline)
V13 (OLEX Cycle 3, Week 4)
V14 (OLEX Cycle 3, Week 12)
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.3.6、Table 14.2.4.6、Table 14.2.5.6］

海外 SP3001 試験について、全般的印象の変化（Global Impression of Change Scales : GICS）スコアを表 2.7.3-58 に示す。

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　各 OLEX サイクルの 4 週時の全般的印象の変化（Global Impression of Change Scales：GICS）スコア（FAS）（OLEX 期）（海外 SP3001 試験）

	Visit 7		Visit 10		Visit 13	
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Investigator	231	1.6 ± 0.8	213	1.6 ± 0.8	197	1.6 ± 0.7
Patient	231	1.2 ± 0.8	213	1.2 ± 0.8	197	1.3 ± 0.7
Carer	165	1.3 ± 0.8	145	1.3 ± 0.7	137	1.4 ± 0.8

FAS: full analysis set; OLEX: open-label extension.
Note: “Change” refers to change since the most recent administration of NT 201 in the OLEX period.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.2.2-O、Table 14.2.3.2-O、Table 14.2.4.2-O］

海外 0410 試験について、有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）のスコアの頻度分布を表 2.7.3-59 に示す。

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　各 OLEX サイクルでの有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）のスコアの頻度分布（EFS）（OLEX 期）（海外 0410 試験）

	Injection Interval				
	1	2	3	4	5
Investigator					
Very good	23 (17.8%)	35 (31.5%)	17 (19.3%)	2 (12.5%)	23 (16.8%)
Good	80 (62.0%)	58 (52.3%)	54 (61.4%)	7 (43.8%)	83 (60.6%)
Moderate	23 (17.8%)	15 (13.5%)	17 (19.3%)	7 (43.8%)	22 (16.1%)
Poor	2 (1.6%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (5.1%)
Missing	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Attended visit	129 (100.0%)	111 (100.0%)	88 (100.0%)	16 (100.0%)	137 (100.0%)
Did not attend	16	34	57	129	8
Patient					
Very good	20 (15.5%)	19 (17.1%)	12 (13.6%)	4 (25.0%)	19 (13.9%)
Good	70 (54.3%)	65 (58.6%)	52 (59.1%)	7 (43.8%)	62 (45.3%)
Moderate	33 (25.6%)	21 (18.9%)	18 (20.5%)	5 (31.3%)	40 (29.2%)
Poor	5 (3.9%)	5 (4.5%)	6 (6.8%)	0 (0.0%)	14 (10.2%)
Missing	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Attended visit	129 (100.0%)	111 (100.0%)	88 (100.0%)	16 (100.0%)	137 (100.0%)
Did not attend	16	34	57	129	8
Carer					
Very good	21 (16.3%)	19 (17.1%)	15 (17.0%)	2 (12.5%)	19 (13.9%)
Good	48 (37.2%)	44 (39.6%)	29 (33.0%)	3 (18.8%)	45 (32.8%)
Moderate	19 (14.7%)	10 (9.0%)	10 (11.4%)	3 (18.8%)	24 (17.5%)
Poor	2 (1.6%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	9 (6.6%)
Not applicable	38 (29.5%)	36 (32.4%)	33 (37.5%)	8 (50.0%)	38 (27.7%)
Missing	1 (0.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Attended visit	129 (100.0%)	111 (100.0%)	88 (100.0%)	16 (100.0%)	137 (100.0%)
Did not attend	16	34	57	129	8

Percentages are based on the number of patients in the population for the treatment.
EFS: evaluable for safety; OLEX: open-label extension.
Note: Injection Interval 1: V10 (OLEX Cycle 2, Baseline)
Injection Interval 2: V12 (OLEX Cycle 3, Baseline)
Injection Interval 3: V14 (OLEX Cycle 4, Baseline)
Injection Interval 4: V16 (OLEX Cycle 5, Baseline)
Injection Interval 5: V18 (Trial Termination)
出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.2.5.1、Table 14.2.6.1、Table 14.2.7.1］

海外 3053 試験について、有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）のスコアの頻度分布を表 2.7.3-60 に示す。

各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サイクル 1（NT 201 400 U 投与）、サイクル 2（NT 201 600 U 投与）、及びサイクル 3（NT 201 800 U 投与）（以下同順）でそれぞれ、「very good」は 4.5%、13.8%、及び 27.1%、「good」は 51.0%、58.6%、及び 62.1%、被験者による評価では「very good」は 7.7%、15.1%、及び 22.9%、「good」は 51.6%、48.7%、及び 53.6%、介護者による評価では、「very good」は 3.2%、9.9%、及び 12.1%、「good」は 31.0%、28.3%、及び 27.1%であった。

表 2.7.3-60　医師、被験者、又は介護者による、各サイクルの有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）（FAS）（海外 3053 試験）

					Frequencies of categories						
					1		2		3		4	
Rater group		N	N miss	N obs	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigator	Injection cycle 1	155	3	152	7	(4.5)	79	(51.0)	63	(40.6)	3	(1.9)
	Injection cycle 2	152	11	141	21	(13.8)	89	(58.6)	28	(18.4)	3	(2.0)
	Injection cycle 3	140	3	137	38	(27.1)	87	(62.1)	11	(7.9)	1	(0.7)
Subject	Injection cycle 1	155	3	152	12	(7.7)	80	(51.6)	50	(32.3)	10	(6.5)
	Injection cycle 2	152	11	141	23	(15.1)	74	(48.7)	38	(25.0)	6	(3.9)
	Injection cycle 3	140	3	137	32	(22.9)	75	(53.6)	23	(16.4)	7	(5.0)
Caregiver	Injection cycle 1	155	68	87	5	(3.2)	48	(31.0)	31	(20.0)	3	(1.9)
	Injection cycle 2	152	78	74	15	(9.9)	43	(28.3)	15	(9.9)	1	(0.7)
	Injection cycle 3	140	72	68	17	(12.1)	38	(27.1)	12	(8.6)	1	(0.7)

Note: 100% base = overall number of observations (missing + non-missing)
N: number of subjects treated in the respective cycle; N miss: number of missing observations; N obs: number of non-missing observations
Note:　1 = very good.
2 = good.
3 = moderate.
4 = poor.
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 34］

2.7.3.3.2.4　　他ボツリヌス毒素製剤との比較

（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 と他の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 相試験の結果を以下に示す。これらの試験の結果から、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。

海外 9901 試験では、健康な男性被験者を対象に、短趾伸筋に NT 201 又はボトックス®をそれぞれ 4 U 投与したときの麻痺効果を比較した。麻痺効果は、短趾伸筋における複合筋活動電位を測定することにより、麻痺効果発現までの時間及び麻痺効果の持続時間を評価した。麻痺効果発現までの時間及び麻痺効果の持続時間は、NT 201 群とボトックス®群で同程度であった［2.7.2.2.1 項］。

海外 0113 試験では、健康な男性被験者を対象に、短趾伸筋に NT 201 又はボトックス®をそれぞれ 2 U、4 U、16 U、又は 32 U 投与したときの用量反応プロファイル、麻痺効果、及び全身拡散能について、短趾伸筋における複合筋活動電位を測定することにより、比較した。NT 201 群とボトックス®群共に、すべての用量で麻痺効果がみられ、麻痺効果は最高

用量である 32 U で最も強かった。また、麻痺効果は、すべての用量で NT 201 群とボトックス®群で同程度であった。NT 201 群とボトックス®群共に、短趾伸筋から隣接する足筋への拡散はみられなかった［2.7.2.2.2 項］。

海外 0709 試験では、健康女性被験者を対象に NT 201 を単回投与したときの薬剤拡散能を Vistabel®及び Dysport®と比較した。薬剤拡散能は、Minor Test[22] で測定した無汗領域の最大面積により評価した。NT 201 及び Vistabel®は 5 U、Dysport®は 12.5 U 投与した。薬剤拡散能は、NT 201 群と Vistabel®群で同程度であった［2.7.2.2.3 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 と他の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 相及び第 III 相試験の結果を以下に示す。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。

1）海外 9801 試験（痙性斜頸）

主要評価項目について、いずれの投与群でも Day 14 に筋電図レベルの平均値が顕著に低下した。表面筋電図レベルのベースラインから Visit 3（Day 14）までの変化量（平均値）は、NT 201 10/20 U 群で−0.46 mV、NT 201 20/40 U 群で−0.51 mV、NT 201 30/60 U 群で−0.58 mV、ボトックス® 30/60 U 群で−0.67 mV であった。NT 201 各投与群とボトックス®群の間及び NT 201 各投与群の間に統計学的に有意な差はみられなかった［2.7.6.10 項］。

2）海外 0003 試験（眼瞼痙攣）及び海外 0013 試験（痙性斜頸）

海外 0003 試験の主要評価項目である Day 21 での JRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、NT 201 群で−2.90、ボトックス®群で−2.67 であり、いずれの投与群でもベースラインから統計学的に有意な低下がみられ（共分散分析モデルによる、$p < 0.0001$）、眼瞼痙攣に対する有効性が示された。調整済み平均値の投与群間差は−0.23 であり、その 95%信頼区間の上限は 0.22 と事前に定義した非劣性の基準（0.8）を下回ったことから、主要評価項目について、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された［2.7.6.11 項］。

海外 0013 試験の主要評価項目である Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、NT 201 群で−6.6 ± 4.1（−6.0）、ボトックス®群で−6.4 ± 3.9（−6.0）であり、いずれの投与群でも統計学的に有意なベースラインからの低下がみられた（共分散分析モデルによる、いずれも $p < 0.0001$）。また、Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差は−0.33 であった。TPP を対象としたとき、TWSTRS Severity Scale スコアの投与群間差の 95%信頼区間の上限は、共変量の異なるすべての共分散分析モデル［最終モデル（検証的解析、共変量：ベースラインの TWSTRS

Severity Scale スコア、実施国、性別、及び年齢）では 0.38、フルモデルでは 0.21、単純モデル（simple model）（独立変数として投与群のみ）では 0.48］で、事前に規定した非劣性マージン（1.3）を下回ったことから、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された［2.7.6.12 項］。

海外 0003 試験及び海外 0013 試験の副次評価項目である効果発現までの期間、効果減弱までの期間、効果持続期間、被験者による全般的な反応の評価も、NT 201 群とボトックス®群で同程度であった［2.7.6.11 項］［2.7.6.12 項］。

3）海外 GL3002 試験

主要評価項目である、盲検下の独立評価委員が、最も眉をひそめた時点で評価した FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上改善した被験者の割合は、PPS では NT 201 群で 96.4%、Vistabel®群で 95.7%であった。FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上改善した被験者の割合の投与群間差の 95%信頼区間は−3.2%～7.1%であり、95%信頼区間の下限が事前に規定した非劣性マージン（−15%）を上回ったため、対照薬群に対する NT 201 群の非劣性が確認された［2.7.6.13 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[9)]の文献情報と比較した。

1）人口統計学的特性及びその他のベースライン特性での比較

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を表 2.7.3-61 に示す。いずれの項目も、両試験で概ね類似していると考えた。

表 2.7.3-61　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、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）］

NT 201/Botox®		NT 201				Botox®			
Study		Study 3099				Study 509			
Analysis Population		FAS	FAS	FAS	FAS	FAS	FAS	FAS	FAS
Dose group		400 U NT 201	400 U Placebo	250 U NT 201	250 U Placebo	240 U Botox®	240 U Placebo	150 U Botox®	150 U Placebo
Sex	Male	34 (77.3%)	15 (68.2%)	18 (78.3%)	8 (72.7%)	36 (70.6%)	14 (53.8%)	19 (90.5%)	5 (45.5%)
	Female	10 (22.7%)	7 (31.8%)	5 (21.7%)	3 (27.3%)	15 (29.4%)	12 (46.2%)	2 (9.5%)	6 (54.5%)
Age (years)	Mean	59.8	54.7	62.8	62.6	63.5	63.6	62.7	62.3
	SD	11.3	14.2	9.8	9.5	9.3	11.0	9.7	9.6
Race	Asian [a)]	44	22	23	11	51	26	21	11
Weight (kg)	Mean	63.9	66.0	67.9	62.1	60.5	59.0	62.9	57.7
	SD	11.3	15.2	9.5	9.5	10.2	11.8	9.1	9.2
Post stroke period (months) [b)]	Mean	83.03	88.89	84.95	108.99	82.2	80.7	91.3	75.5
	SD	73.99	76.82	59.89	80.22	83.5	67.0	63.4	46.3
MAS									
Flexed wrist	Mean	3.00	3.00	3.00	3.00	3.31	3.18	3.33	3.18
	SD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.47	0.40	0.48	0.41
Clenched fist	Mean	2.80	2.64	2.61	2.64	3.08	3.09	3.10	3.09
	SD	0.41	0.49	0.50	0.50	0.66	0.54	0.70	0.54
Thumb-in-palm	Mean	2.39	2.40	2.10	3.00	2.59	2.89	3.07	2.89
	SD	0.50	0.52	0.32	0.00	0.69	0.60	0.73	0.60

a）In the study 3099, Asian subjects were from sites in only Japan. In the study 509, all subjects were Japanese
b）Time since last stroke leading to spasticity in Study 3099
FAS: full analysis set; MAS: Modified ashworth scale; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.1-1　3099 試験　Table 14.1.3.4、Table 14.1.3.11、Table 14.2.1.5］、［Kaji 2010[9)]］

2）MAS スコアでの比較

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 2.7.3-62 に示す。

手関節屈曲における 12 週時の MAS スコアのベースラインからの変化量の 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。

両試験での、手関節屈曲、握りこぶし状変形（clenched fist）、及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を表 2.7.3-63 に示す。

手関節屈曲、握りこぶし状変形、及び掌中の母指屈曲における 4 週時の MAS スコアは、いずれの臨床パターンでも NT 201 群及びボトックス®群で低下（改善）していた。

表 2.7.3-62　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［国内 3099 試験、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）］

	Study 3099		Study 509	
	NT 201 400 U	NT 201 250 U	Botox® 240 U	Botox® 150 U
Dose in the wrist	100 U	62.5 U	100 U	60 U
N	44	23	51	21
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	−13.85 ± 1.560	−13.76 ± 1.789	−10.397 ± 8.9313	−10.036 ± 7.7743
Difference [95% CI][a)]	−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-value[b)]	0.0014	0.0031	<0.001	0.215

a) For Study 3099, LS Mean and SE and LS Mean difference to placebo are presented, while for Study 509 Mean and SD and mean difference to placebo is presented.
b) The p-value is the p-value for the difference between the NT 201/Botox and the placebo groups.
For Study 3099, an ANCOVA was performed (BOCF), for Study 509, p-values were derived from a t-test.

ANCOVA: analysis of covariance; BOCF: baseline observation carried forward; CI: confidence interval; SD: standard deviation; SE: standard error, U: unit.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 3、Table 30］、［Kaji 2010[9)]］

表 2.7.3-63　手関節屈曲（flexed wrist）、握りこぶし状変形（clenched fist）、及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）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［国内 3099 試験、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）］

	Study 3099		Study 509	
	NT 201 400 U	NT 201 250 U	Botox® 240 U	Botox® 150 U
Flexed wrist				
N	44	23	51	21
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	-1.39 ± 0.167	-1.32 ± 0.191	-1.05 ± 0.91	-0.88 ± 0.74
Difference [95% CI][a)]	-0.85 [-1.35; -0.35]	-0.92 [-1.49; -0.36]	-	-
p-value[b)]	p = 0.0011	p = 0.0022	p = 0.006	p = 0.409
Clenched fist				
N	44	23	51	21
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	-1.01 ± 0.136	-0.88 ± 0.144	-0.92 ± 0.82	-0.95 ± 0.76
Difference [95% CI][a)]	-0.53 [-0.94; -0.12]	-0.53 [-0.95; -0.10]	-	-
p-value[b)]	p = 0.0129	p = 0.0172	p = 0.003	p = 0.147
Thumb-in-palm				
N	23	10	44	14
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	-0.93 ± 0.176	-0.50 ± 0.176	-0.66 ± 0.54	-0.68 ± 0.64
Difference [95% CI][a)]	-0.37 [-0.92; 0.18]	-0.90 [-1.90; 0.09]	-	-
p-value[b)]	p = 0.1782	p = 0.0692	-	-

a) For Study 3099, LS Mean and SE and LS Mean difference to placebo are presented, while for Study 509 Mean and SD are presented.
b) The p-value is the p-value for the difference between the NT 201/Botox and the placebo groups.
For Study 3099, an ANCOVA was performed (BOCF), for Kaji et al., 2010, p-values were derived from a Wilcoxon test.

ANCOVA: analysis of covariance; BOCF: baseline observation carried forward; CI: confidence interval; SD: standard deviation; SE: standard error; U: unit.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 32］、［Kaji 2010[9)]］

3）DAS スコアでの比較

両試験での、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 週時までの変化量を表 2.7.3-64 に示す。

主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、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。

表 2.7.3-64　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［国内 3099 試験、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）］

	Study 3099		Study 509	
	NT 201 400 U	NT 201 250 U	Botox® 240 U	Botox® 150 U
N	44	23	50	21
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	-0.80 ± 0.121	-0.65 ± 0.173	- 0.82 ± 0.75	-0.67 ± 0.58
Difference [95% CI][a)]	-0.52 [-0.89; -0.15]	-0.42 [-0.95; 0.11]	-	-
p-value[b)]	p = 0.0067	p = 0.1134	p = 0.002	p = 0.001

a）For Study 3099, LS Mean and SE and LS Mean difference to placebo are presented, while for Study 509 Mean and SD are presented.
b）The p-value is the p-value for the difference between the NT 201/Botox and the placebo groups.
For Study 3099, an ANCOVA was performed (BOCF), for Study 509, p-values were derived from a Wilcoxon test.
ANCOVA: analysis of covariance; BOCF: baseline observation carried forward; CI: confidence interval; SD: standard deviation; SE: standard error; U: unit.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.7、Table 14.2.2.9］、［Kaji 2010[9)]］

4）CGI スコアでの比較

両試験での、CGI スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を表 2.7.3-65 に示す。

CGI スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、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。

表 2.7.3-65　医師及び被験者の評価による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 4 週時までの変化量［国内 3099 試験、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）］

	Study 3099		Study 509	
	NT 201 400 U	NT 201 250 U	Botox® 240 U	Botox® 150 U
Investigator				
N	44	23	51	21
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	2.80 ± 0.279	2.85 ± 0.586	1.80 ± 1.46	1.10 ± 1.04
Difference [95% CI][a)]	1.89 [1.05; 2.73]	1.79 [-0.21; 3.78]	-	-
p-value[b)]	p < 0.0001	p = 0.0777	p < 0.001	p = 0.102
Patient				
N	44	23	51	21
(LS) Mean ± SE (SD)[a)]	2.66 ± 0.269	1.99 ± 0.571	1.53 ± 1.79	1.48 ± 1.17
Difference [95% CI][a)]	1.53 [0.73; 2.34]	1.11 [-0.62; 2.84]	-	-
p-value[b)]	p = 0.0003	p = 0.1985	p = 0.043	p = 0.025

a）For Study 3099, LS Mean and SE and LS Mean difference to placebo are presented, while for Study 509 Mean and SD are presented.
b）The p-value is the p-value for the difference between the NT 201/Botox and the placebo groups.
For Study 3099, an ANCOVA was performed (BOCF), for Study 509, p-values were derived from a Wilcoxon test.
ANCOVA: analysis of covariance; BOCF: baseline observation carried forward; CGI: clinical global impression; CI: confidence interval; SD: standard deviation; SE: standard error; U: unit
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.3.2、Table 14.2.3.4、Table 14.2.4.2、Table 14.2.4.4］、［Kaji 2010[9)]］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　性別

上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）の主要評価項目及び海外 3053 試験の AS スコアのベースラインからの変化量を性別ごとに解析した結果、性別の違いによる明確な違いは認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.9］［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.17］［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.13-M］［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.2.1］［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.2.1.10］。

2.7.3.3.3.2　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

1）海外 0607 試験

海外 0607 試験では、FAS 192 名での痙縮の原因の内訳は、脳卒中が 169 名（88.0%）、脳卒中以外（脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他）の疾患が 23 名（12.0%）であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 8］。

痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の結果について、AS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-66 に、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、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、及び医師による治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response：GATR）の結果を表 2.7.3-67 に示す。

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 GATR の結果も同様の傾向がみられた。

表 2.7.3-66　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の AS スコアのベースラインからの変化量（FAS、OC）（海外 0607 試験）

	All subjects			Stroke			Non-Stroke		
	N	N miss	Mean ± SD	N	N miss	Mean ± SD	N	N miss	Mean ± SD
Flexed elbow									
Week 4	156	5	-0.7 ± 0.8	140	4	-0.7 ± 0.8	16	1	-1.0 ± 0.6
Week 12	156	5	-0.5 ± 0.8	140	4	-0.5 ± 0.8	16	1	-0.9 ± 0.9
FU	121	40	-0.4 ± 0.8	111	33	-0.4 ± 0.8	10	7	-0.9 ± 0.7
Flexed wrist									
Week 4	176	5	-1.0 ± 0.8	156	4	-1.0 ± 0.8	20	1	-0.8 ± 0.7
Week 12	176	5	-0.6 ± 0.8	156	4	-0.6 ± 0.8	20	1	-0.5 ± 0.7
FU	136	45	-0.5 ± 0.8	123	37	-0.5 ± 0.8	13	8	-0.5 ± 0.8
Clenched fist									
Week 4	159	5	-0.8 ± 0.9	144	4	-0.9 ± 0.9	15	1	-0.7 ± 1.1
Week 12	159	5	-0.5 ± 0.9	144	4	-0.5 ± 0.9	15	1	-0.7 ± 1.0
FU	122	42	-0.2 ± 0.9	112	36	-0.2 ± 0.8	10	6	-1.0 ± 0.9

Negative value for change from baseline means an improvement of condition of the subject.
FAS: Full analysis set; FU: Follow-up; N: number of subjects; N miss: number of subjects with missing observations; OC: observed cases; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 1　海外 0607 試験　Table 4.1、Table 4.2、Table 4.3］

表 2.7.3-67　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の、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、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、及び医師による治療反応の全般的評価（Global Assessment of Treatment Response：GATR）（FAS）（海外 0607 試験）

	All subjects	Stroke	Non-Stroke
Subjects with ≥1-point Reduction in DAS	n (%)	n (%)	n (%)
Week 4	108 (57.14)	91 (54.49)	17 (77.27)
Week 12	84 (44.44)	68 (40.72)	16 (72.73)
FU	73 (50.00)	62 (47.33)	11 (73.33)
Subjects with ≥1-point Reduction in Ashworth scale Score			
Flexed elbow			
Week 4	97 (62.18)	84 (60.00)	13 (81.25)
Week 12	77 (49.36)	67 (47.86)	10 (62.50)
FU	51 (42.15)	44 (39.64)	7 (70.00)
Flexed wrist			
Week 4	131 (74.43)	119 (76.28)	12 (60.00)
Week 12	89 (50.57)	79 (50.64)	10 (50.00)
FU	59 (43.38)	52 (42.28)	7 (53.85)
Clenched fist			
Week 4	105 (66.04)	97 (67.36)	8 (53.33)
Week 12	70 (44.03)	63 (43.75)	7 (46.67)
FU	37 (30.33)	31 (27.68)	6 (60.00)
Global Assessment of treatment response (Investigator) at Week 4			
Missing	3 (1.56)	2 (1.18)	1 (4.35)
-2 = Moderate worsening	3 (1.56)	3 (1.78)	0
-1 = Mild worsening	2 (1.04)	2 (1.18)	0
0 = No change	13 (6.77)	13 (7.69)	0
+1 = Mild improvement	62 (32.29)	53 (31.36)	9 (39.13)
+2 = Moderate improvement	79 (41.15)	70 (41.42)	9 (39.13)
+3 = Marked improvement	25 (13.02)	22 (13.02)	3 (13.04)
+4 = Very marked improvement	5 (2.60)	4 (2.37)	1 (4.35)
Total	192 (100.00)	169 (100.00)	23 (100.00)

DAS: disability assessment scale; FAS: full analysis set; FU: follow-up.
出典：[5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 1　海外 0607 試験　Table 2.1、Table 2.2、Table 2.3、Table 5.1.1、Table 5.1.2、Table 5.1.3、Table 5.2.1、Table 5.2.2、Table 5.2.3、Table 5.3.1、Table 5.3.2、Table 5.3.3、Table 6.1、Table 6.2、Table 6.3]

2）海外 3053 試験

海外 3053 試験では、SES（FAS と一致）155 名での痙縮の原因の内訳は、脳卒中が 132 名（85.2%）[87 名（56.1%）が虚血性脳卒中、45 名（29.0%）が脳出血]、脳卒中以外（外傷性脳損傷、脳腫瘍、脳性麻痺、及びその他の脳血管障害）が 23 名（14.8%）であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 11］。

痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の結果について、AS スコア、REPAS、及び DAS のベースラインからの変化量を表 2.7.3-68 に、AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合を表 2.7.3-69 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）を表 2.7.3-70 に示す。

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。

表 2.7.3-68　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の、ASスコア、REPASスコア、及びDASスコアのベースラインからの変化量（FAS、OC）（海外3053試験）

	All subjects		Stroke		Non-Stroke	
Ashworth scale score - Target Clinical Pattern [a)]	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Cycle 1 Control -Study baseline	154	-0.8 ± 0.9	131	-0.8 ± 0.9	23	-0.7 ± 0.8
Cycle 2 Control -Cycle 2 baseline	151	-0.7 ± 0.8	129	-0.8 ± 0.8	22	-0.6 ± 0.9
Cycle 3 Control -Cycle 3 baseline	140	-0.9 ± 0.9	123	-1.0 ± 0.9	17	-0.6 ± 0.8
REPAS [b)]	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Cycle 1 Control -Study baseline	155	-4.6 ± 3.9	132	-4.8 ± 3.7	23	-3.8 ± 4.5
Cycle 2 Control -Cycle 2 baseline	152	-5.8 ± 4.3	130	-5.8 ± 4.2	22	-5.8 ± 5.0
Cycle 3 Control -Cycle 3 baseline	140	-7.0 ± 4.9	123	-7.2 ± 4.8	17	-5.2 ± 4.9
DAS - Principal therapeutic target domain [c)]	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Single Int. effect (4 weeks)						
Cycle 1 Control -Study baseline	143	-0.6 ± 0.7	121	-0.6 ± 0.7	22	-0.5 ± 0.7
Cycle 2 Control -Cycle 2 baseline	143	-0.7 ± 0.7	123	-0.7 ± 0.7	20	-0.7 ± 0.7
Cycle 3 Control -Cycle 3 baseline	128	-0.7 ± 0.8	112	-0.7 ± 0.8	16	-0.9 ± 0.7
Single Int. Effect (Long term = 12-16 weeks)						
Cycle 2 baseline -Study baseline	151	-0.2 ± 0.6	129	-0.2 ± 0.6	22	-0.2 ± 0.6
Cycle 3 baseline -Cycle 2 baseline	139	-0.1 ± 0.6	122	-0.2 ± 0.6	17	0.1 ± 0.7
End of Cycle 3 -Cycle 3 baseline	127	-0.6 ± 0.7	111	-0.6 ± 0.8	16	-0.7 ± 0.7

a）N = number of subjects with selected target clinical pattern treated at corresponding cycle; missing control values imputed; number of subjects with control values imputed through available baseline value of same cycle: Cycle 1 Control -Study baseline　(0 for all subjects), Cycle 2 Control -Cycle 2 baseline　(3 for all subjects [1 for stroke and 2 for non-stroke], Cycle 3 Control -Cycle 3 baseline　(2 for all subjects [1 for stroke and 1 for non-stroke]); negative values indicate reduction in Ashworth scale (improvement of health status); positive values indicate acceleration in Ashworth scale (worsening of health status)

b）N = number of subjects treated at corresponding cycle; negative values indicate reduction in REPAS (improvement of health status); positive values indicate acceleration of REPAS (worsening of health status)

c）N = number of non-missing observations; negative values indicate reduction in DAS (improvement of health status); positive values indicate acceleration in DAS (worsening of health status)

In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.

DAS: disability Assessment scale, FAS: full analysis set; OC: observed cases; REPAS: resistance to passive movement scale; SD: standard deviation.

出典：［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 1　海外3053試験　Table 1.1.1、Table 1.1.2、Table 1.1.3、Table 3、Table 4.1、Table 4.2、Table 4.3］

表 2.7.3-69　痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の、AS スコアが各サイクルのベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合（FAS、OC）（海外 3053 試験）

	All subjects		Stroke		Non-Stroke	
Target Clinical Pattern	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Response in Cycle 1	154	95 (61.7)	131	82 (62.6)	23	13 (56.5)
Response in Cycle 2	148	90 (60.8)	128	81 (63.3)	20	9 (45.0)
Response in Cycle 3	138	92 (66.7)	122	83 (68.0)	16	9 (56.3)

N: number of subjects with selected target clinical pattern treated and with Ashworth scale observed for all three cycles
Response is defined as a ≥ 1 point reduction of the Ashworth scale score based on the change in Ashworth scale between injection cycle baseline visits and control visits
100% base = OC for ≥ 1 point reduction of the Ashworth scale score
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
FAS: full analysis set; OC: observed cases.
出典：［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 1　海外 3053 試験　Table 2.1.1.1、Table 2.1.2.1、Table 2.1.3.1］

表 2.7.3-70 痙縮の原因（脳卒中及び脳卒中以外）別の、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）（FAS）（海外 3053 試験）

	All subjects						Stroke						Non-Stroke					
			1	2	3	4			1	2	3	4			1	2	3	4
	N	Nmiss	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	Nmiss	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N	Nmiss	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Investigator																		
Cycle 1	15	3	7	79	63	3	132	2	6	62	60	2	23	1	1	17	3	1
	5		(4.5)	(51.0)	(40.6)	(1.9)			(4.5)	(47.0)	(45.5)	(1.5)			(4.3)	(73.9)	(13.0)	(4.3)
Cycle 2	15	11	21	89	28	3	130	7	16	78	27	2	22	4	5	11	1	1
	2		(13.8)	(58.6)	(18.4)	(2.0)			(12.3)	(60.0)	(20.8)	(1.5)			(22.7)	(50.0)	(4.5)	(4.5)
Cycle 3	14	3	38	87	11	1	123	2	30	80	10	1	17	1	8	7	1	-
	0		(27.1)	(62.1)	(7.9)	(0.7)			(24.4)	(65.0)	(8.1)	(0.8)			(47.1)	(41.2)	(5.9)	
Subject																		
Cycle 1	15	3	12	80	50	10	132	2	10	64	47	9	23	1	2	16	3	1
	5		(7.7)	(51.6)	(32.3)	(6.5)			(7.6)	(48.5)	(35.6)	(6.8)			(8.7)	(69.6)	(13.0)	(4.3)
Cycle 2	15	11	23	74	38	6 (3.9)	130	7	18	64	36	5	22	4	5	10	2	1
	2		(15.1)	(48.7)	(25.0)				(13.8)	(49.2)	(27.7)	(3.8)			(22.7)	(45.5)	(9.1)	(4.5)
Cycle 3	14	3	32	75	23	7	123	2	25	67	22	7	17	1	7	8	1	-
	0		(22.9)	(53.6)	(16.4)	(5.0)			(20.3)	(54.5)	(17.9)	(5.7)			(41.2)	(47.1)	(5.9)	
Caregiver																		
Cycle 1	15	68	5	48	31	3	132	58	4	37	30	3	23	10	1	11	1	-
	5		(3.2)	(31.0)	(20.0)	(1.9)			(3.0)	(28.0)	(22.7)	(2.3)			(4.3)	(47.8)	(4.3)	
Cycle 2	15	78	15	43	15	1	130	65	13	37	15	-	22	13	2	6	-	1
	2		(9.9)	(28.3)	(9.9)	(0.7)			(10.0)	(28.5)	(11.5)				(9.1)	(27.3)		(4.5)
Cycle 3	14	72	17	38	12	1	123	62	15	34	11	1	17	10	2	4	1	-
	0		(12.1)	(27.1)	(8.6)	(0.7)			(12.2)	(27.6)	(8.9)	(0.8)			(11.8)	(23.5)	(5.9)	

1 = very good, 2 = good, 3 = moderate, 4 = poor;
100% base = overall number of observations (missing + non-missing);
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
FAS: full analysis set; N: number of missing and non-missing observations; Nmiss: number missing observations.
出典：［5.3.5.3-1 Appendix to 2.7.3 Annex 1 海外 3053 試験 Table 5.1、Table 5.2、Table 5.3］

（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[23]。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[24]。

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[25)、26)]。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[27)、28)]、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[29]、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[25]。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[30]。

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[27)、31)、32)、33)、34)]。最大 840 U の NT 201 を用いた Intiso らの報告では、脳卒中以外を要因とした 22 名の痙縮患者（脳損傷 16 名、脳性麻痺 6 名）で治療され、痙縮の改善を認めた[31]。ボトックス®を用いた 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[33]。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[34]。

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[35)、36)、37)]。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[38]。

2.7.3.3.3.3　臨床パターン

上肢痙縮のみを対象とした試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）について、以下の評価項目を臨床パターンごとに解析した。

（1）MAS/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

いずれの試験でも、NT 201 400 U 群のレスポンダーの割合は、国内 3099 試験の握りこぶし状変形及び肘屈曲を除くすべての臨床パターンで、4 週時が最も高くその後は低くなった。プラセボ対照の 3 試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、及び海外 0410 試験）では、レスポンダーの割合は、SP3001 試験の 12 週時の掌中の母指屈曲を除くすべて臨床パターンで、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった（［表 2.7.3-24］、［表 2.7.3-26］、［表 2.7.3-27］、及び［表 2.7.3-28］）。

（2）MAS/AS スコアのベースラインからの変化量

いずれの試験でも、NT 201 400 U を投与された群では、ほとんどの評価時点及び臨床パターンで、MAS/AS スコア（平均値）はベースラインから低下（改善）した。また、MAS/AS スコアのベースラインからの低下（改善）の程度は、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］。プラセボ対照の 2 試験（国内 3099 試験及び海外 SP3001 試験：いずれも MP の結果）では、MAS/AS スコアのベースラインからの変化量は、ほとんどの評価時点及び臨床パターンで、プラセボと比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（$p \leq 0.0367$）［表 2.7.3-19］［表 2.7.3-20］。

2.7.3.3.3.4　肩への投与の有無

海外 3053 試験での、肩への投与の有無別の AS スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-71 に示す。

肩への投与有の被験者では、各サイクルの 4 週時の AS スコアの平均値及び中央値は、各サイクルのベースラインから低下（改善）した。肩への投与無の被験者では、各サイクルの 4 週時の AS スコアの平均値は、各サイクルのベースラインから低下（改善）したもののその変化量は小さく、中央値は変化がみられなかった。

肩への投与有の被験者では、AS スコアは、NT 201 の総投与量の増加に伴い、投与早期のサイクルと比較して後半のサイクルでより大きな低下（改善）がみられた。

表 2.7.3-71 肩への投与の有無別の AS スコア及びベースラインからの変化量（FAS、OC）（海外 3053 試験）

	Subjects with Shoulder Treated				Subjects with Shoulder NOT Treated			
Sum of Shoulder Ashworth Scale Score at Visit	N	Mean ± SD	Median	Min, Max	N	Mean ± SD	Median	Min, Max
Study Baseline	52	6.3 ± 1.9	7	1, 11	103	4.5 ± 2.5	5	0, 9
Cycle 1 Control	52	5.3 ± 2.2	6	0, 12	103	4.0 ± 2.3	4	0, 9
Cycle 2 Baseline	69	6.2 ± 2.3	6	0, 11	83	4.5 ± 2.4	5	0, 9
Cycle 2 Control	69	4.4 ± 2.3	5	0, 9	83	3.7 ± 2.6	4	0, 12
Cycle 3 Baseline	84	5.8 ± 2.2	6	0, 11	57	3.7 ± 2.4	3	0, 8
Cycle 3 Control	84	4.2 ± 2.3	4	0, 9	57	2.9 ± 2.2	3	0, 8
Change of Sum of Shoulder Ashworth Scale Score								
Cycle 1 Control -Study baseline	52	-1.1 ± 1.9	-1	-7, 7	103	-0.5 ± 1.3	0	-6, 4
Cycle 2 Control -Cycle 2 baseline	68	-1.7 ± 1.8	-1	-9, 1	81	-0.8 ± 1.6	0	-6, 6
Cycle 3 Control -Cycle 3 baseline	83	-1.7 ± 1.8	-2	-6, 3	55	-0.9 ± 1.4	0	-4, 2

N: number of subjects with values available.
“Control” indicates the visit at Week 4 of the respective cycle.
In injection cycles 1, 2, and 3, subjects received 400 U, 600 U, and 800 U of NT 201, respectively, by intramuscular injection into spastic muscles.
FAS: full analysis set; OC: observed cases; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 3　Table 1.1、Table 1.2、Table 1.3、Table 1.4］

2.7.3.3.3.5　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

各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから OLEX 期の各評価時点までの変化量を、投与間隔ごとに表 2.7.3-72 に示す。

NT 201 を 400 U 投与したときの手関節屈曲（flexed wrist）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 400U 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 となり、投与間隔「10 週間」の結果と同程度であった。

握りこぶし状変形（clenched fist）、肘屈曲（flexed elbow）、前腕回内（pronated forearm）、及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）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でも、NT 201 400 U を投与間隔ごと（10 週間、10 週超～12 週間、及び 12 週超～14 週間）、及び被験者全体（100 名）との比較で同様の傾向であった。

表 2.7.3-72 サイクルの期間ごとの、各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから OLEX 期の各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（国内 3099 試験）

	Flexed wrist		Clenched fist		Flexed elbow		Pronated forearm		Thumb-in-palm	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Changes from MP baseline (V2a/V2) to each OLEX visit										
Injection visit [V8] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	100	-0.54 (0.78)	100	-0.33 (0.62)	100	-0.29 (0.50)	100	-0.33 (0.68)	51	-0.16 (0.59)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.37 (0.55)	55	-0.25 (0.57)	55	-0.25 (0.46)	55	-0.35 (0.63)	26	-0.12 (0.62)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.61 (1.05)	9	-0.50 (0.61)	9	-0.33 (0.43)	9	-0.33 (0.75)	7	-0.21 (0.49)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-0.33 (0.52)	6	-0.25 (0.42)	6	-0.17 (0.41)	6	-0.08 (0.20)	3	0.17 (0.76)
Control visit [V9] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	99	-1.43 (0.78)	99	-1.18 (0.82)	99	-0.88 (0.70)	99	-1.02 (0.73)	51	-1.08 (0.73)
10 weeks (67-73 days)	55	-1.14 (0.61)	55	-0.99 (0.68)	55	-0.70 (0.57)	55	-0.89 (0.65)	26	-0.98 (0.62)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-1.78 (0.75)	9	-1.56 (0.85)	9	-0.67 (0.35)	9	-1.06 (0.68)	7	-1.07 (0.67)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-1.92 (0.86)	6	-1.67 (0.82)	6	-1.33 (0.61)	6	-1.00 (0.55)	3	-1.00 (1.00)
Injection visit [V10] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	91	-0.88 (0.69)	91	-0.59 (0.71)	91	-0.45 (0.53)	91	-0.56 (0.65)	42	-0.29 (0.66)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.75 (0.64)	55	-0.52 (0.73)	55	-0.43 (0.54)	55	-0.50 (0.67)	24	-0.29 (0.71)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.89 (0.86)	9	-0.83 (0.87)	9	-0.22 (0.62)	9	-0.44 (0.58)	5	-0.10 (0.89)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-1.00 (0.55)	6	-0.42 (0.49)	6	-0.42 (0.49)	6	-0.42 (0.38)	4	0.00 (0.00)
Control visit [V11] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	89	-1.49 (0.74)	89	-1.25 (0.78)	89	-0.89 (0.68)	89	-1.05 (0.75)	41	-0.93 (0.79)
10 weeks (67-73 days)	55	-1.29 (0.70)	55	-1.04 (0.73)	55	-0.75 (0.63)	55	-0.85 (0.70)	24	-0.85 (0.74)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-1.61 (1.08)	9	-1.61 (0.86)	9	-0.72 (0.36)	9	-1.28 (1.00)	5	-0.80 (0.76)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-2.08 (0.49)	6	-1.58 (0.49)	6	-1.50 (0.55)	6	-1.33 (0.41)	4	-0.88 (0.75)
Injection visit [V12] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	82	-1.01 (0.69)	82	-0.70 (0.83)	82	-0.51 (0.62)	82	-0.70 (0.76)	44	-0.36 (0.62)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.92 (0.73)	55	-0.63 (0.88)	55	-0.52 (0.60)	55	-0.66 (0.75)	27	-0.41 (0.64)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.83 (0.71)	9	-1.00 (0.97)	9	-0.39 (0.55)	9	-0.50 (0.66)	7	-0.21 (0.49)
>12-14 weeks (88-101 days)	4	-1.00 (0.00)	4	-0.50 (0.41)	4	-0.50 (0.71)	4	-1.00 (0.41)	2	-0.25 (0.35)
Control visit [V13] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	82	-1.50 (0.69)	82	-1.23 (0.77)	82	-0.83 (0.60)	82	-1.05 (0.71)	44	-0.85 (0.79)
10 weeks (67-73 days)	55	-1.35 (0.62)	55	-1.09 (0.78)	55	-0.79 (0.64)	55	-0.96 (0.70)	27	-0.87 (0.92)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-1.78 (0.91)	9	-1.50 (0.83)	9	-0.89 (0.55)	9	-1.11 (0.74)	7	-1.07 (0.67)
>12-14 weeks (88-101 days)	4	-2.00 (0.00)	4	-1.38 (0.48)	4	-1.25 (0.50)	4	-1.38 (0.48)	2	-0.75 (0.35)

表 2.7.3-72 サイクルの期間ごとの、各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから OLEX 期の各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（国内 3099 試験）（続き）

	Flexed wrist		Clenched fist		Flexed elbow		Pronated forearm		Thumb-in-palm	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
End-of-study visit [V14] - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	82	-1.22 (0.72)	82	-0.82 (0.77)	82	-0.65 (0.62)	82	-0.80 (0.80)	44	-0.59 (0.62)
10 weeks (67-73 days)	55	-1.07 (0.70)	55	-0.67 (0.69)	55	-0.60 (0.58)	55	-0.70 (0.79)	27	-0.57 (0.69)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-1.11 (0.70)	9	-0.94 (0.95)	9	-0.56 (0.85)	9	-0.56 (0.73)	7	-0.79 (0.70)
>12-14 weeks (88-101 days)	4	-1.75 (0.29)	4	-1.25 (0.50)	4	-1.00 (0.82)	4	-1.25 (0.29)	2	-0.75 (0.35)
End-of-study visit - Baseline injection visit [V2a/V2]										
Total	100	-1.33 (0.78)	100	-0.95 (0.86)	100	-0.77 (0.73)	100	-0.83 (0.80)	61	-0.75 (0.71)
10 weeks (67-73 days)	55	-1.07 (0.70)	55	-0.67 (0.69)	55	-0.60 (0.58)	55	-0.70 (0.79)	32	-0.59 (0.73)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-1.11 (0.70)	9	-0.94 (0.95)	9	-0.56 (0.85)	9	-0.56 (0.73)	7	-0.79 (0.70)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-1.75 (0.27)	6	-1.42 (0.49)	6	-1.17 (0.68)	6	-1.08 (0.38)	4	-1.00 (0.71)
Changes from each cycle baseline to cycle visits										
Control visit [V9] - Injection visit [V8]										
Total	99	-0.91 (0.76)	99	-0.86 (0.71)	99	-0.61 (0.64)	99	-0.69 (0.67)	51	-0.92 (0.76)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.76 (0.65)	55	-0.75 (0.65)	55	-0.45 (0.53)	55	-0.55 (0.63)	26	-0.87 (0.58)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-1.17 (0.61)	9	-1.06 (0.77)	9	-0.33 (0.43)	9	-0.72 (0.51)	7	-0.86 (0.85)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-1.58 (0.38)	6	-1.42 (0.66)	6	-1.17 (0.52)	6	-0.92 (0.66)	3	-1.17 (1.61)
Injection visit [V10] - Injection visit [V8]										
Total	91	-0.41 (0.72)	91	-0.29 (0.61)	91	-0.19 (0.51)	91	-0.19 (0.61)	42	-0.18 (0.54)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.38 (0.54)	55	-0.27 (0.56)	55	-0.18 (0.38)	55	-0.15 (0.52)	24	-0.21 (0.49)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.28 (1.39)	9	-0.33 (0.83)	9	0.11 (0.89)	9	-0.11 (0.86)	5	-0.10 (0.74)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-0.67 (0.41)	6	-0.17 (0.41)	6	-0.25 (0.76)	6	-0.33 (0.41)	4	0.13 (0.85)
Control visit [V11] - Injection visit [V10]										
Total	89	-0.63 (0.73)	89	-0.66 (0.67)	89	-0.44 (0.64)	89	-0.49 (0.67)	41	-0.66 (0.71)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.54 (0.70)	55	-0.52 (0.66)	55	-0.32 (0.65)	55	-0.35 (0.66)	24	-0.56 (0.76)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.72 (1.00)	9	-0.78 (0.62)	9	-0.50 (0.56)	9	-0.83 (0.97)	5	-0.70 (0.67)
>12-14 weeks (88-101 days)	6	-1.08 (0.74)	6	-1.17 (0.52)	6	-1.08 (0.49)	6	-0.92 (0.58)	4	-0.88 (0.75)
Injection visit [V12] - Injection visit [V10]										
Total	82	-0.16 (0.57)	82	-0.13 (0.67)	82	-0.08 (0.62)	82	-0.13 (0.54)	44	-0.11 (0.57)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.16 (0.62)	55	-0.11 (0.69)	55	-0.09 (0.63)	55	-0.16 (0.49)	27	-0.22 (0.56)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	0.06 (0.46)	9	-0.17 (0.71)	9	-0.17 (0.75)	9	-0.06 (0.39)	7	0.14 (0.63)
>12-14 weeks (88-101 days)	4	-0.25 (0.50)	4	-0.38 (0.48)	4	-0.13 (0.25)	4	-0.38 (0.48)	2	-0.25 (0.35)

表 2.7.3-72 サイクルの期間ごとの、各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから OLEX 期の各評価時点までの変化量（FAS）（OLEX 期）（国内 3099 試験）（続き）

	Flexed wrist		Clenched fist		Flexed elbow		Pronated forearm		Thumb-in-palm	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Control visit [V13] - Injection visit [V12]										
Total	82	-0.49 (0.67)	82	-0.53 (0.73)	82	-0.32 (0.50)	82	-0.35 (0.60)	44	-0.49 (0.69)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.43 (0.61)	55	-0.46 (0.76)	55	-0.27 (0.49)	55	-0.30 (0.59)	27	-0.46 (0.63)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.94 (0.81)	9	-0.50 (0.75)	9	-0.50 (0.43)	9	-0.61 (0.42)	7	-0.86 (0.69)
>12-14 weeks (88-101 days)	4	-1.00 (0.00)	4	-0.88 (0.48)	4	-0.75 (0.29)	4	-0.38 (0.48)	2	-0.50 (0.00)
End-of-study visit [V14] - Injection visit [V12]										
Total	82	-0.21 (0.64)	82	-0.12 (0.70)	82	-0.13 (0.57)	82	-0.10 (0.65)	44	-0.23 (0.59)
10 weeks (67-73 days)	55	-0.15 (0.64)	55	-0.05 (0.63)	55	-0.08 (0.52)	55	-0.04 (0.67)	27	-0.17 (0.54)
>10-12 weeks (74-87 days)	9	-0.28 (0.75)	9	0.06 (0.53)	9	-0.17 (0.75)	9	-0.06 (0.46)	7	-0.57 (0.35)
>12-14 weeks (88-101 days)	4	-0.75 (0.29)	4	-0.75 (0.29)	4	-0.50 (0.41)	4	-0.25 (0.29)	2	-0.50 (0.00)

FAS: full analysis set; MAS: modified ashworth scale, OLEX: open-label extension; SD: standard deviation; V: visit.
出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 14.2.1.20、5.3.5.3-1 Appendix to 2.7.3 Annex 6 Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.2.3］

（2）MAS 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

投与間隔ごとのレスポンダーの解析の結果、いずれの投与間隔でもすべての臨床パターン及び評価時点で MAS スコアの低下（改善）がみられた。投与間隔が「10 週間」であった被験者と比較して、「10 週超～12 週間」又は「12 週超～14 週間」であった被験者数が少なかった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.3.1、Table 1.3.2、Table 1.3.3］。

（3）DAS スコアのベースラインからの変化量

いずれの投与間隔でも、主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアは、すべての評価時点でベースラインから低下（改善）した。投与間隔が「10 週間」であった被験者と比較して、「10 週超～12 週間」又は「12 週超～14 週間」であった被験者数が少なかったため、解釈に注意を要するものの、DAS スコアは、ほとんどの評価時点で、他の投与間隔と比較して「12 週超～14 週間」の被験者で低かった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.5.1、Table 1.5.2、Table 1.5.3］。

（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

いずれの投与間隔でも、医師の評価による CGI スコアは、投与間隔「10 週間」の被験者における V14（治験終了時）－V12（OLEX サイクル 3 のベースライン）、投与間隔「10 週超～12 週間」の被験者における V12（OLEX サイクル 3 のベースライン）－V10（OLEX サイクル 2 のベースライン）、及び投与間隔「12 週超～14 週間」の被験者における V10（OLEX サイクル 2 のベースライン）－V8（OLEX サイクル 1 のベースライン）を除くすべての評価時点で、ベースラインから上昇（改善）した。投与間隔が「10 週間」であった被験者と比較して、「10 週超～12 週間」又は「12 週超～14 週間」であった被験者数が少なかったため、解釈に注意を要するものの、投与間隔ごとの医師の評価による CGI スコアを比較した結果、一貫した傾向はみられなかった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.7.1、Table 1.7.2、Table 1.7.3］。

2）被験者の評価

いずれの投与間隔でも、被験者の評価による CGI スコアは、投与間隔「10 週間」の被験者における V14（治験終了時）－V12（OLEX サイクル 3 のベースライン）を除くすべての評価時点で、ベースラインから上昇（改善）した。投与間隔が「10 週間」であった被験者と比較して、「10 週超～12 週間」又は「12 週超～14 週間」であった被験者数が少なかったため、解釈に注意を要するものの、被験者の評価による CGI スコアは、すべての評価時点で、他の投与間隔と比較して「12 週超～14 週間」の被験者で高かった［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Table 1.9.1、Table 1.9.2、Table 1.9.3］。

2.7.3.3.3.6　　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無

（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」及びその他の評価項目である「各臨床パターンにおける MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量」について、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に、それぞれ表 2.7.3-73 及び表 2.7.3-74 に示す。

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、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）［表 2.7.3-7］と大きな違いはみられなかった。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］。

表 2.7.3-73　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の、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（FAS）（MP）（国内 3099 試験）

	Pre-treated				Treatment-naïve			
	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U
BOCF								
n	31	18	20	10	13	4	3	1
Mean (SD)	-12.71 (9.88)	-6.03 (7.02)	-12.13 (7.80)	-4.25 (6.47)	-13.98 (9.48)	-3.94 (6.04)	-5.58 (5.03)	0:00 (-)
OC								
n	31	18	20	10	13	4	2	1
Mean (SD)	-12.71 (9.88)	-6.03 (7.02)	-12.13 (7.80)	-4.25 (6.47)	-13.98 (9.48)	-3.94 (6.04)	-3.50 (4.95)	0:00 (-)

AUC: area under the curve; BOCF: baseline observation carried forward; BTX: botulinum toxin; FAS: full analysis set; MAS: modified ashworth scale; MP: main period; n: number of non-missing observations; OC: observed cases; SD: standard deviation; U: unit.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.9］

表 2.7.3-74　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の、各臨床パターンにおける MAS スコアのベースライン及びベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、OC）（MP）（国内 3099 試験）

	Pre-treated				Treatment-naïve			
Dose group	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U	NT 201 400 U	Placebo 400 U	NT 201 250 U	Placebo 250 U
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Flexed wrist								
Baseline	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	3.00 (-)
1 week (V3)	-1.10 (0.66)	-0.53 (0.63)	-1.00 (0.76)	-0.40 (0.52)	-1.08 (0.86)	-0.25 (0.50)	-0.67 (1.15)	-0.00 (-)
4 weeks (V4)	-1.32 (1.00)	-0.56 (0.84)	-1.20 (0.83)	-0.30 (0.48)	-1.42 (1.02)	-0.38 (0.75)	-0.50 (0.87)	-0.00 (-)
6 weeks (V5)	-1.21 (1.03)	-0.64 (0.85)	-1.10 (0.75)	-0.40 (0.66)	-1.38 (0.94)	-0.25 (0.50)	-0.50 (0.71)	-0.00 (-)
8 weeks (V6)	-1.08 (0.96)	-0.53 (0.65)	-1.08 (0.73)	-0.40 (0.66)	-1.27 (0.81)	-0.50 (0.58)	-0.50 (0.71)	-0.00 (-)
12 weeks (V7)	-0.77 (1.05)	-0.36 (0.54)	-0.85 (0.67)	-0.35 (0.58)	-0.85 (0.77)	-0.25 (0.50)	-0.67 (0.58)	-0.00 (-)
Clenched fist								
Baseline	2.74 (0.44)	2.67 (0.49)	2.60 (0.50)	2.70 (0.48)	2.92 (0.28)	2.50 (0.58)	2.67 (0.58)	2.00 (-)
1 week (V3)	-0.81 (0.65)	-0.50 (0.59)	-0.65 (0.52)	-0.35 (0.47)	-0.88 (0.46)	-0.38 (0.48)	-0.67 (1.15)	-0.00 (-)
4 weeks (V4)	-1.00 (0.88)	-0.42 (0.79)	-0.75 (0.60)	-0.30 (0.54)	-1.00 (0.65)	-0.38 (0.48)	-0.50 (0.87)	-0.00 (-)
6 weeks (V5)	-1.05 (0.89)	-0.50 (0.77)	-0.73 (0.68)	-0.20 (0.82)	-1.08 (0.61)	-0.38 (0.48)	-0.00 (0.00)	-0.00 (-)
8 weeks (V6)	-0.82 (0.86)	-0.36 (0.78)	-0.73 (0.68)	-0.20 (0.82)	-0.92 (0.53)	-0.50 (0.41)	-0.00 (0.00)	-0.00 (-)
12 weeks (V7)	-0.38 (0.70)	-0.15 (0.52)	-0.45 (0.51)	-0.40 (0.81)	-0.58 (0.70)	-0.38 (0.48)	-0.33 (0.58)	-0.50 (-)
Flexed elbow								
Baseline	2.61 (0.50)	2 39 (0.50)	2.40 (0.66)	2.60 (0.52)	2.35 (0.69)	2.25 (0.50)	2.33 (0.58)	2.00 (-)
1 week (V3)	-0.77 (0.62)	-0.25 (0.43)	-0.50 (0.51)	-0.45 (0.55)	-0.73 (0.70)	-0.00 (0.00)	-0.17 (0.29)	-0.00 (-)
4 weeks (V4)	-0.85 (0.71)	-0.33 (0.64)	-0.60 (0.55)	-0.30 (0.42)	-0.81 (0.69)	-0.13 (0.25)	-0.33 (0.29)	-0.00 (-)
6 weeks (V5)	-0.81 (0.60)	-0.36 (0.64)	-0.70 (0.55)	-0.30 (0.48)	-0.77 (0.70)	-0.13 (0.25)	-1.00 (0.00)	-0.00 (-)
8 weeks (V6)	-0.68 (0.60)	-0.36 (0.56)	-0.68 (0.57)	-0.30 (0.48)	-0.81 (0.72)	-0.25 (0.50)	-1.00 (0.00)	-0.00 (-)
12 weeks (V7)	-0.42 (0.54)	-0.15 (0.46)	-0.43 (0.52)	-0.20 (0.42)	-0.50 (0.54)	-0.13 (0.25)	-0.50 (0.50)	-0.00 (-)
Pronated forearm								
Baseline	2.35 (0.65)	2 53 (0.55)	2.48 (0.64)	2.40 (0.70)	2.42 (0.70)	2.50 (0.58)	2.17 (0.76)	3.00 (-)
1 week (V3)	-0.60 (0.65)	-0.33 (0.45)	-0.58 (0.63)	-0.40 (0.46)	-0.81 (0.90)	-0.50 (0.71)	-0.17 (0.29)	-0.00 (-)
4 weeks (V4)	-0.65 (0.66)	-0.39 (0.61)	-0.68 (0.57)	-0.30 (0.48)	-1.00 (0.89)	-0.38 (0.48)	-0.67 (0.29)	-0.00 (-)
6 weeks (V5)	-0.66 (0.70)	-0.50 (0.69)	-0.73 (0.62)	-0.15 (0.58)	-1.08 (0.91)	-0.25 (0.50)	-1.00 (0.71)	-0.00 (-)
8 weeks (V6)	-0.56 (0.68)	-0.33 (0.49)	-0.85 (0.69)	-0.10 (0.57)	-1.08 (0.84)	-0.50 (0.71)	-0.75 (0.35)	-0.00 (-)
12 weeks (V7)	-0.18 (0.59)	-0.38 (0.57)	-0.65 (0.63)	-0.00 (0.67)	-0.85 (0.94)	-0.25 (0.50)	-0.50 (0.50)	-0.00 (-)
Thumb-in-palm								
Baseline	2.33 (0.49)	2.67 (0.52)	2.11 (0.33)	3.00 (0.00)	2.60 (0.55)	2.00 (0.00)	2.00 (-)	- (-)
1 week (V3)	-0.64 (0.72)	-0.58 (0.80)	-0.56 (0.39)	-0.38 (0.75)	-0.90 (0.22)	-0.13 (0.25)	-0.00 (-)	- (-)
4 weeks (V4)	-0.92 (0.67)	-0.67 (0.82)	-0.67 (0.43)	-0.38 (0.75)	-0.90 (0.74)	-0.38 (0.25)	-1.00 (-)	- (-)
6 weeks (V5)	-0.78 (0.65)	-0.25 (0.42)	-0.61 (0.49)	-0.63 (0.75)	-1.40 (0.55)	-0.25 (0.50)	-1.00 (-)	- (-)
8 weeks (V6)	-0.69 (0.69)	-0.08 (0.66)	-0.50 (0.50)	-0.38 (0.75)	-0.90 (0.55)	-0.38 (0.48)	-0.50 (-)	- (-)
12 weeks (V7)	-0.29 (0.77)	0.08 (0.49)	-0.44 (0.39)	-0.63 (0.75)	-0.80 (0.45)	-0.13 (0.25)	-0.50 (-)	- (-)

BTX: botulinum toxin; FAS: full analysis set; MAS: modified ashworth scale; MP: main period; OC: observed cases; SD: standard deviation; U: units, V: visit.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.7］

（2）海外 SP3001 試験

ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない患者（スクリーニング検査前 12 ヵ月以上ボツリヌス毒素製剤をいずれの部位にも使用していない場合を「治療歴がない」と定義）を対象としたため、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の解析は実施しなかった。

（3）海外 0410 試験

主要評価項目である「手関節屈曲（flexed wrist）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」を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.3-75 に示す。

NT 201 群での手関節屈曲における 4 週時のレスポンダーの割合は、ボツリヌス毒素製剤による上肢痙縮への治療歴のある被験者（21 名）及び治療歴のない被験者（52 名）で、それぞれ 66.7%（14/21 名）及び 69.2%（36/50 名）であり、いずれも同程度であった。また、いずれの部分集団でも被験者全体での結果［68.5%（50/73 名）］［表 2.7.3-9］と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3-75　ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の、手関節屈曲（flexed wrist）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（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

	Pre-treated		Treatment-naïve	
	NT 201 N (%)	Placebo N (%)	NT 201 N (%)	Placebo N (%)
Flexed wrist 4 weeks	14 (66.7)	3 (20.0)	36 (69.2)	25 (42.4)

AS: ashworth scale; ITT: intent-to-treat; MP: main period; N: number of subjects.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.2.1］

2.7.3.3.3.7　　下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3002 試験）における有効性の評価

海外 SP3002 試験は、脳卒中後の下肢痙縮患者を対象として海外で実施した、NT 201 の有効性及び安全性を検討する、OLEX 期を設けた前向き、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、多施設共同試験である。

治験スケジュールは、スクリーニング期、二重盲検下の 1 回の投与及び 12 週間の観察期からなる MP、非盲検下での 1 回の投与及び観察期間からなるサイクルを 3 回繰り返す OLEX 期（観察期間は 12 週間で固定）で構成し、治験期間は、スクリーニング期 1 週間、MP 12 週間、及び OLEX 期 36 週間（合計 49 週間）であった。

NT 201 の投与量は、MP 及び OLEX 期共に 400 U とし、足底屈筋（plantar flexor）［腓腹筋（gastrocnemius）、ヒラメ筋（soleus）、後脛骨筋（tibialis posterior）、又は長趾屈筋（flexor digitorum longus）］に投与した。

主要評価項目は、足底屈筋（plantar flexors）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 12 週時の有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）とした。

足底屈筋における、AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を表 2.7.3-76 に、医師による 12 週時の有効性の全般的評価の結果を表 2.7.3-77 に示す。

足底屈筋（plantar flexors）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（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は NT 201 群、プラセボ群共に−0.4 ± 0.06 であり、NT 201 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（p = 0.777）。医師による 12 週時の有効性の全般的評価におけるカテゴリごとの被験者の割合は、NT 201 群では、「very good（非常に良い）」、「good（良い）」、「moderate（中等度）」、及び「poor（悪い）」でそれぞれ、3.5%、28.5%、22.2%、及び 45.8%、プラセボ群では 4.8%、22.8%、26.9%、及び 45.5%であり、NT 201 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（p = 0.804）。感度分析の結果も、主解析の結果と同様であった。

表 2.7.3-76　足底屈筋（plantar flexors）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（海外 SP3002 試験、FAS、OC 及び MMRM）

		NT 201	Placebo
		(N=144)	(N=145)
Baseline	Mean ± SD	2.8 ± 0.7	2.8 ± 0.7
Week 4 (V3)	Mean ± SD	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.8
Change	Mean ± SD	–0.4 ± 0.7	–0.4 ± 0.7
	LS mean change ± SE (by MMRM)	–0.4 ± 0.06	–0.4 ± 0.06
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.0 ± 0.08	(95% CI = [–0.1; +0.2]) p = 0.777

LS means and p from MMRM with treatment, pooled investigation site, gender and Botulinum toxin pre-treatment as fixed factors, visit*treatment as interaction term and visit as repeated factor, and baseline AS score, age and BMI as covariate. A negative LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201.
BMI: body mass index; FAS: full analysis set; LS: least-squares; MMRM: mixed-model repeated measures; OC: observed cases; SD: standard deviation; SE: standard error.

表 2.7.3-77　医師による 12 週時の有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）（海外 SP3002 試験、FAS、欠測値を変化なしとして補完）

Rating	NT 201 (N = 144) n (%)	Placebo (N = 145) n (%)	
Very good	5 (3.5%)	7 (4.8%)	p = 0.804
Good	41 (28.5%)	33 (22.8%)	
Moderate	32 (22.2%)	39 (26.9%)	
Poor	66 (45.8%)	66 (45.5%)	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
FAS: full analysis set.

海外 SP3002 試験では、プラセボに対する NT 201 の優越性は認められなかった。いずれの投与群でも症状の改善はみられたものの、NT 201 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。

主要評価項目でプラセボに対する NT 201 の優越性が認められなかった主な原因を、一部で良好な結果が得られた Dysport®の試験 [34] 及びボトックス®の海外試験 [39]、良好な結果が得られたボトックス®の国内試験 [8]、並びに良好な結果が得られなかったボトックス®の海外試験 [40] とで比較し、考察した。

（1）AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（海外 SP3002 試験主要評価項目）

海外 SP3002 試験では主要評価項目を AS で評価しており、良好な結果が得られなかったボトックス®の試験でも主要評価項目を AS で評価していた [40]。最近の他のボツリヌス毒素製剤で良好な結果が得られた試験では、病態の変化をより感受性高く検出できる MAS が使用されており、痙縮の評価法が結果に影響した可能性が考えられた [34]、[39]、[8]。また、海外 SP3002 試験では 4 週時までの変化量を評価したが、良好な結果が得られたボトックス®の国内試験 [8] では 12 週時までの MAS スコアの変化量の AUC を評価しており、薬剤の最大効果を検出できていなかった可能性がある。

海外 SP3002 試験では AS スコア 2 以上の痙縮を有し、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある場合は 16 週以上の間隔を空けた被験者を対象とした。また、良好な結果が得られ

なかったボトックス®の海外試験[40]では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のないASスコア2以上の痙縮を有する被験者を対象としており、主要評価項目ではNT 201はプラセボに対して統計学的有意差を示さなかったが、ASスコア3以上の痙縮を有する被験者で部分集団解析したところ、NT 201はプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した。良好な結果が得られた国内外のボトックス®の試験では、MASスコア3以上の痙縮を有する被験者[39)、8)]、又はボツリヌス毒素製剤による治療歴のないMASスコア2以上の痙縮を有する被験者[34]に限定していた。したがって、ASスコア3以上の痙縮を有し、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者では、NT 201はプラセボに対して優越性を示した可能性がある。

以上より、今回の上肢痙縮適応の申請では、評価資料である国内3099試験は、MASスコア3以上の被験者を対象とし、主要評価項目を12週時までのMASスコアのAUCとしたことから、プラセボに対する優越性が示されたと考える。

（2）医師による12週時の有効性の全般的評価（global assessment of efficacy）（海外SP3002試験主要評価項目）

一般に、痙縮は複数の筋肉に発症することが多いため、例えば、足関節屈筋のみをボツリヌス毒素製剤で治療し、その他の筋肉へボツリヌス毒素製剤を投与しない場合、治療効果が得られにくいことが知られている。良好な結果が得られたDysport®[39]又はボトックス®[34]の試験では、膝又は大腿筋へ投与していたのに対して、海外SP3002試験では、膝及び大腿筋へは投与しなかった。したがって、足関節屈筋のみを投与対象としていた海外SP3002試験は、全般的評価及び歩行など、治療対象としなかった筋肉群が歩行時の安定性に寄与するため、医師による有効性の全般的評価の改善のためには、足関節屈筋のみの投与では十分ではなかったと考えられる。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　効能効果に関する臨床情報の解析

効能・効果（案）：
上肢痙縮

2018年2月1日現在、NT 201は「上肢痙縮」の適応で、欧州及び米国を含む64ヵ国で承認されている。NT 201の上肢痙縮に対する効能・効果は、欧州では、2009年11月10日に「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「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。

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、海外で過去実施された上肢痙縮を有する患者を対象とし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。

痙縮は原因疾患に関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］［2.7.4.5.1.6 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。

2.7.3.4.2　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*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、10 週未満の再投与は避けること。

*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、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［2.7.3.5.1 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［2.7.3.5.2 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。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（肩への投与実績があり、肩への平均投与量は 800 U 投与時で 118.4 U）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。

国内 3099 試験の 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[41)]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、米国の団体 Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders（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[42)]。

以上より、海外で推奨されている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

1）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］［2.7.3.3.5 項］、有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった［表 2.7.4-155］。

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（flexed wrist）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「10 週間」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みられず、投与間隔 10 週以上での再投与は問題ないと考える。

2）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の新たな懸念は生じなかった [43)]。

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を表 2.7.3-78 に示す。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の新たな懸念は生じなかった [44)]。

表 2.7.3-78　OLEX 期で NT 201 を 2 回以上投与した被験者における、投与間隔（中央値）ごとの有害事象の発現割合（海外 0433 試験、post hoc analysis）

Median injection interval	Number of subjects in interval group[a] n (%)	Number of subjects with ≥1 AE[b] n (%)
6 to ≤10 weeks	22 (23.7)	18/22 (81.8) [c]
>10 to ≤12 weeks	30 (32.3)	24/30 (80.0) [c]
>12 to ≤14 weeks	23 (24.7)	22/23 (95.7) [c]
>14 to 20 weeks	18 (19.4)	12/18 (66.7) [c]
All intervals	93 (100)	76/93 (81.7) [c]

Subjects were actively asked at each visit if they experienced drooping of the eyelid, problems with vision, dry eyes, dry mouth, swallowing difficulties, speech problems, shortness of breath, respiratory infection, local weakness, facial weakness, general body weakness, or stomach or bowel disturbances
AE: adverse event, OLEX: open-label extension
a）Ninety-three subjects received ≥2 injections and ≤5 injections in the OLEX and were included in this analysis
b）Seventy-six of these 93 subjects experienced ≥1 AE during the OLEX
c）A Chi square test did not show significant differences in the overall occurrence of AEs between the different injection interval groups (p = 0.1229)
出典：［Truong, 2013[44]］

（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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　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）単回投与

1）国内 3099 試験

NT 201 400 U 群での、手関節屈曲における MP の各評価時点の MAS 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、1、4、6、8 週時、及び MP 終了時（12 週時）でそれぞれ、79.5%（35/44 名）、81.8%（36/44 名）、75.0%（33/44 名）、75.0%（33/44 名）、及び 50.0%（22/44 名）［表 2.7.3-24］であり、MP を通じて半数以上の被験者で効果の持続が認められた。

2）海外 0410 試験

海外 0410 試験では、手関節屈曲（flexed wrist）における 20 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、NT 201 群で 39.7%、プラセボ群で 19.2%であり、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 = 0.007）。その他の臨床パターンにおける 20 週時のレスポンダーの割合は、NT 201 群では 28.6%～42.3%であり、NT 201 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ものの、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった［表 2.7.3-27］。

海外 0410 試験での効果発現までの期間を表 2.7.3-79 に、効果減弱までの期間を表 2.7.3-80 に、効果持続期間を表 2.7.3-81 に示す。

海外 0410 試験では、効果持続期間の中央値は 87 日と、12 週よりわずかに長かった［2.7.3.2.2.2 項］。

表 2.7.3-79　効果発現までの期間（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Onset of Treatment Effect	Treatments NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Yes N (%) [a)]	63	(86.3)	43	(57.3)	106	(71.6)
No N (%) [a)]	10	(13.7)	32	(42.7)	42	(28.4)
Total N (%) [a)]	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
Median time to onset of treatment effect (days)	4		20			
95% CI for median	3.0, 7.0		10.0, [b)]			
Lower and upper quartiles	3, 13		7, [b)]			
Treatment comparison p-value (Logrank test)	< 0.001					

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
b）denotes quantity not estimable.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 34］

表 2.7.3-80　効果減弱までの期間（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Waning of Treatment Effect	Treatments NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Yes N (%) [a)]	60	(82.2)	35	(46.7)	95	(64.2)
No N (%) [a)]	3	(4.1)	8	(10.7)	11	(7.4)
No onset of effect N (%) [a)]	10	(13.7)	32	(42.7)	42	(28.4)
Total N (%) [a)]	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
Median time to waning of treatment effect (weeks)	10		10			
95% CI for median (weeks)	9.0, 11.0		10.0, 11.0			
Lower and upper quartiles (weeks)	7, 13		8, 13			
Treatment comparison p-value (Logrank test)	0.733					
Post-hoc Sensitivity Analysis [b)]						
Median time to waning of treatment effect (weeks)	10		5			
95% CI for median (weeks)	8.0, 10.0		0.0, 10.0			
Lower and upper quartiles (weeks)	5, 11		0, 10			
Treatment comparison p-value (Logrank test)	0.062					

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
b）All patients with onset of effect reported ‘No’ had their time to waning of effect set to zero weeks.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 35］

表 2.7.3-81　効果持続期間（ITT）（MP）（海外 0410 試験）

Duration of treatment effect	Treatments NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Number who needed a new injection N (%) [a)]	69	(94.5)	71	(94.7)	140	(94.6)
Number who did not need a new injection N (%) [a)]	4	(5.5)	4	(5.3)	8	(5.4)
Total N (%) [a)]	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
Median duration of treatment effect (days)	87		84			
95% CI for median	86.0, 94.0		0.0, 84.0			
Lower and upper quartiles	84, 112		0, 87			
Treatment comparison p-value (Logrank test)	0.004					

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
出典：[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 36]

（2）反復投与

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）効果持続期間

海外 0410 試験の OLEX 期での効果持続期間を表 2.7.3-82 に示す。

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、NT 201 の反復投与により効果が平均して 16 週間持続した。

表 2.7.3-82　効果持続期間（Duration of treatment effect）（EFS）（OLEX 期）（海外 0410 試験）

Duration of treatment effect [a]	1st Injection Interval	2nd Injection Interval	3rd Injection Interval	4th Injection Interval	OLEX Period All Injection Intervals [b]
Number of patients injected	145	129	111	88	145
Number of patients who were not injected	0	16	34	57	0
Number of patients without treatment effect	4	4	2	0	1
Number of patients who did not receive a subsequent injection [c]	16	18	22	72	16
Median duration of treatment effect (days)	93	93	95	84	99
95% CI for median	91.0, 98.0	91.0, 100.0	91.0, 98.0	84.0, 86.0	95.7, 108.7
Lower quartile, upper quartile	85, 112	85, 128	85, 105	83, 86	91, 114
Mean	104	109	97	86	112
Minimum, maximum	0, 337	0, 233	0, 166	82, 97	0, 337

a）Duration of treatment effect was calculated as the period (in days) between two injection sessions. Patients, who did not have a treatment effect following an injection session, had the duration set to zero for the Injection Visit.

b）For OLEX Period All Injection Intervals, the analyses were performed based on the mean duration for each patient over all intervals.

c）Patients who did not receive a subsequent injection had the duration set to missing and were not included in the summary statistics.

Patient [redacted] and [redacted] (V18 only) were set to missing for the efficacy analysis.
出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 21］

2.7.3.5.2　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有効性の二次的な効果減弱が認められているものの、耐薬性や離脱症状は報告されていない[45)、46)、47)、48)]。最近の単一施設、観察、横断研究では、神経系疾患（痙縮を含む）患者を対象に A 型ボツリヌス毒素製剤の長期投与における中和抗体発現の割合を調査した[49)]。A 型ボツリヌス毒素製剤を投与された 596 名のうち 83 名（13.9%）で中和抗体が認められた。投与された製剤の内訳は、最も多かったのが Dysport®のみの投与（324 名）、次いでボトックス®（68 名）及び NT 201（Xeomin®）（46 名）の投与であり、158 名は複数の製剤が投与された（投与製剤を切り替えた）。投与された製剤別の中和抗体発現の割合は、Dysport®とボトックス®を投与された被験者では同程度であり（それぞれ 6%及び 7%）、複数の製剤が投与された被験者では高かった（33%）。Xeomin®のみを投与された被験者では、中和抗体は認められなかった。

NT 201 の中和抗体の抗体価の評価には、片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA）法を用いた［2.7.4.3.4 項］。HDA 法は感度が高く、通常 5%程度の偽陽性を呈する可能性があるとされている。蛍光免疫測定法（Fluorescence Immunoassay：FIA）で抗ボツリヌス毒素抗体が陽性だった場合のみ HDA 法を実施したため、HDA 法で測定した検体は中和抗体が陽性となる割合が比較

的高いと考えた。中和抗体が認められた被験者でも、いずれも NT 201 の効果が持続し、中和抗体による二次的な効果減弱は認められなかった。

上肢痙縮患者を対象とした試験（国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験及び海外 3053 試験）について、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無（過去に 1 回もボツリヌス毒素製剤を投与したことがない場合を「治療歴無」と定義）別に結果を示した。

国内 3099 試験の LITP では、組み入れられた被験者 11 名全例がボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者であり、いずれも FIA 検査の結果はすべて陰性であった。MP 及び OLEX 期では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者（20 名）はいずれも、FIA 検査の結果はすべて陰性であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者（80 名）のうち 3 名（NT 201 400 U 群：1 名、プラセボ 400 U 群：2 名）が、治験期間中に少なくとも 1 回、HDA 検査で陽性を示したものの、いずれも治験薬投与前の HDA 検査で陽性を示しており、治験薬投与後に新たに陽性となった被験者はいなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.18、Table 14.3.4.31、Table 14.3.4.35］［2.7.6.4.5.5.2 項］。HDA 検査で陽性を示した NT 201 400 U 群の 1 名は、治験薬投与後のいずれの抗体価の評価時点［MP 終了時（12 週時）及び OLEX 期終了時］でも HDA 検査で陽性を示したものの、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の変化量（平均値）は、4 週時、MP 終了時（12 週時）及び OLEX 期終了時で、それぞれ 1.00、0.00 及び 1.00 であり、有効性の減弱はみられなかった。

海外 SP3001 試験では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無を問わず、NT 201 投与中に新たに意味のある臨床症状を呈し、かつ、継続して HDA 検査で陽性を示した被験者は認められなかった。また、被験者の申し出（有効性の欠如との訴え）のため中止した 1 名（ボツリヌス毒素製剤の投与歴がない）では、治験中に HDA 検査が陰性から陽性へ変化したが、抗体価の測定指標である麻痺時間の変化量でみると大きな変化ではなかった。本治験では実薬対照群が設定されていなかったため、他ボツリヌス毒素製剤と比較して同程度に免疫原性が認められないと結論づけることはできないものの、本治験での NT 201 の投与量及び投与間隔では、免疫原性のリスクが低いことが示された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　13.1 項］。

海外 0410 試験では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無を問わず、NT 201 最大 500 U を最大 6 回（61 週間超）投与した後に中和抗体が発現した被験者はいなかった（［2.7.6.6.5.5.1 項］及び［2.7.6.7.3 項］）。

海外 0607 試験は、抗ボツリヌス毒素抗体検査を実施しなかった。

海外 3053 試験では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者 22 名では、治験期間中に中和抗体の発現はみられず、有効性の減弱もみられなかった。ボツリヌス毒素製剤（すべての血清型）による治療歴のある被験者 133 名のうち、スクリーニング時に HDA 検査が陰性であった 6 名（4.5%）で、治験期間中に少なくとも 1 回、HDA 検査結果が陽性となり、麻痺時間が 60～73 分とわずかに延長がみられたものの、有効性の減弱はみられなかった。これらの被験者の割合（4.5%）は、報告されている HDA 検査での偽陽性の割合と同程度であった[50]。全体として、海外 3053 試験で設定した投与間隔で高用量の NT 201 を投与したときの免疫原性のリスクは低いという仮定と一致した結果であった（［2.7.6.9.3 項］及び［5.3.5.2-1　海外 3053 試験］）。

上記の結果より、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。

2.7.3.6　付録

［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 1　Posthoc Efficacy Analyses by Etiology (Stroke vs. Non-Stroke) dated [redacted]］

［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 2　Posthoc analysis on muscle groups - Studies in Upper Limb Spasticity dated [redacted]］

［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 3　Posthoc Analyses by Shoulder Treatment dated [redacted]］

［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 4　Posthoc Efficacy Analyses: response rates dated [redacted]］

［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 5　Posthoc Efficacy Analyses: summary Statistics of Disability Assessment Scale, dated [redacted]］

［5.3.5.3-1　Appendix to 2.7.3 Annex 6　Posthoc Efficacy Analyses: Efficacy by injection cycle length dated [redacted]］

参考文献

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

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

3）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.

4）Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies JM, Gordon MF, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(10):1349-54.

5）Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. Clin Rehabil. 1999;13(5):373-83.

6）Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1996;46(5):1306-10.

7）Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz 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.

8）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.

9）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.

10）Simpson DM, Gracies JM, Graham K, Hallett M, Miyasaki J, Naumann M, et al. Assessment: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Spasticity (an evidence-based review). Neurology. 2009;73:737-8.

11）Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(2):217-221.

12）Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):193-9.

13）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.

14）Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, Croft JB, Greenlund KJ, Mensah GA, et al. Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the United States. Stroke

2006;37(10):2567-72.

15）Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. Int Disabil Stud 1988;10(2):61-3.

16）Platz T, Vuadens P, Eickhof C, Arnold P, Van Kaick S, Heise K. REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. Disabil Rehabil. 2008;30(1):44-53.

17）Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. Phys Ther. 1986;66(10):1530-9.

18）Mehrholz J, Wagner K, Rutte K, Meissner D, Pohl M. Predictive validity and responsiveness of the functional ambulation category in hemiparetic patients after stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88(10):1314-9.

19）Rousseaux M, Compere S, Launay MJ, Kozlowski O. Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles. J Neurol Sci. 2005;232(1-2):51-7.

20）Turner-Stokes L, Williams H. Goal attainment scaling: a direct comparison of alternative rating methods. Clin Rehabil. 2010;24(1):66-73.

21）Poulain B, Popoff MR, Molgo J. How do the Botulinum Neurotoxins block neurotransmitter release: from botulism to the molecular mechanism of action. The Botulinum J. 2008;1(1):14-87.

22）Minor V. Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung. Deutsch Z Nervenhlk 1928;101:302-8.

23）Lance JW. Symposium Synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. Spasticity, disordered motor control. Miami: Symposia Specialists; 1980. p. 485-94.

24）Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. Muscle Nerve. 2005;31(5):552-71.

25）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.

26）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.

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

28）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.

29）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.

30）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.

31）Intiso D, Simone V, Rienzo FD, Iarossi A, Pazienza L, Santamato A, et al. High doses of a new botulinum toxin type A (NT-201) in adult patients with severe spasticity following brain injury and cerebral palsy. Nero Rehabilitation. 2014;34:515-522.

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

33）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.

34）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.

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

36）Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. British Society of Rehabilitation Medicine. 2009:1-72.

37）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;17 Suppl 2:74-93.

38）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.

39）Wein T, Esquenazi A, Jost WH, Ward AB, Pan G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Poststroke Distal Lower Limb Spasticity: A Randomized Trial. PM R. 2018;10(7):693-703.

40）Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ; Multicentre Study Group. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. Clin Rehabil. 2012;26(9):787-97.

41）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.

42）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.

43）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 (Vienna). 2013;120(12):1699-707.

44）Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, LeWitt PA, Marx M, Hanschmann A, et al. Sustained

efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm (Vienna). 2013;120(9):1345-53.

45）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.

46）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.

47）Dressler D, Bigalke H. Antibody-induced failure of botulinum toxin type B therapy in de novo patients. Eur Neurol. 2004;52(3):132-5.

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

49）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.

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