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
2.7.4　臨床的安全性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 11
2.7.4.1.1.3　市販後の概況 19
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.2.1　単回投与 19
2.7.4.1.2.2　反復投与 21
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 25
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 25
2.7.4.1.3.2　既往歴、合併症 40
2.7.4.1.3.3　前治療薬、併用薬 41
2.7.4.2　有害事象 43
2.7.4.2.1　有害事象の解析 43
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 49
2.7.4.2.1.2　死亡 86
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 90
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 124
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 137
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 137
2.7.4.3　臨床検査値の評価 137
2.7.4.3.1　血液学的検査 137
2.7.4.3.1.1　単回投与 137
2.7.4.3.1.2　反復投与 140
2.7.4.3.2　血液生化学的検査 146
2.7.4.3.2.1　単回投与 146
2.7.4.3.2.2　反復投与 152
2.7.4.3.3　血液凝固検査 167
2.7.4.3.3.1　単回投与 167
2.7.4.3.3.2　反復投与 168
2.7.4.3.4　抗ボツリヌス毒素抗体 169
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 176
2.7.4.4.1　バイタルサイン 176
2.7.4.4.1.1　単回投与 177
2.7.4.4.1.2　反復投与 178

2.7.4.4.2　その他の安全性評価項目 181
2.7.4.4.2.1　体重 181
2.7.4.4.2.2　妊娠 182
2.7.4.4.2.3　医師による忍容性の全般的評価（国内 3099 試験） 182
2.7.4.4.2.4　Medical Research Council スケールスコア 182
2.7.4.4.2.5　肺機能［1 秒率（FEV_1%）、最大吸気圧（MIP）］ 183
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 184
2.7.4.5.1　内因性要因 184
2.7.4.5.1.1　性別 184
2.7.4.5.1.2　年齢 200
2.7.4.5.1.3　人種 225
2.7.4.5.1.4　治験開始前のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無 252
2.7.4.5.1.5　ベースライン時の痙縮の重症度別 259
2.7.4.5.1.6　上肢痙縮の原因疾患別（脳卒中及び脳卒中以外） 284
2.7.4.5.1.7　肩筋肉への投与の有無別 287
2.7.4.5.1.8　抗ボツリヌス毒素抗体が発現した被験者での有害事象の発現状況 288
2.7.4.5.1.9　投与間隔別 291
2.7.4.5.2　外因性要因 293
2.7.4.5.3　薬物相互作用 293
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 298
2.7.4.5.5　過量投与 298
2.7.4.5.6　薬物乱用 299
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 299
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 299
2.7.4.6　市販後データ 300
2.7.4.7　付録 312
2.7.4.7.1　5.3.5.3-2 に添付した Appendix to 2.7.4 312
2.7.4.7.2　付録表 313

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
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
ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System of the World Health Organization	世界保健機関の解剖治療化学分類法
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性たん白
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
EDC	Electronic Data Capture	電子的に臨床データを収集すること、又はそのシステムを指す
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV_1	Forced Expiratory Volume in 1 Second	1 秒量（努力肺活量測定の最初の 1 秒間の努力呼気量）
FIA	Fluorescence Immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定（法）
HDA	Hemidiaphragm Assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
HDL	High-Density Lipoprotein	高比重リポたん白質
ICDB	Integrated Clinical Database	統合データベース（本承認申請における臨床試験の安全性データを統合したデータベース）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LD_{50}	Lethal Dose, 50%	50%致死量
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポたん白質
LITP	Lead-in Tolerability Period	忍容性導入期
MAS	Modified Ashworth Scale	修正 Ashworth scale（AS に「1.5」のスコアを加えて 6 段階に改訂し、病態の変化をより感受性高く検出できるようにした評価尺度）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIP	Maximal Inspiratory Pressure	最大吸気圧
MP	Main Period	二重盲検主要評価期
MRC	Medical Research Council	筋力を 6 段階で評価する尺度
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像診断
OLEX 期	Open-Label Extension 期	非盲検継続期
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告

略号	略さない表現	定義又は説明
REPAS	Resistance to Passive Movement Scale	中枢性の運動麻痺を有する患者の四肢すべての他動運動への抵抗感を評価する尺度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式

2.7.4　　臨床的安全性

2.7.4.1　　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　　安全性評価に用いた臨床試験の概観

NT 201 の安全性評価には、5 試験（国内 1 試験、海外 4 試験）のデータを用いた。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に本邦で実施した MRZ60201_3099_1 試験（以下、国内 3099 試験）を評価資料とし、海外で実施した 4 試験を参考資料とした［脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした MRZ 60201/SP/3001 試験（以下、海外 SP3001 試験）及び MRZ 60201-0410 試験（以下、海外 0410 試験）、上肢痙縮患者を対象とした MRZ 60201-0607/1 試験（以下、海外 0607 試験）、並びに上肢及び下肢痙縮患者を対象とした MRZ60201_3053_1 試験（以下、海外 3053 試験）］。

試験の概略を表 2.7.4-1（評価資料）及び表 2.7.4-2（参考資料）に示す。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験（評価資料）

試験番号 対象疾患 試験の相 報告書番号	試験デザイン	被験者数 （安全性解析対象集団）	投与部位	投与回数 観察期間	NT 201 の投与量 及び投与経路
国内 3099 試験 LITP 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	前向き、 非盲検、 多施設共同	11 名	橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、 深指屈筋、上腕二頭筋、上腕筋、 円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、 短母指屈筋／母指対立筋	単回投与 12 週間の観察期間	400 U 筋肉内投与
国内 3099 試験 MP 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	前向き、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	100 名 高用量 NT 201 400 U 群：44 名 プラセボ 400 U 群：22 名 低用量 NT 201 250 U 群：23 名 プラセボ 250 U 群：11 名		単回投与 12 週間の観察期間	400 U（高用量）、 250 U（低用量）、 又はプラセボ 筋肉内投与
国内 3099 試験 OLEX 期 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-1］	前向き、 非盲検、 多施設共同	100 名 （LITP 又は MP で NT 201 又はプラセボを投与された被験者のうち、OLEX 期に移行し NT 201 の投与を受けた被験者）	橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、 深指屈筋、上腕二頭筋、上腕筋、 円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、 短母指屈筋／母指対立筋 腕橈骨筋、方形回内筋	投与サイクル 3 回まで 投与サイクル 1 及び 2 は 10～14 週間、投与サイクル 3 は 12 週間の観察期間	400 U 筋肉内投与

LITP: lead-in tolerability period; MP: main period; OLEX: open-label extension.
出典［5.3.5.1-1　国内 3099 試験］

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた臨床試験（参考資料）

試験番号 対象疾患 試験の相 報告書番号	試験デザイン	被験者数 （安全性解析対象集団）	投与部位	投与回数 観察期間	NT 201 の投与量 及び投与経路
海外 SP3001 試験 MP 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-2］	前向き、無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	NT 201 群：210 名 プラセボ群：107 名	橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、 浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、 上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、 円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、 短母指屈筋／母指対立筋	単回投与 12 週間の観察期間	400 U 筋肉内投与
海外 SP3001 試験 OLEX 期 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-2］	前向き、非盲検、 多施設共同	NT 201 群：296 名		投与サイクル 3 回まで 各投与サイクルで 12 週間の観察期間	400 U 筋肉内投与
海外 0410/1 試験（MP） 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-3］	前向き、無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	NT 201 群：73 名 プラセボ群：75 名	橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、 浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、 上腕筋、上腕二頭筋、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	単回投与 12～20 週間の観察期間	170～400 U 筋肉内投与
海外 0410/2 試験（OLEX 期） 脳卒中後上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-4］	前向き、非盲検、 多施設共同	NT 201 群：145 名		投与サイクル 5 回まで 各投与サイクルで 12 週間以上の観察期間 最終投与後の観察期間は最大で 20 週間	170～400 U 筋肉内投与
海外 0607 試験 上肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.1-5］	前向き、 観察者盲検、 無作為化、 並行群間、 多施設共同	NT 201 20 U/mL：96 名 NT 201 50 U/mL：96 名	橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、 浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、 上腕筋、上腕二頭筋、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、 虫様筋／骨間筋	単回投与 12～20 週間の観察期間	最大 400 U （希釈率：20 又は 50 U/mL） 筋肉内投与

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた臨床試験（参考資料）（続き）

試験番号 対象疾患 試験の相 報告書番号	試験デザイン	被験者数 （安全性解析対象集団）	投与部位	投与回数 観察期間	NT 201 の投与量 及び投与経路
海外 3053 試験 上肢及び下肢痙縮患者 第 III 相 ［5.3.5.2-1］	前向き、非盲検、 非無作為化、 単一群、 多施設共同、 用量漸増	NT 201 群：155 名	【上肢】 母指内転筋、上腕二頭筋、上腕筋、 腕橈骨筋、三角筋鎖骨部、 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、 深指屈筋、浅指屈筋、短母指屈筋、 長母指屈筋、広背筋、母指対立筋、 長掌筋、大胸筋、方形回内筋、 円回内筋、肩甲下筋、大円筋、 上腕三頭筋（外側頭）、 上腕三頭筋（長頭）、 上腕三頭筋（内側頭）、骨間筋 【下肢】 短内転筋、長内転筋、大内転筋、 大腿二頭筋、長母趾伸筋、短指屈筋、 長趾屈筋、短母趾屈筋、長母指屈筋、 腓腹筋、腓腹筋外側頭、腓腹筋内側頭、 大臀筋、中臀筋、薄筋、腸腰筋、 短腓骨筋、長腓骨筋、足底方形筋、 大腿直筋、半膜様筋、半腱様筋、 ヒラメ筋、前脛骨筋、後脛骨筋、 中間広筋、外側広筋、内側広筋	投与サイクル 3 回まで 各投与サイクルで 12～ 16 週間の観察期間	投与サイクル 1：400 U 2：600 U 3：600～800 U 筋肉内投与

MP: main period; OLEX: open-label extension.
出典［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）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（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（Lead-in Tolerability Period：LITP）及び非盲検継続期（Open-Label Extension 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（Main Period：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［2.7.3.1.1.1 項］。

（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［2.7.3.1.1.2 項］。

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［2.7.3.1.1.2 項］。

3）海外 0607 試験

海外 0607 試験は、様々な病因による慢性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、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、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［2.7.3.1.1.2 項］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（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、非無作為化、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［2.7.3.1.1.2 項］。

上記の 5 試験の他に、上肢痙縮患者を対象として海外で実施した 2 試験［MRZ 60201-0307/1 試験（以下、海外 0307 試験）と MRZ 60201-0528/1 試験（以下、海外 0528 試験）］は、被験者の登録が進まなかったために治験を中止した。この 2 試験に関しては、本申請資料では、死亡、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象の情報のみを記載した。

さらに、ボトックス®との類似性を患者で検討した海外の 4 試験で、NT 201 とボトックス®の安全性を比較した：痙性斜頸患者を対象とした第 II 相用量設定試験［BTC 60201-9801 試験（以下、海外 9801 試験）］、眼瞼痙攣患者を対象とした第 III 相試験［MRZ 60201-0003/1 試験（以下、海外 0003 試験］、痙性斜頸患者を対象とした第 III 相試験［MRZ 60201-0013/1 試験（以下、海外 0013 試験）］、及び眉間の表情皺が認められる患者を対象とした第 III 相試験［MRZ 60201/GL/3002 試験（以下、海外 GL3002 試験）］。これら 4 試験の要約をそれぞれ［2.7.6.10］、［2.7.6.11］、［2.7.6.12］、及び［2.7.6.13］に示し、総括報告書をそれぞれ［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］、及び［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験］に添付した。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

安全性の解析は、安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象とした。

各試験で実施した安全性の評価項目を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3　各試験における安全性評価項目

評価項目	国内試験			海外試験					
	3099 LITP	3099 MP	3099 OLEX	SP3001 MP	SP3001 OLEX	0410 MP	0410 OLEX	0607	3053
身体的所見及び神経学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学検査 血液生化学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X
医師による忍容性の全般的評価 a)	X	X	X	X	X	X	X	-	X
抗ボツリヌス毒素抗体	X	X	X	X	X	X	X	-	X
Medical Research Council Scale	-	-	-	-	-	X	X	-	-
FEV_1 and MIP	-	-	-	-	-	-	-	-	X

X：評価を実施、-：評価を実施せず
a）「医師による忍容性の全般的評価」の結果は、国内 3099 試験のみ［2.7.4.4.2.3 項］に記載し、海外試験の結果は各試験の総括報告書に記載した
LITP: lead-in tolerability period, MP: main period; OLEX: open-label extension (period), FEV_1: forced expiratory volume in 1 second; MIP: maximal inspiratory pressure
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］

2.7.4.1.1.2.1　　併合解析

本承認申請にあたり、国内 3099 試験及び参考資料とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、海外 0607 試験、及び海外 3053 試験）の安全性データは、国内外の試験を統一的なルールで解析するために再構築したデータベース［NT 201 Integrated Clinical Database （ICDB） version 6.0、以下、統合データベース］を用いて解析した。市販後の情報は、2018 年 12 月 31 日までにアップデートされた情報を含めた。

参考資料とした海外試験に関しては、複数試験の結果を併合解析した。単回投与では、NT 201 とプラセボ間の比較を容易にするため、プラセボ対照とした 2 試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）の併合解析を行うと共に、海外 0607 試験を合わせた単回投与 3 試験の併合解析も実施した。

本承認申請資料における NT 201 の安全性は、統合データベースを用いた解析の結果に基づいて評価した。統合データベース構築に際し、様々な評価基準（例えば、有害事象、抗ボツリヌス抗体の有無、臨床検査値、反復投与での投与回数の取扱いなど）を標準化した。さらに、海外試験では有害事象定義を統一し、有害事象の読替えに用いた ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）のバージョンを 20.1 にアップデートした。このため、一部の項目では各試験の総括報告書の記載と異なる場合がある。統合データベースでは、治験薬の最初の投与時及びそれ以降に発現した事象又は悪化した事象を有害事象として集計した。

以下の分類で解析した。

1）単回投与

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

2）反復投与

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

死亡例、重篤な有害事象を発現した被験者、治験を中止した被験者、ボツリヌス毒素に対する中和抗体発現例、妊娠例に関する詳細は［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に、中止した試験（海外 0528 試験及び海外 0307 試験）の要約は［5.3.5.3-2　Appendix G to 2.7.4］に添付した。

本承認申請資料における安全性の評価では、「単回投与」と「反復投与」を以下のとおり取り扱った。

「単回投与」は以下の 2 つのデザインの試験のデータを含めた。

- NT 201、プラセボ、又は対照薬（実薬）を 1 回のみ投与した試験
- 反復投与を行った試験で、1 回目の投与がプラセボ又は実薬を対照とした試験の 1 回目の投与及び観察期間

すなわち、国内 3099 試験の MP 及び LITP、海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験を「単回投与」とし、非対照の単一群で行った海外 3053 試験の反復投与の 1 回目の投与結果は、単回投与には含めなかった。

「反復投与」は治験薬を複数回投与した試験とした。すなわち、国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）、海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）、並びに海外 3053 試験とした。プラセボ対照とした試験では、MP（又は LITP）で NT 201 を投与された被験者では MP（又は LITP）の投与を反復投与の 1 回目とし、プラセボを投与された被験者では OLEX 期での最初の NT 201 の投与を反復投与の 1 回目とした。すなわち、各試験で NT 201 を最初に投与した投与サイクルを「反復投与 1 回目」（1st injection session）とした［図 2.7.4-1］。なお、MP（又は LITP）で NT 201 を投与され OLEX 期に移行しなかった被験者の結果も、反復投与の結果に含めた。

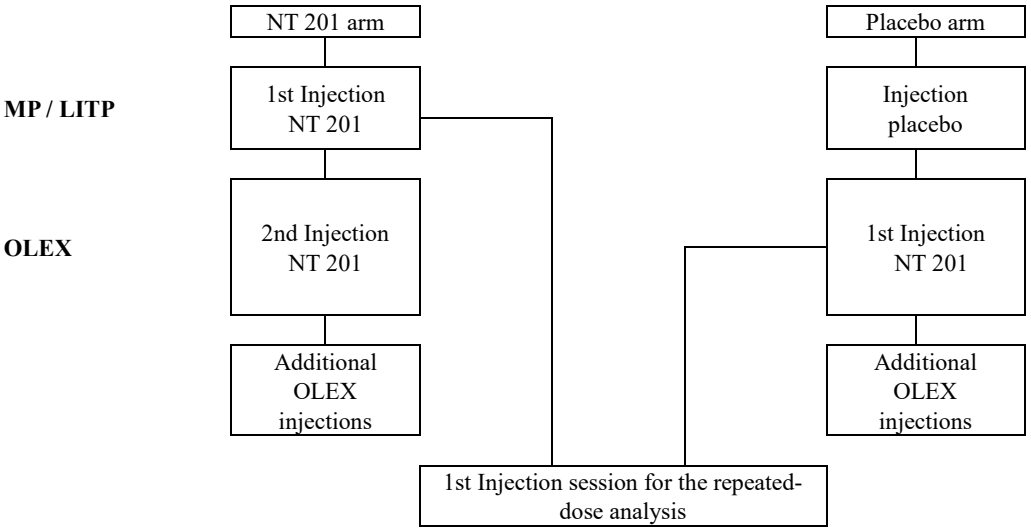


図 2.7.4-1　反復投与での投与回数の取扱い

「単回投与」の解析結果は［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4］に、「反復投与」の解析結果は［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4］に添付した。

併合解析では、複数の試験を併合しており、試験ごとの多様性があるため、データの解釈には注意が必要である。

2.7.4.1.1.2.2　　有害事象

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

有害事象は、MedDRA を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。MedDRA のバージョンは、評価資料及び参考資料とも 20.1 を使用した。

有害事象の臨床的な重症度は、下記の基準に基づき、軽度、中等度、高度の 3 段階に分類した。

軽度	容易に耐えることができる徴候及び症状。症状が無視できる程度であり、被験者の気がつかないうちに消失するもの。
中等度	徴候や症状が不快感を引き起こし、通常果たしている機能を妨げるほどであるが、耐えられないほどではない。症状が無視できない程度であり、被験者の気がつかぬうちには消失しないもの。
高度	通常の日常活動に影響があり、種々の活動ができなくなるために、日常活動が妨げられるような徴候及び症状。

治験薬と有害事象の間の因果関係が少なくとも合理的に関連している可能性がある場合に、その有害事象を治験薬と「関連あり」と判断した。「合理的な因果関係（reasonable causal relationship）」は、因果関係を示唆する事実（エビデンス）又は理由があることを意味し（ICH E2A ガイドライン）、それ以外の場合は、関連性は「関連なし」とした。治験薬との因果関係の集計は「関連あり」

又は「関連なし」の 2 区分で行い、因果関係判定が「不明」又は「欠測」の場合は、「関連あり」として集計した。

重篤な有害事象は、好ましくない医療上の出来事で、投与量にかかわらず、次の場合とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

その他の重要な有害事象は、「治験中止に至った有害事象」、モジュール 1.11 で評価対象となった「特に注目すべき有害事象（投与筋以外の筋への影響）」、及び「過敏症反応」に関連する有害事象とした。

「投与筋以外の筋への影響」は、NT 201 の拡散によって発現する可能性が考えられる。欧州のリスクマネジメントプラン（Risk Management Plan：RMP）では、特定されたリスクとして規定されている「distant or local toxin spread」及び「dysphagia」に関連する有害事象を「特に注目すべき有害事象」とし、表 2.7.4-4 に示した有害事象（基本語）のリストに基づいて集計した。

「過敏症反応」は、海外の添付文書ではボツリヌス毒素製剤（及び製剤に含まれる配合物）に対する過敏症反応が報告されている患者に対して NT 201 が禁忌となっている。また、欧州の RMP では特定されたリスクの一つに挙げられている。「過敏症反応」に関連する有害事象は、MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の過敏症（狭域検索用語）に該当する有害事象を集計した。

表 2.7.4-4　特に注目すべき有害事象（基本語）のリスト（MedDRA version 20.1）

調節障害　Accommodation disorder	第 3 脳神経不全麻痺　IIIrd nerve paresis
反射消失　Areflexia	麻痺性イレウス　Ileus paralytic
誤嚥　Aspiration	第 4 脳神経不全麻痺　IVth nerve paresis
ボツリヌス中毒　Botulism	不全単麻痺　Monoparesis
徐脈　Bradycardia	筋力低下　Muscular weakness
球麻痺　Bulbar palsy	麻痺　Paralysis
便秘　Constipation	不全対麻痺　Paraparesis
多発性脳神経麻痺　Cranial nerve palsies multiple	不全麻痺　Paresis
脳神経麻痺　Cranial nerve paralysis	脳神経不全麻痺　Paresis cranial nerve
横隔膜麻痺　Diaphragmatic paralysis	末梢神経麻痺　Peripheral nerve palsy
複視　Diplopia	末梢性麻痺　Peripheral paralysis
口内乾燥　Dry mouth	骨盤底筋力低下　Pelvic floor muscle weakness
構語障害　Dysarthria	誤嚥性肺炎　Pneumonia aspiration
嚥下障害　Dysphagia	瞳孔反射障害　Pupillary reflex impaired
発声障害　Dysphonia	四肢不全麻痺　Quadriparesis
呼吸困難　Dyspnoea	呼吸停止　Respiratory arrest
外眼筋不全麻痺　Extraocular muscle paresis	呼吸抑制　Respiratory depression
眼瞼機能障害　Eyelid function disorder	呼吸不全　Respiratory failure
眼瞼下垂　Eyelid ptosis	会話障害　Speech disorder
顔面麻痺　Facial paralysis	三叉神経不全麻痺　Trigeminal nerve paresis
顔面不全麻痺　Facial paresis	尿閉　Urinary retention
不全片麻痺　Hemiparesis	霧視　Vision blurred
舌下神経不全麻痺　Hypoglossal nerve paresis	声帯麻痺　Vocal cord paralysis
反射減弱　Hyporeflexia	声帯不全麻痺　Vocal cord paresis
筋緊張低下　Hypotonia	

出典：［5.3.5.3-2　Appendix A to 2.7.4　ICDB SAP appendix 2］

2.7.4.1.1.2.3　臨床検査値

（1）血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査

国内 3099 試験及び海外試験において、表 2.7.4-5 に示す項目を測定した。

表 2.7.4-5　臨床検査値の項目

検査項目	国内 3099 試験	海外 試験	検査項目	国内 3099 試験	海外 試験
血液学的検査（Hematology）			血液生化学的検査（Chemistry）		
赤血球数（Erythrocytes）	X	X	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine Aminotransferase）	X	X
ヘマトクリット（Hematocrit）	X	X	アルブミン（Albumin）	-	X
ヘモグロビン（Hemoglobin）	X	X	アルカリ性ホスファターゼ（Alkaline Phosphatase）	X	X
白血球数（Leukocytes）	X	X	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate Aminotransferase）	X	X
血小板数（Platelets）	X	X	ビリルビン（Bilirubin）	X	X
網状赤血球比（Reticulocytes/Erythrocytes）	-	X	血中尿素窒素（Blood Urea Nitrogen）	X	X
白血球分画（Differential Count）：			カルシウム（Calcium）	X	X
好塩基球（Basophils）	X	X	クロール（Chloride）	X	-
好塩基球比（Basophils/Leukocytes）	X	-	総コレステロール（Cholesterol）	X	X
好酸球（Eosinophils）	X	X	クレアチンキナーゼ（Creatine Kinase）	X	-
好酸球比（Eosinophils/Leukocytes）	X	-	クレアチニン（Creatinine）	X	X
リンパ球（Lymphocytes）	X	X	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-Glutamyltransferase）	X	X
リンパ球比（Lymphocytes/Leukocytes）	X	-	グルコース（Glucose）	X	X
単球（Monocytes）	X	X	HDL コレステロール［High-density lipoprotein (HDL) Cholesterol］	-	X
単球比（Monocytes/Leukocytes）	X	-	ヘモグロビン A1C（Hemoglobin A1C）	X	-
好中球（Neutrophils）	X	X	LDL コレステロール［Low-density lipoprotein (LDL) Cholesterol］	-	X
好中球比（Neutrophils/Leukocytes）	X	-	カリウム（Potassium）	X	X
血液凝固系検査（Coagulation）：			ナトリウム（Sodium）	X	X
活性化部分トロンボプラスチン時間（Blood Activated Partial Thromboplastin Time）	X	-	甲状腺ホルモン（Thyrotropin）	-	X
プロトロンビン時間国際標準比（Plasma Prothrombin Intl. Normalized Ratio）	X	X	尿素（Urea）	-	X

（2）抗ボツリヌス毒素抗体

国内 3099 試験、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 3053 試験では、抗ボツリヌス毒素抗体の有無を検査した（海外 0607 試験では実施しなかった）。

抗体の測定は蛍光免疫測定法（fluorescence immunoassay：FIA）を用い、陽性反応を示した検体に関してのみ、マウス片側横隔膜アッセイ（hemidiaphragm assay：HDA）を用いて中和抗体を測定した。

HDA のバリデーション報告書によると、標準サンプルを用いた際に麻痺効果がみられる

時間（平均値 ± 標準偏差）は [redacted] ± [redacted] 分であり、カットオフ値は [redacted] 分、最大値は [redacted] 分であった。このため、HDA での「陰性」、「ボーダーライン」、及び「陽性」の判定を、以下の麻痺時間で設定した。なお、HDA の検出限界は [redacted] mU/mL であった。

Paralysis time [minutes]	Classes for planned safety analyses
Missing [redacted]	Missing Negative Borderline Positive

2.7.4.1.1.2.4　バイタルサイン

国内 3099 試験及び海外試験において、以下の項目を測定した。

国内 3099 試験及び海外試験共通	収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数（心拍数）、呼吸数
国内 3099 試験のみ	体温

2.7.4.1.1.2.5　その他の安全性評価項目

各試験で、体重を測定した。また、妊娠可能な女性では妊娠検査を実施した。

海外 0410 試験では、Medical Research Council（MRC）スケールスコアによる筋力評価を、海外 3053 試験では肺機能［Forced Expiratory Volume in 1 Second（FEV_1）、Maximal Inspiratory Pressure（MIP）］検査を行った。また、海外 0607 試験を除き医師による忍容性の全般的評価を行った。「医師による忍容性の全般的評価」の結果は、国内 3099 試験のみ［2.7.4.4.2.3 項］に記載し、海外試験の結果は各試験の総括報告書に記載した。

（1）Medical Research Council（MRC）スケールスコア（海外 0410 試験）

MRC スケールは、以下の通りとし、治験責任医師が評価した。

0 = No contraction（収縮なし）
1 = Flicker or trace of contraction（わずかな収縮がみられる）
2 = Active movement, with gravity eliminated（重力を除いた状態で可動域関節を動かせる）
3 = Active movement against gravity（重力に抗して可動域関節を動かせる）
4 = Active movement against gravity and resistance
（重力及び抵抗に抗して可動域関節を動かせる）
5 = Normal power（正常筋力）

（2）肺機能［1 秒率（Forced Expiratory Volume in 1 Second：FEV_1%）、最大吸気圧（Maximal Inspiratory Pressure：MIP）］（海外 3053 試験）

呼吸機能検査を行い、FEV_1%及び MIP を測定した。

（3）医師による忍容性の全般的評価（国内 3099 試験）

以下の基準で治験責任医師が忍容性を評価した。

1 = Very good（非常に良い）

2 = Good（良い）
3 = Moderate（中程度）
4 = Poor（悪い）

2.7.4.1.1.3　　市販後の概況

NT 201 は、2005 年 5 月にドイツで初めて承認され、現在では欧州連合（European Union：EU）及び欧州経済領域（European Economic Area：EEA）31 ヵ国、米国、カナダを含む 60 ヵ国以上で承認されている。NT 201 の神経学的疾患の適応は、眼瞼痙攣、痙性斜頸、流涎、及び上肢痙縮であり、承認状況は国によって様々である。

NT 201 は、2005 年 7 月 1 日にドイツで市販されて以降、世界中で 2 百万人以上に使用されている。最新の市販後の概況として、2018 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までのデータを集約した定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）を［5.3.6-1　PSUR］に添付した。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP では、67 名が NT 201（400 U 又は 250 U）、33 名がプラセボの投与を受けた。国内 3099 試験 MP での NT 201 の投与量を表 2.7.4-6 に示す。

表 2.7.4-6　NT 201 の投与量（U）（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=67	Placebo N=33	Total N=100
Mean Dose	348.51	0.00	233.50
(SD)	(71.76)	(0.00)	(174.81)
Median Dose	400.00	0.00	250.00
25th and 75th Quartile	250.00, 400.00	0.00, 0.00	0.00, 400.00
Minimum Dose	250.0	0.0	0.0
Maximum Dose	400.0	0.0	400.0

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

国内 3099 試験 MP での NT 201 の投与量別の被験者の割合を表 2.7.4-7 に示す。

NT 201 の投与量別の被験者の割合は、400 U が最も多く 65.7%（44/67 名）であり、250 U が 34.3%（23/67 名）であった。

表 2.7.4-7　NT 201 の投与量別の被験者の割合（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

Dose Group (in Units)	NT 201 N=67
250	23 (34.3%)
400	44 (65.7%)
>400	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects)
N: number of subjects
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 1.1.1]

国内 3099 試験 LITP では 11 名全員に NT 201 400 U が単回投与された［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.8.4］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外 SP3001 試験 MP では 400 U の固定用量、海外 0410 試験 MP 及び海外 0607 試験では最大 400 U の NT 201 を単回投与した。海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析での NT 201 の投与量を表 2.7.4-8 に示す。

NT 201 の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、335.01 ± 89.82 U であった。海外 SP3001 試験 MP では、1 名（被験者識別番号：[redacted]）での投与量が 7.5 mL（375 U）であったのを除き、すべての被験者に 400 U の NT 201 の固定用量が単回投与された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　12.1.1 項］。他の 2 試験での NT 201 の投与量は海外 SP3001 試験 MP と比較して幅があり、海外 0410 試験 MP では 170～435 U、海外 0607 試験では 20～495 U であった。海外 0410 試験 MP では、2 名の被験者が 8 mL を超えて治験薬を投与され、NT 201 群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）で NT 201 を 8.7 mL（435 U）、プラセボ群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）でプラセボを 8.5 mL 投与された。海外 0607 試験では、2 名の被験者が 400 U を超えて治験薬を投与され、1 名（被験者識別番号：[redacted]）で 495 U、他の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）で 440 U の NT 201 が投与された。

表 2.7.4-8　NT 201 の投与量（U）［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	Pooled UL SP Studies N=475	3001 MP [a)] N=210	0410/1 MP [b)] N=73	0607 [c)] N=192
Mean Dose	335.01	399.88	306.92	274.75
(SD)	(89.82)	(1.73)	(77.24)	(95.86)
Median Dose	400.00	400.00	320.00	300.00
25th and 75th Quartile	300.00, 400.00	400.00, 400.00	250.00, 365.00	200.00, 350.00
Minimum Dose	20.0	375.0	170.0	20.0
Maximum Dose	495.0	400.0	435.0	495.0

a）Subject [redacted] in Study SP/3001 MP received only 7.5ml, corresponding to 375 U NT 201［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　12.1.1 項、Listing 16.2.1.2.1、Listing 16.2.3.1.2］. This was assessed as a protocol deviation.

b）Two subjects in Study 0410/1 received doses higher than the 8 mL allowed per protocol: Subject [redacted] (NT 201 group) received 8.7 mL of study medication corresponding to 435 U, and Subject [redacted] (placebo group) received 8.5 mL of study medication corresponding to 425 U ［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Listing 16.2.3.2］. These were assessed as protocol deviations.

c）Two subjects in Study 0607 received more than the maximum treatment dose of 400 U: Subject [redacted] received 495 U and Subject [redacted] received 440 U［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Listing 16.2.3.1.2］. These were assessed as protocol deviations

MP: main period; N: number of subjects; SD: standard deviation; UL: upper limb; SP: spasticity
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 1.2.1.1, Table 1.2.2.1.1, Table 1.2.2.2.1, Table 1.2.2.3.1］

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析での NT 201 の投与量別の被験者の割合を表 2.7.4-9 に示す。

NT 201 の投与量別の被験者の割合は、400 U が 50.5%（240/475 名）で最も多く、次いで 400 U 未満が 48.8%（232/475 名）であった。

表 2.7.4-9　NT 201 の投与量別の被験者の割合［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Dose Group (in Units)	Pooled UL SP Studies N=475	SP/3001 MP [a)] N=210	0410/1 MP N=73	0607 N=192
<400	232 (48.8%)	1 (0.5%)	65 (89.0%)	166 (86.5%)
400	240 (50.5%)	209 (99.5%)	7 (9.6%)	24 (12.5%)
>400	3 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (1.0%)

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

a）Subject [redacted] in Study SP/3001 MP received only 7.5 mL, corresponding to 375 U NT 201 ［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　12.1.1 項、Listing 16.2.1.2.1、Listing 16.2.3.1.2］. This was assessed as a protocol deviation.

MP: main period; N: number of subjects; UL: upper limb; SP: spasticity
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 1.2.1.1, Table 1.2.2.1.1, Table 1.2.2.2.1, Table 1.2.2.3.1］

2.7.4.1.2.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験では、初回投与として LITP に NT 201 を、MP に NT 201 又はプラセボを投与され、OLEX 期で最大 3 回の NT 201 の投与を受けた。したがって、国内 3099 試験の NT 201 の投与回数は最大 4 回であった［表 2.7.4-1］。国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での投与ごとの NT 201 の投与量を表 2.7.4-10 に示す。

反復投与 1 回目では、78.7%（85/108 名）の被験者が NT 201 を 400 U 投与され、21.3%

（23/108 名）の被験者が 250 U 投与された。反復投与 2 回目～4 回目では、反復投与 3 回目で 400 U 超と分類された 1 名を除き、すべての被験者に NT 201 が 400 U 投与された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.1.1］。なお、反復投与 3 回目で NT 201 を 405 U 投与と分類された被験者の実際の投与量は 400 U であった。この被験者では、橈側手根屈筋（flexor carpi radialis）及び尺側手根屈筋（flexor carpi ulnaris）にそれぞれ 1.25 mL の NT 201 が投与されたが、Electronic Data Capture（EDC）で小数点以下第 2 位の数値を入力する箇所がなく、四捨五入した数値として 1.3 mL を入力したため、実際の投与量よりも 0.1 mL（NT 201 5 U 分）多く投与された被験者と分類された。

表 2.7.4-10　投与ごとの NT 201 の投与量（U）［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Mean (SD)	Median	25%, 75% Quartiles	Min, Max
1	108	368.06 (61.70)	400.00	400.00, 400.00	250.0, 400.0
2	97	400.00 (0.00)	400.00	400.00, 400.00	400.0, 400.0
3	88	400.06 (0.53)	400.00	400.00, 400.00	400.0, 405.0 [a)]
4	58	400.00 (0.00)	400.00	400.00, 400.00	400.0, 400.0

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

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

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での投与ごとの観察期間別の被験者の割合を表 2.7.4-11 に示す。

いずれの投与でも観察期間が 10 週間以上 14 週間以下であった被験者が最も多く、各投与での被験者の割合は、反復投与 1 回目で 95.4%（103/108 名）、反復投与 2 回目で 89.7%（87/97 名）、反復投与 3 回目で 80.7%（71/88 名）、及び反復投与 4 回目で 100.0%（58/58 名）であり、20 週間以上であった被験者はいなかった。

表 2.7.4-11　投与ごとの観察期間別の被験者の割合［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	<10 weeks	≥10 to ≤14 weeks	>14 to <20 weeks	≥20 to <44 weeks	≥44 weeks
1	108	2 (1.9%)	103 (95.4%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	97	8 (8.2%)	87 (89.7%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	88	14 (15.9%)	71 (80.7%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4	58	0 (0.0%)	58 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects)
N: number of subjects
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外 SP3001 試験では、MP に初回投与として NT 201 又はプラセボを投与され、OLEX

期で最大 3 回の NT 201 の投与を受けた。したがって、海外 SP3001 試験の NT 201 の投与回数は最大 4 回であった［表 2.7.4-2］。

海外 0410 試験では、MP に初回投与として NT 201 又はプラセボを投与され、OLEX 期で最大 5 回の NT 201 の投与を受けた。したがって、海外 0410 試験の NT 201 の投与回数は最大 6 回であった［表 2.7.4-2］。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での投与ごとの NT 201 の投与量を表 2.7.4-12 に示す。

投与ごとの NT 201 の投与量（平均値）は 339 U（反復投与 5 回目）～388 U（反復投与 3 回目）の範囲であった。各投与で 400 U を投与された被験者が最も多く、反復投与 5 回目で 56.9%であり、その他の投与では 71%を超えていた。次いで多かったのは 400 U 未満の被験者であった。反復投与 1 回目で 1 名、反復投与 3 回目で 3 名の被験者が 400 U を超えて NT 201 を投与された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.2.1.1］。

表 2.7.4-12　投与ごとの NT 201 の投与量（U）［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Mean (SD)	Median	25%, 75% Quartiles	Min, Max
1	456	377.87 (52.58)	400.00	400.00, 400.00	170.0, 435.0
2	429	384.74 (45.48)	400.00	400.00, 400.00	135.0, 400.0
3	390	387.81 (41.77)	400.00	400.00, 400.00	100.0, 500.0
4	268	385.30 (44.18)	400.00	400.00, 400.00	165.0, 400.0
5	51	338.82 (83.50)	400.00	300.00, 400.00	95.0, 400.0
6	7	342.86 (97.59)	400.00	200.00, 400.00	200.0, 400.0

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

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での投与ごとの観察期間別の被験者の割合を表 2.7.4-13 に示す。

反復投与 4 回目までは、いずれの投与でも観察期間が 10 週間以上 14 週間以下であった被験者が最も多かった（範囲：70.5%～83.1%）。海外 SP3001 試験では治験デザイン上反復投与 5 回目以上の投与は認められておらず、海外反復投与の併合解析の反復投与 5 回目及び 6 回目はすべて海外 0410 試験の被験者であった。また、反復投与 5 回目及び 6 回目での観察期間は長くなる傾向を示し、ほとんどの被験者で 20 週間以上 44 週間未満（72.5%～85.7%）であった。

海外 0410 試験では、OLEX 期での再投与までの期間は 12 週間超と設定し、治験担当医師が 12 週後来院時に再投与を必要と判断しなかった場合はさらに 4 週後に再投与の要否を検討することとしていた。また、OLEX 期の最終投与後は、観察期間を 20 週間又は新たにボツリヌス毒素製剤の投与（NT 201 の最終投与から 12 週間過ぎたら可能）を受けるまでとしており、観察期間が 14 週間を超えた被験者が多かったと考えられる。海外 0410 試験での観察期間が 14 週間超であった被験者数は、反復投与 1 回目で 60/147 名、反復投与 2 回目で 60/136 名、反復投与 3 回目で 65/121 名、反復投与 4 回目で 63/100 名、反復投与 5 回目で 42/51 名、及び反復投与 6 回目で 7/7 名であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4

Table 1.2.2.1.2］。

表 2.7.4-13　投与ごとの観察期間別の被験者の割合［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	<10 weeks	≥10 to ≤14 weeks	>14 to <20 weeks	≥20 to <44 weeks	≥44 weeks
1	456	11 (2.4%)	379 (83.1%)	46 (10.1%)	18 (3.9%)	2 (0.4%)
2	429	15 (3.5%)	344 (80.2%)	45 (10.5%)	23 (5.4%)	2 (0.5%)
3	390	9 (2.3%)	302 (77.4%)	48 (12.3%)	31 (7.9%)	0 (0.0%)
4	268	9 (3.4%)	189 (70.5%)	19 (7.1%)	51 (19.0%)	0 (0.0%)
5	51	2 (3.9%)	7 (13.7%)	5 (9.8%)	37 (72.5%)	0 (0.0%)
6	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
N: number of subjects
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.2.1.2］

NT 201 の曝露に、年齢による差は認められなかった。性別では、女性被験者の方がいずれの投与でも男性と比較して投与量が少ない傾向であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4 Table 1.2.1.5、Table 1.2.1.6、Table 1.2.1.7］。

試験全体を通じた観察期間は、44 週間以上の被験者が最も多く 65.6%（299/456 名）であり、ついで 20 週間以上 44 週間未満が 28.7%（131/456 名）、14 週間超 20 週間未満が 2.2%（10/456 名）、10 週間以上 14 週間以下が 2.0%（9/456 名）、及び 10 週間未満が 1.5%（7/456 名）であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.2.1.2］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、被験者は最大 3 回 NT 201 を漸増投与された（反復投与 1 回目：400 U、反復投与 2 回目：600 U、反復投与 3 回目：600～800 U）。すべての被験者が反復投与 1 回目で 400 U、反復投与 2 回目で 600 U、反復投与 3 回目で 800 U の NT 201 を投与される投与スケジュールとしたが、反復投与 3 回目では被験者の状態によって、600～800 U の範囲での投与を許容した。

反復投与 1 回目及び 2 回目では、規定された用量を投与されなかった被験者は 10%未満であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 40］。このように、各反復投与での投与量が決まっていたことから、実際に投与された量で区分した解析は実施せず、投与ごとの集計を投与量別の解析とした。

海外 3053 試験での投与ごとの NT 201 の投与量を表 2.7.4-14 に示す。

各投与での NT 201 の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、反復投与 1 回目で 398.62 ± 4.73 U、反復投与 2 回目で 598.07 ± 7.59 U、反復投与 3 回目で 782.79 ± 50.14 U であった。NT 201 の投与量別では、反復投与 1 回目ではほとんどの被験者（91.0%）が 400 U を投与され、残りの被験者は 400 U 未満の投与であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.3.1.1］。

表 2.7.4-14　投与ごとの NT 201 の投与量（U）（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Mean (SD)	Median	25%, 75% Quartiles	Min, Max
1	155	398.62 (4.73)	400.00	400.00, 400.00	375.0, 400.0
2	152	598.07 (7.59)	600.00	600.00, 600.00	560.0, 625.0
3	140	782.79 (50.14)	800.00	800.00, 800.00	500.0, 800.0

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

海外 3053 試験での、投与ごとの観察期間別の被験者の割合を表 2.7.4-15 に示す。

いずれの投与でも、10 週間以上 14 週間以下の被験者が最も多かった［反復投与 1 回目：68.4%（106/155 名）、反復投与 2 回目：67.8%（103/152 名）、反復投与 3 回目：68.6%（96/140 名）］。

表 2.7.4-15　投与ごとの観察期間別の被験者の割合（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection session	N	<10 weeks	≥10 to ≤14 weeks	>14 to <20 weeks	≥20 to <44 weeks	≥44 weeks
1	155	0 (0.0%)	106 (68.4%)	49 (31.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	152	4 (2.6%)	103 (67.8%)	42 (27.6%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)
3	140	1 (0.7%)	96 (68.6%)	40 (28.6%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
N: number of subjects
出典：[5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.3.1.2]

NT 201 の曝露に、年齢及び性別による意味のある違いは認められなかった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 1.3.1.5、Table 1.3.1.6、Table 1.3.1.7］。

試験全体を通じた観察期間は、20 週間以上 44 週間未満が最も多く 77.4%（120/155 名）であり、ついで 44 週間以上が 18.7%（29/155 名）、14 週間超 20 週間未満が 2.6%（4/155 名）、及び 10 週間以上 14 週間以下が 1.3%（2/155 名）であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.3.1.2］。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.4.1.3.1.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

本邦の治験実施医療機関で実施した国内 3099 試験 MP での人口統計学的特性を表 2.7.4-16 に示す。

NT 201 群及びプラセボ群（以下、同順）で、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 60.8 ± 10.8 歳及び 57.4 ± 13.2 歳、男性の割合は 77.6%（52/67 名）及び 69.7%（23/33 名）、体重（平均値 ± 標準偏差）は 65.25 ± 10.83 kg 及び 64.73 ± 13.52 kg 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は、67.2%（45/67 名）及び 72.7%（24/33 名）であった。いずれの項目でも NT 201 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-16　人口統計学的特性（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=67	Placebo N=33	Total N=100
Age (years)			
Mean (SD)	60.8 (10.8)	57.4 (13.2)	59.7 (11.7)
Min, Max	23, 79	33, 75	23, 79
Gender (n [%])			
Male	52 (77.6%)	23 (69.7%)	75 (75.0%)
Female	15 (22.4%)	10 (30.3%)	25 (25.0%)
Weight (kilograms)			
Mean (SD)	65.25 (10.83)	64.73 (13.52)	65.08 (11.72)
Min, Max	42.0, 87.0	44.2, 110.8	42.0, 110.8
Body Mass Index (kilograms/ square meters)			
Mean (SD)	24.19 (3.58)	24.22 (4.23)	24.20 (3.79)
Min, Max	18.5, 37.7	17.8, 39.1	17.8, 39.1
Race (n [%])			
Asian	67 (100.0%)	33 (100.0%)	100 (100.0%)
Baseline Disease Severity (n [%]) [a)]			
Mild	5 (7.5%)	7 (21.2%)	12 (12.0%)
Moderate	62 (92.5%)	26 (78.8%)	88 (88.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n [%])			
Treatment-naïve[b)]	22 (32.8%)	9 (27.3%)	31 (31.0%)
Pre-treated	45 (67.2%)	24 (72.7%)	69 (69.0%)

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

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

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

Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SD: standard deviation

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

国内 3099 試験 MP での上肢痙縮の診断と既往を表 2.7.4-17 に示す。

脳卒中のタイプ別では脳出血が最も多く、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（以下、同順）で、それぞれ 61.4%（27/44 名）、68.2%（15/22 名）、52.2%（12/23 名）、及び 63.6%（7/11 名）であった。上肢痙縮の原因となった最後の脳卒中からの期間（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 83.03 ± 73.99 ヵ月、88.89 ± 76.82 ヵ月、84.95 ± 59.89 ヵ月、及び 108.99 ± 80.22 ヵ月、中央値はそれぞれ 64.66 ヵ月、70.08 ヵ月、76.39 ヵ月、及び 89.87 ヵ月であり、プラセボ 250 U 群で長かった。上肢痙縮と最初に診断されてからの期間は、それぞれ 73.00 ± 58.54 ヵ月、75.50 ± 77.01 ヵ月、79.89 ± 61.78 ヵ月、及び 88.47 ± 59.05 ヵ月、中央値はそれぞれ 52.66 ヵ月、58.51 ヵ月、67.15 ヵ月、及び 82.44 ヵ月であり、プラセボ 250 U 群で長かった。上肢痙縮の臨床パターンは手関節屈曲（flexed wrist）が最も多くの被験者で認められ、それぞれ 97.7%（43/44 名）、95.5%（21/22 名）、100.0%（23/23 名）、及び 100.0%（11/11 名）であった。国内 3099 試験では、手関節の臨床パターンが認められることを選択基準として設定しており、NT 201 400 U 群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）及びプラセボ 400 U 群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）の合計 2 名は、スクリーニング時の EDC で臨床パターン「手関節屈曲」がチェックされなかったが、Modified Ashworth Scale（MAS）の評価ではベースライン時の手関節の臨床パター

ンのスコアは 3 であり、選択基準 7「スクリーニング時及びベースライン時の MAS スコアが、手関節屈筋（wrist flexors）で 3 以上及び手指屈筋（finger flexor）で 2 以上である患者」を満たしていた。いずれの項目でも NT 201 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-17　上肢痙縮の診断と既往（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
Time since the last stroke leading to SP [months]										
n	43		22		23		11		99	
Mean	83.03		88.89		84.95		108.99		87.66	
SD	73.99		76.82		59.89		80.22		71.66	
Min	8.4		6.8		6.7		36.2		6.7	
Q1	37.31		30.79		38.20		51.93		38.20	
Median	64.66		70.08		76.39		89.87		73.38	
Q3	100.46		114.13		110.30		133.74		108.30	
Max	414.8		329.2		245.0		288.2		414.8	
Type of stroke (n (%))										
Ischemic	17	(38.6)	7	(31.8)	11	(47.8)	4	(36.4)	39	(39.0)
Hemorrhagic	27	(61.4)	15	(68.2)	12	(52.2)	7	(63.6)	61	(61.0)
Not known	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
UL side affected by SP (n (%))										
Right	23	(52.3)	12	(54.5)	13	(56.5)	8	(72.7)	56	(56.0)
Left	21	(47.7)	10	(45.5)	10	(43.5)	3	(27.3)	44	(44.0)
Time since the first diagnosis of UL SP [months]										
n	41		20		23		10		94	
Mean	73.00		75.50		79.89		88.47		76.86	
SD	58.54		77.01		61.78		59.05		62.85	
Min	7.8		3.9		4.9		28.1		3.9	
Q1	39.70		24.74		34.75		39.61		36.16	
Median	52.66		58.51		67.15		82.44		59.87	
Q3	93.18		101.33		110.30		111.41		97.25	
Max	262.4		327.1		245.1		224.5		327.1	

表 2.7.4-17　上肢痙縮の診断と既往（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
Clinical pattern(s) of UL SP (n (%)) [a)]										
Adducted Shoulder / Internally Rotated Shoulder	17	(38.6)	9	(40.9)	12	(52.2)	8	(72.7)	46	(46.0)
Flexed Elbow	41	(93.2)	22	(100.0)	21	(91.3)	11	(100.0)	95	(95.0)
Pronated Forearm	40	(90.9)	21	(95.5)	21	(91.3)	10	(90.9)	92	(92.0)
Flexed Wrist [b)]	43	(97.7)	21	(95.5)	23	(100.0)	11	(100.0)	98	(98.0)
Thumb-in-Palm	30	(68.2)	12	(54.5)	15	(65.2)	10	(90.9)	67	(67.0)
Clenched Fist	33	(75.0)	16	(72.7)	22	(95.7)	10	(90.9)	81	(81.0)
Intrinsic Plus Hand	10	(22.7)	5	(22.7)	11	(47.8)	6	(54.5)	32	(32.0)
Clinical pattern(s) of LL SP (n (%)) [a)]										
Flexed Hip	1	(2.3)	0	(0.0)	4	(17.4)	1	(9.1)	6	(6.0)
Adducted Thighs	5	(11.4)	0	(0.0)	2	(8.7)	2	(18.2)	9	(9.0)
Flexed Knee	8	(18.2)	5	(22.7)	10	(43.5)	5	(45.5)	28	(28.0)
Stiff Knee	3	(6.8)	3	(13.6)	1	(4.3)	0	(0.0)	7	(7.0)
Equinovarus Foot	37	(84.1)	15	(68.2)	21	(91.3)	10	(90.9)	83	(83.0)
Striatal Toe	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(9.1)	3	(3.0)
None	4	(9.1)	3	(13.6)	2	(8.7)	1	(9.1)	10	(10.0)

a）Multiple entries possible

b）Erroneously, for two subjects ([redacted] and [redacted]) the clinical pattern flexed wrist was not ticked at screening. Nevertheless, the subjects fulfilled inclusion criterion 7 and were treated correctly in adherence to the study protocol.

LL: lower limb; N: total number of subjects; n: number of non-missing observations; SP: spasticity; UL: upper limb.

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.10］

国内 3099 試験 MP でのボツリヌス毒素製剤による治療歴を表 2.7.4-18 に示す。

ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者の割合は、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（以下、同順）でそれぞれ 72.7%（32/44 名）、81.8%（18/22 名）、87.0%（20/23 名）、及び 90.9%（10/11 名）であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者での最後の投与から治験参加までの期間（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 8.60 ± 11.29 ヵ月、8.85 ± 6.66 ヵ月、6.21 ± 2.86 ヵ月、及び 4.59 ± 0.73 ヵ月であり、平均値では高用量（400 U）と低用量（250 U）で差があったが、中央値はそれぞれ 5.11 ヵ月、5.57 ヵ月、5.49 ヵ月、及び 4.38 ヵ月であり、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-18　ボツリヌス毒素製剤による治療歴（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n (%))										
Yes	32	(72.7)	18	(81.8)	20	(87.0)	10	(90.9)	80	(80.0)
No	12	(27.3)	4	(18.2)	3	(13.0)	1	(9.1)	20	(20.0)
If yes, pre-treatment with Botulinum Toxin for UL SP (n (%))										
Yes	31	(70.5)	18	(81.8)	20	(87.0)	10	(90.9)	79	(79.0)
No	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
If yes, time since the last injection session prior to study entry [months]										
n	31		18		20		10		79	
Mean	8.60		8.85		6.21		4.59		7.55	
SD	11.29		6.66		2.86		0.73		7.95	
Min	3.9		3.8		3.9		3.9		3.8	
Q1	4.36		4.39		4.39		4.16		4.36	
Median	5.11		5.57		5.49		4.38		5.15	
Q3	6.92		12.16		6.46		4.75		6.82	
Max	54.6		24.6		14.2		6.0		54.6	

N: total number of subjects; n: number of non-missing observations; SP: spasticity; UL: upper limb.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.17］

国内 3099 試験 LITP の 11 名は、年齢（平均値 ± 標準偏差）が 52.4 ± 7.8 歳、男性の割合が 90.9%（10/11 名）、体重（平均値 ± 標準偏差）が 72.9 ± 11.0 kg であった［表 2.7.6.4-11］。LITP では、11 名全員にボツリヌス毒素製剤による治療歴があった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.15］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での人口統計学的特性を表 2.7.4-19 に示す。

NT 201 群及びプラセボ群（以下、同順）で、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 56.0 ± 11.5 歳及び 55.9 ± 12.1 歳、男性の割合は 58.3%（165/283 名）及び 61.0%（111/182 名）、体重（平均値 ± 標準偏差）は 76.34 ± 14.97 kg 及び 77.41 ± 13.79 kg、白人の割合は 87.6%（248/283 名）及び 91.2%（166/182 名）、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者は 94.7%（268/283 名）及び 94.5%（172/182 名）であった。いずれの項目でも NT 201 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-19　人口統計学的特性［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	Pooled placebo-controlled SP studies [a]		3001 MP [a]		0410/1 MP	
	NT 201 N=283	Placebo N=182	NT 201 N=210	Placebo N=107	NT 201 N=73	Placebo N=75
Age (years)						
Mean (SD)	56.0 (11.5)	55.9 (12.1)	55.3 (11.9)	57.8 (10.9)	58.1 (10.1)	53.3 (13.3)
Min, Max	20, 79	23, 79	20, 79	29, 78	34, 78	23, 79
Gender (n [%])						
Male	165 (58.3%)	111 (61.0%)	120 (57.1%)	61 (57.0%)	45 (61.6%)	50 (66.7%)
Female	118 (41.7%)	71 (39.0%)	90 (42.9%)	46 (43.0%)	28 (38.4%)	25 (33.3%)
Weight (kilograms)						
Mean (SD)	76.34 (14.97)	77.41 (13.79)	76.32 (14.89)	77.49 (14.59)	76.40 (15.30)	77.29 (12.65)
Min, Max	49.0, 126.2	41.0, 129.0	50.0, 121.0	51.0, 129.0	49.0, 126.2	41.0, 115.0
Body Mass Index (kilograms/ square meters)						
Mean (SD)	26.83 (4.45)	26.80 (3.90)	26.99 (4.40)	27.17 (4.12)	26.39 (4.58)	26.27 (3.54)
Min, Max	18.4, 43.4	15.4, 44.6	18.4, 43.4	19.4, 44.6	19.9, 41.2	15.4, 38.0
Ethnicity (n [%]))						
Hispanic/Latino	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not Hispanic/Latino	22 (7.8%)	12 (6.6%)	22 (10.5%)	12 (11.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	257 (90.8%)	170 (93.4%)	184 (87.6%)	95 (88.8%)	73 (100%)	75 (100%)
Race (n [%])						
White	248 (87.6%)	166 (91.2%)	175 (83.3%)	91 (85.0%)	73 (100%)	75 (100%)
Black/ African American	6 (2.1%)	3 (1.6%)	6 (2.9%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian [b]	27 (9.5%)	13 (7.1%)	27 (12.9%)	13 (12.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Baseline Disease Severity (n [%]) [c]						
Mild	76 (26.9%)	46 (25.3%)	55 (26.2%)	19 (17.8%)	21 (28.8%)	27 (36.0%)
Moderate	187 (66.1%)	119 (65.4%)	141 (67.1%)	75 (70.1%)	46 (63.0%)	44 (58.7%)
Severe	20 (7.1%)	17 (9.3%)	14 (6.7%)	13 (12.1%)	6 (8.2%)	4 (5.3%)

表 2.7.4-19 人口統計学的特性［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

	Pooled placebo-controlled SP studies [a)]		3001 MP [a)]		0410/1 MP	
	NT 201 N=283	Placebo N=182	NT 201 N=210	Placebo N=107	NT 201 N=73	Placebo N=75
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n [%])						
Treatment-naïve [d)]	268 (94.7%)	172 (94.5%)	207 (98.6%)	107 (100.0%)	61 (83.6%)	65 (86.7%)
Pre-treated	15 (5.3%)	10 (5.5%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	12 (16.4%)	10 (13.3%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
The pooled Overseas placebo-controlled UL SP studies were: SP3001 MP and 0410 MP.

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

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

c) Baseline disease severity: Ashworth Score in the plantar flexor: mild=0-2, moderate=3, severe=4 as assessed by investigator's rating.

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

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; MP: main period; N: number of subjects; SD: standard deviation; SP: spasticity.
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 3.2.2.1, Table 3.2.2.3, Table 3.2.3］

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析では、475 名が NT 201 を投与され、182 名がプラセボを投与された。海外単回投与での人口統計学的特性を表 2.7.4-20 に示す。

海外単回投与の併合解析では、NT 201 群のほとんどが白人、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 55.8 ± 12.7 歳で、多くの被験者のベースライン時の痙縮の重症度は中等度であった。性別では女性［41.9%（199/475 名）］と比較して男性［58.1%（276/475 名）］が多く、74.7%（355/475 名）の被験者がボツリヌス毒素製剤による治療歴なしであった。プラセボ群では、多くの被験者が白人及び男性、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 55.9 ± 12.1 歳で、多くの被験者のベースライン時の痙縮の重症度は中等度であった。また、ほとんどの被験者［94.5%（172/182 名）］がボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者であった。

海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP のすべての被験者、海外 0607 試験のほとんどの被験者の痙縮の原因疾患は脳卒中であったために、海外単回投与の併合データでの年齢及び性別の分布は、脳卒中患者の人口統計学的特性[1)]と同様であった。

表 2.7.4-20　人口統計学的特性［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	Pooled SP studies [a]		3001 MP [a]		0410/1 MP		0607 [a]
	NT 201 N=475	Placebo N=182	NT 201 N=210	Placebo N=107	NT 201 N=73	Placebo N=75	NT 201 N=192
Age (years)							
Mean (SD)	55.8 (12.7)	55.9 (12.1)	55.3 (11.9)	57.8 (10.9)	58.1 (10.1)	53.3 (13.3)	55.4 (14.3)
Min, Max	18, 82	23, 79	20, 79	29, 78	34, 78	23, 79	18, 82
Gender (n (%))							
Male	276 (58.1%)	111 (61.0%)	120 (57.1%)	61 (57.0%)	45 (61.6%)	50 (66.7%)	111 (57.8%)
Female	199 (41.9%)	71 (39.0%)	90 (42.9%)	46 (43.0%)	28 (38.4%)	25 (33.3%)	81 (42.2%)
Weight (kilograms)							
Mean (SD)	75.21 (14.46)	77.41 (13.79)	76.32 (14.89)	77.49 (14.59)	76.40 (15.30)	77.29 (12.65)	73.53 (13.54)
Min, Max	44.0, 126.2	41.0, 129.0	50.0, 121.0	51.0, 129.0	49.0, 126.2	41.0, 115.0	44.0, 120.0
Body Mass Index (kilograms/ square meters)							
Mean	26.56 (4.29)	26.80 (3.90)	26.99 (4.40)	27.17 (4.12)	26.39 (4.58)	26.27 (3.54)	26.15 (4.02)
Min, Max	17.9, 43.4	15.4, 44.6	18.4, 43.4	19.4, 44.6	19.9, 41.2	15.4, 38.0	17.9, 40.7
Ethnicity (n [%])							
Hispanic/Latino	6 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Not Hispanic/Latino	22 (4.6%)	12 (6.6%)	22 (10.5%)	12 (11.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	447 (94.1%)	170 (93.4%)	184 (87.6%)	95 (88.8%)	73 (100%)	75 (100%)	190 (99.0%)
Race (n [%])							
White	402 (84.6%)	166 (91.2%)	175 (83.3%)	91 (85.0%)	73 (100%)	75 (100%)	154 (80.2%)
Black/ African American	7 (1.5%)	3 (1.6%)	6 (2.9%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Asian [b]	28 (5.9%)	13 (7.1%)	27 (12.9%)	13 (12.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	3 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)
Missing	34 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	34 (17.7%)
Baseline Disease Severity (n [%]) [c]							
Mild	138 (29.1%)	46 (25.3%)	55 (26.2%)	19 (17.8%)	21 (28.8%)	27 (36.0%)	62 (32.3%)
Moderate	300 (63.2%)	119 (65.4%)	141 (67.1%)	75 (70.1%)	46 (63.0%)	44 (58.7%)	113 (58.9%)
Severe	37 (7.8%)	17 (9.3%)	14 (6.7%)	13 (12.1%)	6 (8.2%)	4 (5.3%)	17 (8.9%)

表 2.7.4-20　人口統計学的特性［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

	Pooled SP studies [a]		3001 MP [a]		0410/1 MP		0607 [a]
	NT 201 N=475	Placebo N=182	NT 201 N=210	Placebo N=107	NT 201 N=73	Placebo N=75	NT 201 N=192
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n [%])							
Treatment-naïve [d]	355 (74.7%)	172 (94.5%)	207 (98.6%)	107 (100.0%)	61 (83.6%)	65 (86.7%)	87 (45.3%)
Pre-treated	120 (25.3%)	10 (5.5%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	12 (16.4%)	10 (13.3%)	105 (54.7%)

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

a）The measurement of weight was missing for one subject in the NT 201 treatment group in Study SP/3001 MP and for two subjects in Study 0607, therefore the subject numbers for weight and BMI are lower in these studies. The pooled Overseas single-dose UL SP studies were: SP/3001 MP, 0410/1 MP and 0607.

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

c）Baseline disease severity: Ashworth Score in the plantar flexor: mild=0-2, moderate=3, severe=4 as assessed by investigator's rating.

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

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

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 3.2.1, Table 3.2.2.1, Table 3.2.2.2, Table 3.2.2.3］

2.7.4.1.3.1.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での人口統計学的特性を表 2.7.4-21 に示す。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は 58.9 ± 11.6 歳、男性の割合は 75.9%（82/108 名）、体重（平均値 ± 標準偏差）は 65.86 ± 11.95 kg であった。いずれの項目も、MP の全体（NT 201 群とプラセボ群の合計の 100 名）［表 2.7.4-16］とほぼ同様であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴ありの被験者は、71.3%（77/108 名）であった。

表 2.7.4-21　人口統計学的特性［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=108
Age (years)	
Mean (SD)	58.9 (11.6)
Min, Max	23, 79
Gender (n [%])	
Male	82 (75.9%)
Female	26 (24.1%)
Weight (kilograms)	
Mean (SD)	65.86 (11.95)
Min, Max	42.0, 110.8
Body Mass Index (kilograms/ square meters)	
Mean (SD)	24.29 (3.74)
Min, Max	17.8, 39.1
Race (n [%])	
Asian	108 (100.0%)
Baseline Disease Severity (n [%]) [a)]	
Mild	11 (10.2%)
Moderate	97 (89.8%)
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n [%])	
Treatment-naïve [b)]	31 (28.7%)
Pre-treated	77 (71.3%)

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

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

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

Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SD: standard deviation; SP: spasticity.

出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.1］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での人口統計学的特性を表 2.7.4-22 に示す。

海外反復投与の併合データは、海外単回投与の併合データと同様であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 55.8 ± 11.8 歳、ほとんどの被験者が白人で、ボツリヌス毒素製剤による治療歴なしであり、多くの被験者のベースライン時の痙縮の重症度は中等度であった。被

験者の性別は女性と比較して男性が多かった。

表 2.7.4-22　人口統計学的特性［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）］の併合解析（安全性解析対象集団）

	NT 201 [a)] N=456
Age (years)	
Mean (SD)	55.8 (11.8)
Min, Max	20, 79
Gender (n (%))	
Male	271 (59.4%)
Female	185 (40.6%)
Weight (kilograms)	
Mean (SD)	76.92 (14.53)
Min, Max	41.0, 129.0
Body Mass Index (kilograms/ square meters)	
Mean (SD)	26.84 (4.25)
Min, Max	15.4, 44.6
Ethnicity (n (%))	
Hispanic/Latino	4 (0.9%)
Not Hispanic/Latino	34 (7.5%)
Missing	418 (91.7%)
Race (n (%))	
White	410 (89.9%)
Black/African American	9 (2.0%)
Asian [b)]	35 (7.7%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2%)
Other	1 (0.2%)
Baseline Disease Severity (n (%)) [c)]	
Mild	120 (26.3%)
Moderate	300 (65.8%)
Severe	36 (7.9%)
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n (%))	
Treatment-naïve [d)]	431 (94.5%)
Pre-treated	25 (5.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
The pooled Overseas repeated-dose UL SP studies include studies SP/3001 MP and SP/3001 OLEX, 0410/1 MP, 0410/2 OLEX.

a）The measurement of weight was missing for 1 subject in the repeated-dose studies, therefore the subject numbers for weight and BMI are lower here.
b）In the Overseas studies, Asian subjects were from sites outside Japan only.
c）Baseline disease severity: Ashworth Score in the plantar flexor: mild=0-2, moderate=3, severe=4 as assessed by investigator's rating.
d）Subjects were considered treatment-naïve if they had not received previous treatment with Botulinum toxin for SP in the year before study entry.

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SD: standard deviation; SP: spasticity.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.2.1］

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での人口統計学的特性を表 2.7.4-23 に示す。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は 53.7±13.1 歳、多くの被験者が白人［83.2%（129/155 名）］で、多くの被験者のベースライン時の痙縮の重症度は中等度であった。性別は女性［32.9%（51/155 名）］と比較して男性［67.1%（104/155 名）］が多かった。多くの被験者が、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者であった［76.8%（119/155 名）］。

表 2.7.4-23　人口統計学的特性（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=155
Age (years)	
Mean (SD)	53.7 (13.1)
Min, Max	23, 80
Gender (n (%))	
Male	104 (67.1%)
Female	51 (32.9%)
Weight (kilograms)	
Mean (SD)	80.03 (15.52)
Min, Max	50.3, 133.0
Body Mass Index (kilograms/ square meters)	
Mean (SD)	27.46 (4.86)
Min, Max	18.3, 45.8
Ethnicity (n (%))	
Hispanic/Latino	17 (11.0%)
Not Hispanic/Latino	138 (89.0%)
Race (n (%))	
White	129 (83.2%)
Black/African American	4 (2.6%)
Asian [a)]	1 (0.6%)
Other	2 (1.3%)
Missing	19 (12.3%)
Baseline Disease Severity (n (%)) [b)]	
Mild	17 (11.0%)
Moderate	110 (71.0%)
Severe	28 (18.1%)
Pre-treatment with Botulinum Toxin (n (%)) [c)]	
Treatment-naïve	36 (23.2%)
Pre-treated	119 (76.8%)

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

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

b）Baseline disease severity: Ashworth Score in the plantar flexor: mild=0-2, moderate=3, severe=4 as assessed by investigator's rating.

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

Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; SD: standard deviation

出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.3.1］

2.7.4.1.3.2　既往歴、合併症

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP では、すべての被験者が既往歴を有しており、NT 201 群及びプラセボ群共に器官別大分類で「神経系障害」に分類される事象が最も多かった［それぞれ、98.5%（66/67 名）及び 100.0%（33/33 名）］［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 4.1.1］。基本語別で MP の全被験者で最も多かった既往歴は脳出血［40.0%（40/100 名）］であり、次いで脳梗塞［34.0%（34/100 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.4.2］。すべての被験者が合併症を有しており、NT 201 群及びプラセボ群共に、器官別大分類で「神経系障害」に分類される事象が最も多かった［それぞれ、92.5%（62/67 名）及び 93.9%（31/33 名）］［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 4.2.1］。基本語別で MP の全被験者で最も多かっ

た合併症は片麻痺［84.0%（84/100 名）］であり、次いで高血圧［80.0%（80/100 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.5.2］。

国内 3099 試験 LITP では、すべての被験者が既往歴を有しており、器官別大分類で「神経系障害」に分類される事象が最も多く［100.0%（11/11 名）］、基本語別で最も多かった既往歴は被殻出血［45.5%（5/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.4.1］。すべての被験者が合併症を有しており、器官別大分類で「神経系障害」に分類される事象が最も多く［100.0%（11/11 名）］、基本語別で最も多かった合併症は高血圧［90.9%（10/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.5.1］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析では、NT 201 群及びプラセボ群（以下、同順）で、それぞれ 85.9%（408/475 名）及び 86.3%（157/182 名）の被験者が既往歴を有しており、器官別大分類で「神経系障害」に分類される事象が最も多かった［それぞれ 63.4%（301/475 名）及び 69.8%（127/182 名）］［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 4.1.2.1］。NT 201 群の 96.0%（456/475 名）の被験者が合併症を有しており、最も多かった合併症は器官別大分類で「神経系障害」［68.0%（323/475 名）］であり、次いで「血管障害」［66.5%（316/475 名）］であった。プラセボ群では、98.9%（180/182 名）の被験者が合併症を有しており、最も多かった合併症は器官別大分類の「血管障害」［73.1%（133/182 名）］であり、次いで「神経系障害」［70.9%（129/182 名）］であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 4.2.2.1］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

スクリーニングの時点で、62.6%（97/155 名）の被験者が既往歴を有しており、器官別大分類（MedDRA version 15.0）では「外科および内科処置」に分類される事象が最も多く［43.9%（68/155 名）］、基本語別で最も多かった既往歴は脳血管発作［7.7%（12/155 名）］であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.1.3.5］。合併症を有していた被験者は 94.2%（146/155 名）であり、器官別大分類（MedDRA version 15.0）では「血管障害」に分類される事象が最も多く［58.1%（90/155 名）］、基本語別で最も多かった合併症は高血圧［48.4%（75/155 名）］であり、次いでうつ病［34.8%（54/155 名）］であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.1.3.6］。

2.7.4.1.3.3　前治療薬、併用薬

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験 MP では、NT 201 群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ 80.6%（54/67 名）及び 87.9%（29/33 名）の被験者が前治療歴を有しており、最も多く使用されていた前治療薬は世界保健機関の解剖治療化学分類法（Anatomical, Therapeutic, Chemical

Classification System of the World Health Organization：ATC 分類）のクラス 2（以下、同様）で「筋弛緩薬」［それぞれ 74.6%（50/67 名）及び 84.8%（28/33 名）］であった［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 5.1.1］。併用薬を使用した被験者は NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 100.0%（67/67 名）及び 97.0%（32/33 名）であり、最も多く使用された併用薬は NT 201 群では「レニン-アンジオテンシン系作用薬」及び「胃酸関連疾患用薬」［共に、55.2%（37/67 名）］、プラセボ群では「レニン-アンジオテンシン系作用薬」［66.7%（22/33 名）］であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 5.2.1］。

LITP では、90.9%（10/11 名）の被験者に前治療歴があり、最も多く使用されていた前治療薬は「筋弛緩薬」［90.9%（10/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.6.1］。併用薬を使用していた被験者は 100.0%（11/11 名）であり、最も多く使用された併用薬は「レニン-アンジオテンシン系作用薬」［72.7%（8/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.1］。

OLEX 期では、併用薬を使用した被験者は全体で 99.0%（99/100 名）であり、最も多く使用された併用薬は「酸関連疾患用薬」［63.0%（63/100 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.9］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析では、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 37.1%（176/475 名）及び 40.7%（74/182 名）の被験者が前治療歴を有しており、最も多く使用された前治療薬は「筋弛緩薬」［それぞれ 28.2%（134/475 名）及び 28.6%（52/182 名）］であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 5.1.2.1］。併用薬を使用した被験者は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 98.3%（467/475 名）及び 98.4%（179/182 名）であり、最も多く使用された併用薬は「抗血栓薬」［それぞれ、73.1%（347/475 名）及び 69.8%（127/182 名）］であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4 Table 5.2.2.1］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

9.7%（15/155 名）の被験者が前治療歴を有し［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.1.4.1］、98.7%（153/155 名）の被験者が併用薬を使用した。最も多く使用された併用薬は「抗血栓薬」［64.5%（100/155 名）］であり、次いで「脂質修飾剤」［57.4%（89/155 名）］であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 16］。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

（1）単回投与

1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP での有害事象の概要を表 2.7.4-24 に示す。

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

表 2.7.4-24　有害事象の概要（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

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

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

LITP では、有害事象の発現割合は 45.5%（5/11 名）であった。死亡、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象は認められなかった［表 2.7.6.4-36］。

2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での有害事象の概要を表 2.7.4-25 に示す。

有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 25.4%（72/283 名）及び 21.4%（39/182 名）、副作用の発現割合はそれぞれ 3.5%（10/283 名）及び 2.7%（5/182

名）、特に注目すべき有害事象の発現割合はそれぞれ 2.8%（8/283 名）及び 2.2%（4/182 名）であり、NT 201 群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は 4.2%（12/283 名）及び 1.6%（3/182 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群でやや高かった。重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。治験中止に至った有害事象が 3 名［NT 201 群：0.4%（1/283 名）、プラセボ群：1.1%（2/182 名）］の被験者に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。有害事象による死亡は NT 201 群には認められず、プラセボ群では 0.5%（1/182 名）に認められた。

表 2.7.4-25　有害事象の概要［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=283	Placebo N=182
Any AE	72 (25.4%)	39 (21.4%)
Any AE related to treatment	10 (3.5%)	5 (2.7%)
Any AESI	8 (2.8%)	4 (2.2%)
Any AESI related to treatment	4 (1.4%)	3 (1.6%)
Any SAE	12 (4.2%)	3 (1.6%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	1 (0.4%)	2 (1.1%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any fatal AE	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; N: number of subjects; SAE: serious adverse event
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.1.2.3］

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析での有害事象の概要を表 2.7.4-26 に示す。

有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 30.5%（145/475 名）及び 21.4%（39/182 名）、副作用の発現割合はそれぞれ 5.9%（28/475 名）及び 2.7%（5/182 名）、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 5.1%（24/475 名）及び 1.6%（3/182 名）であり、いずれもプラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。特に注目すべき有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.7%（13/475 名）及び 2.2%（4/182 名）であり、NT 201 群とプラセボ群で同程度であった。治験中止に至った有害事象が 3 名［NT 201 群：0.2%（1/475 名）、プラセボ群：1.1%（2/182 名）］の被験者に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。有害事象による死亡は NT 201 群には認められず、プラセボ群では 0.5%（1/182 名）に認められた。

表 2.7.4-26　有害事象の概要［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析］（安全性解析対象集団）

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

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

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

AE: adverse event; AESI: adverse event of special interest; MP: main period; N: number of subjects; SAE: serious adverse event; SP: spasticity; UL: upper limb

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

（2）反復投与

1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での有害事象の概要を表 2.7.4-27 に示す。

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

表 2.7.4-27　有害事象の概要［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=108
Any AE	76 (70.4%)
Any AE related to treatment	14 (13.0%)
Any AESI	9 (8.3%)
Any AESI related to treatment	5 (4.6%)
Any SAE	6 (5.6%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	3 (2.8%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	0 (0.0%)
Any fatal AE	0 (0.0%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)

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

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での投与ごとでの有害事象の概要を表 2.7.4-28 に示す。

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

表 2.7.4-28　投与ごとの有害事象の概要［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Subjects with					
		AEs	Related AEs	AESIs	Related AESIs	SAEs	Related SAEs
1	108	46 (42.6%)	9 (8.3%)	6 (5.6%)	4 (3.7%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
2	97	33 (34.0%)	2 (2.1%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
3	88	27 (30.7%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)
4	58	18 (31.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での有害事象の概要を表 2.7.4-29 に示す。

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

表 2.7.4-29　有害事象の概要［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX）、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=456
Any AE	206 (45.2%)
Any AE related to treatment	34 (7.5%)
Any AESI	27 (5.9%)
Any AESI related to treatment	17 (3.7%)
Any SAE	57 (12.5%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	20 (4.4%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	3 (0.7%)
Any fatal AE	7 (1.5%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)

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

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での投与ごとの有害事象の概要を表 2.7.4-30 に示す。

有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で 24.6%（112/456 名）、2 回目で 23.8%（102/429 名）、3 回目で 15.6%（61/390 名）、4 回目で 16.0%（43/268 名）、5 回目で 19.6%（10/51

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

表 2.7.4-30　投与ごとの有害事象の概要［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Subjects with					
		AEs	Related AEs	AESIs	Related AESIs	SAEs	Related SAEs
1	456	112 (24.6%)	17 (3.7%)	16 (3.5%)	10 (2.2%)	19 (4.2%)	0 (0.0%)
2	429	102 (23.8%)	12 (2.8%)	9 (2.1%)	6 (1.4%)	22 (5.1%)	0 (0.0%)
3	390	61 (15.6%)	9 (2.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	10 (2.6%)	0 (0.0%)
4	268	43 (16.0%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	9 (3.4%)	0 (0.0%)
5	51	10 (19.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.8%)	0 (0.0%)
6	7	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での有害事象の概要を表 2.7.4-31 に示す。

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

表 2.7.4-31　有害事象の概要（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

	NT 201 N=155
Any AE	97 (62.6%)
Any AE related to treatment	17 (11.0%)
Any AESI	19 (12.3%)
Any AESI related to treatment	8 (5.2%)
Any SAE	17 (11.0%)
Any SAE related to treatment	0 (0.0%)
Any AE leading to premature discontinuation	5 (3.2%)
Any AE leading to premature discontinuation related to treatment	4 (2.6%)
Any fatal AE	0 (0.0%)
Any fatal AE related to treatment	0 (0.0%)

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

海外 3053 試験での投与ごとの有害事象の概要を表 2.7.4-32 に示す。

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

表 2.7.4-32　投与ごとの有害事象の概要（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection session	N	Subjects with					
		AEs	Related AEs	AESIs	Related AESIs	SAEs	Related SAEs
1	155	57 (36.8%)	7 (4.5%)	6 (3.9%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)
2	152	55 (36.2%)	8 (5.3%)	7 (4.6%)	4 (2.6%)	11 (7.2%)	0 (0.0%)
3	140	36 (25.7%)	4 (2.9%)	7 (5.0%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)

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

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-33 に示し、すべての有害事象を［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.1.1.2］に示す。

器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は NT 201 群及びプラセボ群共に「感染症および寄生虫症」［それぞれ 22.4%（15/67 名）及び 15.2%（5/33 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は、NT 201 群では上咽頭炎［17.9%（12/67 名）］、プラセボ群では上咽頭炎、転倒、及び湿疹［各 6.1%（2/33 名）］であった。

プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象は、上咽頭炎［NT 201 群：17.9%（12/67 名）及びプラセボ群：6.1%（2/33 名）］であった。発現した上咽頭炎と治験薬との因果関係はすべて「関連なし」であり、重症度は NT 201 群の 2 名及びプラセボ群の 1 名が中等度で、その他 11 名は軽度であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.2.1.2、Table 6.2.3.1.2］。また、挫傷及び関節痛［いずれも NT 201 群：4.5%（3/67 名）及びプラセボ群：0.0%（0/33 名）］、咽頭炎、上気道感染、背部痛、筋骨格痛、嘔吐、そう痒症、及び構語障害［いずれも NT 201 群：3.0%（2/67 名）及びプラセボ群：0.0%（0/33 名）］も、プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が 3%以上高かった。

表 2.7.4-33　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67	Placebo N=33
Subjects with AEs	全体	32 (47.8%)	12 (36.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (22.4%)	5 (15.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	12 (17.9%)	2 (6.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.5%)	1 (3.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (11.9%)	3 (9.1%)
Contusion	挫傷	3 (4.5%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	2 (3.0%)	2 (6.1%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (11.9%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	3 (4.5%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (9.0%)	2 (6.1%)
Vomiting	嘔吐	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5%)	1 (3.0%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (6.0%)	4 (12.1%)
Pruritus	そう痒症	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	2 (6.1%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (6.0%)	1 (3.0%)
Dysarthria	構語障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.0%)	1 (3.0%)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.5%)	1 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5%)	1 (3.0%)
Pyrexia	発熱	1 (1.5%)	1 (3.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	1 (3.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC:

system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.1.1.2］

NT 201 群の 67 名のうち、投与量が 400 U であった被験者は 44 名、250 U であった被験者は 23 名であり、400 U 超投与された被験者はいなかった。比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、投与量別に表 2.7.4-34 に示す。

有害事象の発現割合は、NT 201 250 U 群で 43.5%（10/23 名）及び NT 201 400 U 群で 50.0%（22/44 名）であった。器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は、NT 201 250 U 群では「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」［各 13.0%（3/23 名）］、NT 201 400 U 群では「感染症および寄生虫症」［27.3%（12/44 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は、NT 201 250 U 群及び NT 201 400 U 群共に、上咽頭炎［NT 201 250 U 群：13.0%（3/23 名）、NT 201 400 U 群：20.5%（9/44 名）］であった。発現した上咽頭炎と治験薬との因果関係はすべて「関連なし」であり、重症度は NT 201 250 U 群の 1 名及び NT 201 400 U 群の 1 名が中等度で、その他 10 名はすべて軽度であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.2.1.2、Table 6.2.3.1.2］。

表 2.7.4-34　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の投与量別発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	250 U N=23	400 U N=44	>400 U N=0
Subjects with AEs	全体	10 (43.5%)	22 (50.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (13.0%)	12 (27.3%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (13.0%)	9 (20.5%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3%)	7 (15.9%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	1 (4.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3%)	7 (15.9%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (4.3%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (13.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (4.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (8.7%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Pruritus	そう痒症	1 (4.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Pyrexia	発熱	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.10.1.1, Table 6.2.10.1.2］

プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、400 U では上咽頭炎［NT 201 群：20.5%（9/44 名）、プラセボ群：9.1%（2/22 名）、以下同順］及び挫傷［6.8%（3/44 名）、0.0%（0/22 名）］、250 U では上咽頭炎［13.0%（3/23 名）、0.0%（0/11 名）］のみであった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.14］。

国内 3099 試験 LITP では、45.5%（5/11 名）の被験者に有害事象が発現した。2 名以上に認められた有害事象は、上咽頭炎［27.3%（3/11 名）］及び注射部位内出血［18.2%（2/11 名）］であった［表 2.7.6.4-39］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-35 に示し、すべての有害事象を［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.1.2.3.1、Table 6.2.1.2.3.2］に示す。

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

表 2.7.4-35　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=283	Placebo N=182
Subjects with AEs	全体	72 (25.4%)	39 (21.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	19 (6.7%)	12 (6.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (5.7%)	12 (6.6%)
Epilepsy	てんかん	6 (2.1%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	3 (1.1%)	4 (2.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (3.9%)	8 (4.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (3.5%)	4 (2.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (3.2%)	4 (2.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (2.8%)	4 (2.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.5%)	3 (1.6%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.1.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与の併合解析での NT 201 群のうち、投与量が 400 U 未満であった被験者は 66 名、400 U であった被験者は 216 名、400 U 超であった被験者は 1 名であった。投与量が 400 U 未満であった被験者は、いずれも海外 0410 試験の被験者であり、400 U の被験者の大半（209/216 名）は海外 SP3001 試験の被験者であった。投与量別の有害事象の発現割合は、400 U 未満で 36.4%（24/66 名）、400 U で 21.8%（47/216 名）、及び 400 U 超で 100.0%（1/1 名）であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は、400 U 未満では高血糖［4.5%（3/66 名）］、400 U では上気道感染、てんかん、及び口内乾燥［各 1.9%（4/216 名）］であり、400 U 超の 1 例は転倒であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.10.2.3.1、Table 6.2.10.2.3.2］。

NT 201 の投与量の増加に伴う有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験での比較的よくみられる有害事象（器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-36 に示し、すべての有害事象を［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.1.2.2.2.1、Table 6.2.1.2.2.2.2］に示す。

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

表 2.7.4-36　比較的よくみられる有害事象（器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=192
Subjects with AEs	全体	73 (38.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	20 (10.4%)
Epilepsy	てんかん	6 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (9.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (6.8%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	4 (2.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (6.3%)
Nausea	悪心	4 (2.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (5.7%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (2.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (4.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (3.6%)
Vascular disorders	血管障害	7 (3.6%)
Eye disorders	神経系障害	4 (2.1%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.1.2.2.2.2]

2.7.4.2.1.1.1.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（国内 3099 試験 MP/LITP 及び OLEX 期）での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-37 に示し、すべての有害事象を［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.1.2］に示す。

反復投与全体で、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「感染症および寄生虫症」［32.4%（35/108 名）］であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」［20.4%（22/108 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎［22.2%（24/108 名）］であり、次いで挫傷［8.3%（9/108 名）］であった。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった。

なお、NT 201 の上肢痙縮適応に関する米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）による審査中に、海外プラセボ対照試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）で、てんかんの発現割合がプラセボ群と比較して NT 201 群で高い傾向であったため、痙攣を副作用として注意喚起するよう FDA より要望された。精査した結果、因果関係は明確でなく、交絡因子の影響も考えられた。したがって、国内 3099 試験では、痙攣を注意深いモニタリングが必要な有害事象と定義した。国内 3099 試験の反復投与中に痙攣の発現はなく、MedDRA SMQ の「痙攣（Convulsions）（広域検索用語）」に該当する有害事象として、てんかん 0.9%（1/108 名）が認められた［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.1.2］。当該被験者（被験者識別番号：[redacted]）は、ベースライン時にてんかんが合併症であると診

断されていた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.4.5］。てんかんは、OLEX 期に発現し、重症度は中等度であり、同日中に回復し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.7］。

表 2.7.4-37 比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=108	Injection session 1 N=108	Injection session 2 N=97	Injection session 3 N=88	Injection session 4 N=58
Subjects with AEs	全体	76 (70.4%)	46 (42.6%)	33 (34.0%)	27 (30.7%)	18 (31.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35 (32.4%)	20 (18.5%)	12 (12.4%)	9 (10.2%)	8 (13.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	24 (22.2%)	15 (13.9%)	6 (6.2%)	6 (6.8%)	5 (8.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	22 (20.4%)	10 (9.3%)	4 (4.1%)	9 (10.2%)	2 (3.4%)
Contusion	挫傷	9 (8.3%)	4 (3.7%)	2 (2.1%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	8 (7.4%)	2 (1.9%)	2 (2.1%)	3 (3.4%)	1 (1.7%)
Wound	創傷	3 (2.8%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	21 (19.4%)	12 (11.1%)	6 (6.2%)	3 (3.4%)	3 (5.2%)
Back pain	背部痛	5 (4.6%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (3.7%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (3.7%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Arthralgia	関節痛	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (14.8%)	6 (5.6%)	3 (3.1%)	4 (4.5%)	3 (5.2%)
Eczema	湿疹	4 (3.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (3.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (13.9%)	8 (7.4%)	3 (3.1%)	3 (3.4%)	3 (5.2%)
Diarrhoea	下痢	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (12.0%)	7 (6.5%)	4 (4.1%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	3 (2.8%)	1 (0.9%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.5%)	3 (2.8%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (5.6%)	2 (1.9%)	3 (3.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (3.7%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.4%)
Investigations	臨床検査	4 (3.7%)	0 (0.0%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (3.7%)	2 (1.9%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.2.1.1.2］

反復投与 3 回目では、実際には NT 201 を 400 U 投与されたが EDC での入力時に小数点以下第 2 位の数字を四捨五入し 1.25 mL を 1.3 mL として入力されたために 400 U 超と分類された被験者が 1 名いたが［表 2.7.4-10］、この被験者に反復投与 3 回目に有害事象は発現しなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.7］。反復投与 1 回目の投与量別の有害事象の発現割合は、400 U 未満及び 400 U で 43.5%（10/23 名）及び 42.4%（36/85 名）であり、同程度であった。また、投与量の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.8.1.1］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-38 に示す。

反復投与全体で、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「感染症および寄生虫症」［15.1%（69/456 名）］であり、次いで「神経系障害」［13.6%（62/456 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象はてんかん［3.7%（17/456 名）］であり、次いで筋痙直［3.5%（16/456 名）］であった。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-38　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）[海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析]（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=456	Injection session 1 N=456	Injection session 2 N=429	Injection session 3 N=390	Injection session 4 N=268	Injection session 5 N=51	Injection session 6 N=7
Subjects with AEs	全体	206 (45.2%)	112 (24.6%)	102 (23.8%)	61 (15.6%)	43 (16.0%)	10 (19.6%)	1 (14.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	69 (15.1%)	28 (6.1%)	29 (6.8%)	15 (3.8%)	8 (3.0%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (3.1%)	6 (1.3%)	5 (1.2%)	5 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	9 (2.0%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	62 (13.6%)	27 (5.9%)	25 (5.8%)	13 (3.3%)	5 (1.9%)	3 (5.9%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	17 (3.7%)	8 (1.8%)	5 (1.2%)	4 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	16 (3.5%)	5 (1.1%)	8 (1.9%)	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	40 (8.8%)	13 (2.9%)	17 (4.0%)	13 (3.3%)	9 (3.4%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (3.3%)	4 (0.9%)	4 (0.9%)	6 (1.5%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	9 (2.0%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	3 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
International normalized ratio increased	国際標準比増加	9 (2.0%)	1 (0.2%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	33 (7.2%)	16 (3.5%)	10 (2.3%)	1 (0.3%)	6 (2.2%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	30 (6.6%)	12 (2.6%)	10 (2.3%)	6 (1.5%)	6 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	9 (2.0%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	23 (5.0%)	12 (2.6%)	5 (1.2%)	5 (1.3%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	23 (5.0%)	10 (2.2%)	9 (2.1%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (2.0%)	1 (14.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (4.2%)	10 (2.2%)	8 (1.9%)	4 (1.0%)	1 (0.4%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	17 (3.7%)	7 (1.5%)	3 (0.7%)	5 (1.3%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	11 (2.4%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.8%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (3.3%)	6 (1.3%)	4 (0.9%)	3 (0.8%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	14 (3.1%)	5 (1.1%)	3 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (1.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (2.6%)	8 (1.8%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	10 (2.2%)	6 (1.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (2.2%)	2 (0.4%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (0.7%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (2.2%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	10 (2.2%)	6 (1.3%)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class

出典：[5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.2.1.2]

多くの被験者（反復投与 5 回目では 56.9%、他の投与では 71%超）が 400 U の NT 201 を投与され、反復投与 3 回目の 3 名及び反復投与 1 回目の 1 名が 400 U 超であり、その他の被験者の NT 201 の投与量は 400 U 未満であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 1.2.1.1］。反復投与 1 回目～4 回目では、有害事象の発現割合は 400 U と比較して 400 U 未満で高く、反復投与 1 回目では 400 U 未満及び 400 U（以下、同順）でそれぞれ 34.3%（37/108 名）及び 21.3%（74/347 名）、2 回目でそれぞれ 26.1%（18/69 名）及び 23.3%（84/360 名）、3 回目でそれぞれ 20.8%（10/48 名）及び 14.5%（49/339 名）、4 回目でそれぞれ 18.4%（7/38 名）及び 15.7%（36/230 名）であった。反復投与 5 回目では、有害事象の発現割合に投与量による差は認められなかった［18.2%（4/22 名）及び 20.7%（6/29 名）］。反復投与 6 回目では、400 U 未満の 2 名中 1 名に有害事象が発現した［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.8.2.1.2］。

NT 201 の投与量の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-39 に示す。

反復投与全体で、器官別大分類別で最も発現割合が高かった分類は「筋骨格系および結合組織障害」［20.0%（31/155 名）］であり、次いで「神経系障害」［19.4%（30/155 名）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった有害事象は転倒［7.7%（12/155 名）］であり、次いで関節痛、上咽頭炎、及び下痢［各 6.5%（10/155 名）］であった。

基本語別では、下痢の発現割合が反復投与 1 回目で 0.6%（1/155 名）、2 回目で 3.3%（5/152 名）、及び 3 回目で 4.3%（6/140 名）とわずかに上昇したが、それ以外には投与回数の増加に伴い発現割合が大きく上昇した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-39 比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=155	Injection session 1 N=155	Injection session 2 N=152	Injection session 3 N=140
Subjects with AEs	全体	97 (62.6%)	57 (36.8%)	55 (36.2%)	36 (25.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	31 (20.0%)	13 (8.4%)	12 (7.9%)	10 (7.1%)
Arthralgia	関節痛	10 (6.5%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	5 (3.6%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	8 (5.2%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.9%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (2.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (19.4%)	12 (7.7%)	14 (9.2%)	7 (5.0%)
Headache	頭痛	7 (4.5%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Seizure	痙攣発作	5 (3.2%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	4 (2.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	28 (18.1%)	13 (8.4%)	9 (5.9%)	8 (5.7%)
Fatigue	疲労	6 (3.9%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Hyperpyrexia	異常高熱	5 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (18.1%)	10 (6.5%)	15 (9.9%)	7 (5.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (6.5%)	4 (2.6%)	5 (3.3%)	3 (2.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.6%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	25 (16.1%)	9 (5.8%)	13 (8.6%)	8 (5.7%)
Diarrhoea	下痢	10 (6.5%)	1 (0.6%)	5 (3.3%)	6 (4.3%)
Dysphagia	嚥下障害	5 (3.2%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	4 (2.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	18 (11.6%)	9 (5.8%)	2 (1.3%)	10 (7.1%)
Fall	転倒	12 (7.7%)	5 (3.2%)	2 (1.3%)	8 (5.7%)
Contusion	挫傷	5 (3.2%)	3 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (6.5%)	7 (4.5%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (5.8%)	5 (3.2%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (5.8%)	6 (3.9%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
Investigations	臨床検査	8 (5.2%)	5 (3.2%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (5.2%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	4 (2.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Vascular disorders	血管障害	8 (5.2%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.9%)
Haematoma	血腫	4 (2.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)
Eye disorders	眼障害	5 (3.2%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (2.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.3.1.2］

海外 3053 試験では、反復投与 1 回目及び 2 回目の NT 201 の投与量を固定用量とし、反復投与 1 回目では 400 U、反復投与 2 回目では 600 U とした。ほとんどの被験者が規定された NT 201 の投与量を投与され、規定から外れた投与量であった被験者数は反復投与 1 回目及び 2 回目共に 10%未満であった。反復投与 3 回目では 800 U に加え 600～800 U の投与を許容したが、82.9%の被験者が 800 U を投与された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 40］。

器官別大分類別では、「感染症および寄生虫症」の発現割合が、反復投与 1 回目［6.5%（10/155 名）］及び反復投与 3 回目［5.0%（7/140 名）］と比較して反復投与 2 回目［9.9%（15/152 名）］で 3%以上高かった。基本語別では、転倒の発現割合が反復投与 1 回目［3.2%（5/155 名）］及び反復投与 2 回目［1.3%（2/152 名）］と比較して反復投与 3 回目［5.7%（8/140 名）］で 2%以上高かった。

投与量の増加に伴い発現割合が上昇した有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.3.1.1、Table 4.2.1.3.1.2］。

2.7.4.2.1.1.2　副作用

2.7.4.2.1.1.2.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP での副作用を表 2.7.4-40 に示す。

NT 201 群で最も発現割合が高かった副作用は構語障害［3.0%（2/67 名）］であり、次いで筋力低下、筋骨格痛、紅斑、皮下出血、及び嚥下障害［各 1.5%（1/67 名）］であった。

表 2.7.4-40　副作用（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67	Placebo N=33
Subjects with related AEs	全体	5 (7.5%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.1.1.2］

副作用の発現割合を、投与量別に表 2.7.4-41 に示す。

副作用の発現割合は、250 U を投与された被験者で 8.7%（2/23 名）及び 400 U を投与された被験者で 6.8%（3/44 名）であった。

表 2.7.4-41　投与量別の副作用（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	250 U N=23	400 U N=44	>400 U N=0
Subjects with related AEs	全体	2 (8.7%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.10.1.1, Table 6.3.10.1.2］

国内 3099 試験 LITP では、27.3%（3/11 名）の被験者に副作用が発現した。副作用は、注射部位内出血［18.2%（2/11 名）］及び筋力低下［9.1%（1/11 名）］であった［表 2.7.6.4-42］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での副作用を表 2.7.4-42 に示す。

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

表 2.7.4-42　副作用［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=283	Placebo N=182
Subjects with related AEs	全体	10 (3.5%)	5 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (1.1%)	2 (1.1%)
Dry mouth	口内乾燥	3 (1.1%)	1 (0.5%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	2 (1.1%)
Feeling hot	熱感	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7%)	1 (0.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.7%)	2 (1.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.1.2.3.2］

投与量別の副作用の発現割合は、400 U 未満で 3.0%（2/66 名）及び 400 U で 3.7%（8/216 名）であり、400 U 超の 1 名では副作用は認められなかった。副作用の発現割合が低かったため、基本語については投与量別での比較は困難であった［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.10.2.3.2］。

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験での副作用を表 2.7.4-43 に示す。

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

表 2.7.4-43　副作用（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=192
Subjects with related AEs	全体	18 (9.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.2%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	4 (2.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (1.0%)
Asthenia	無力症	1 (0.5%)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (2.6%)
Muscular weakness	筋力低下	3 (1.6%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (1.6%)
Nausea	悪心	2 (1.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (1.0%)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (0.5%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.0%)
Haematoma	血腫	2 (1.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.1.2.2.2.2］

2.7.4.2.1.1.2.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での副作用を表 2.7.4-44 に示す。

反復投与全体で、基本語別で最も発現割合が高かった副作用は筋力低下［3.7%（4/108 名）］であり、次いで注射部位内出血及び構語障害［各 1.9%（2/108 名）］、筋肉内出血、筋骨格痛、湿疹、紅斑、皮下出血、蕁麻疹、末梢性浮腫、筋緊張低下、及び嚥下障害［各 0.9%（1/108 名）］であった。

投与回数の増加に伴い発現割合が大きく上昇した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-44 副作用［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=108	Injection session 1 N=108	Injection session 2 N=97	Injection session 3 N=88	Injection session 4 N=58
Subjects with related AEs	全体	14 (13.0%)	9 (8.3%)	2 (2.1%)	2 (2.3%)	1 (1.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (5.6%)	4 (3.7%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (3.7%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (3.7%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (1.7%)
Eczema	湿疹	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Erythema	紅斑	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.8%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.3.1.1.2］

反復投与 3 回目では、実際には NT 201 を 400 U 投与されたが EDC での入力時に小数点以下第 2 位の数字を四捨五入し 1.25 mL を 1.3 mL として入力したために 400 U 超と分類された被験者が 1 名いたが［表 2.7.4-10］、この被験者では反復投与 3 回目で副作用は発現しなかったことから、NT 201 の投与量別での比較は 250 U 及び 400 U の 2 区分で行った。反復投与 1 回目では、副作用の発現割合は 250 U 及び 400 U を投与された被験者でそれぞれ 8.7%（2/23 名）及び 8.2%（7/85 名）で同程度であった。反復投与 2 回目～4 回目では、250 U を投与された被験者はいなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.8.1.1、Table 4.3.8.1.2］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］で発現した副作用を表 2.7.4-45 に示す。

反復投与全体で基本語別で最も発現割合が高かった副作用は筋力低下［1.5%（7/456 名）］であり、次いで四肢痛［1.1%（5/456 名）］、口内乾燥及び注射部位疼痛［各 0.9%（4/456 名）］、便秘、嚥下障害、及び感覚鈍麻［各 0.4%（2/456 名）］、筋痙縮、筋肉痛、熱感、注射部位内出血、注射部位血腫、末梢性浮腫、頭痛、失神寸前の状態、複視、ぶどう膜炎、咽頭痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿閉、骨盤底筋力低下、咳嗽、及びアレルギー性皮膚炎［各 0.2%（1/456 名）］であった。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した副作用は認められなかった。

表 2.7.4-45 副作用［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=456	Injection session 1 N=456	Injection session 2 N=429	Injection session 3 N=390	Injection session 4 N=268	Injection session 5 N=51	Injection session 6 N=7
Subjects with related AEs	全体	34 (7.5%)	17 (3.7%)	12 (2.8%)	9 (2.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (2.9%)	4 (0.9%)	4 (0.9%)	4 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	7 (1.5%)	2 (0.4%)	3 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	5 (1.1%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (1.8%)	7 (1.5%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	4 (0.9%)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Constipation	便秘	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.8%)	3 (0.7%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	4 (0.9%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-45 副作用［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=456	Injection session 1 N=456	Injection session 2 N=429	Injection session 3 N=390	Injection session 4 N=268	Injection session 5 N=51	Injection session 6 N=7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cough	咳嗽	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.3.1.2.1.2］

投与ごとの投与量別での副作用の発現割合は、反復投与 1 回目では 400 U 未満で 3.7%（4/108 名）及び 400 U で 3.7%（13/347 名）であり同程度であった。反復投与 2 回目では 400 U 未満及び 400 U（以下、同順）でそれぞれ 5.8%（4/69 名）及び 2.2%（8/360 名）、反復投与 3 回目では 4.2%（2/48 名）及び 1.8%（6/339 名）、並びに反復投与 4 回目では 2.6%（1/38 名）及び 0.4%（1/230 名）であり、反復投与 2 回目～4 回目では 400 U と比較して 400 U 未満での副作用の発現割合がわずかに高かった。投与量別の反復投与での副作用で 2 名以上に認められた基本語は、反復投与 1 回目の 400 U 未満の感覚鈍麻［1.9%（2/108 名）］のみであった。投与量の増加に伴い発現割合が上昇した副作用は認められなかった。［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.8.2.1.2］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での副作用を表 2.7.4-46 に示す。

反復投与全体で基本語別で最も発現割合が高かった副作用は四肢痛［1.9%（3/155 名）］であり、次いで筋力低下及び嚥下障害［それぞれ 1.3%（2/155 名）］、筋痙縮、無力症、胸痛、疲労、注射部位血腫、注射部位結節、末梢腫脹、便秘、口内乾燥、複視、眼充血、挫傷、転倒、徐脈、よだれ、咽喉乾燥、及び血腫［各 0.6%（1/155 名）］であった。

投与量及び投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した副作用は認められなかった。

表 2.7.4-46 副作用（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=155	Injection session 1 N=155	Injection session 2 N=152	Injection session 3 N=140
Subjects with related AEs	全体	17 (11.0%)	7 (4.5%)	8 (5.3%)	4 (2.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (3.9%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.2%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)
Asthenia	無力症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Chest pain	胸痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Injection site nodule	注射部位結節	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (2.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Constipation	便秘	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drooling	よだれ	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Haematoma	血腫	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.3.1.3.1.2］

2.7.4.2.1.1.3　　重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1　　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP において、重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象を、重症度別に表 2.7.4-47 に示す。

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

表 2.7.4-47　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67			Placebo N=33		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with AEs	全体	23 (34.3%)	9 (13.4%)	0 (0.0%)	9 (27.3%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (13.4%)	6 (9.0%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (14.9%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (9.0%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	3 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (9.0%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	3 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (9.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)
Pruritus	そう痒症	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-47　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67			Placebo N=33		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	発熱	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.2.1.1, Table 6.2.2.1.2］

国内 3099 試験 LITP でも、重症度が高度の有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.13］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析において、重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象を、重症度別に表 2.7.4-48 に示す。

重症度が高度の有害事象の発現割合は、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.1%（3/283 名）及び 2.2%（4/182 名）であった。NT 201 群では四肢痛、てんかん重積状態、及び末梢性虚血が、プラセボ群では筋骨格硬直、頭蓋内血腫、錯感覚、歯周炎、及び白癬感染の重症度が高度と判定された。これら高度の有害事象のうち、3 件［海外 SP3001 試験の NT 201 群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）に発現した末梢性虚血、海外 0410 試験の NT 201 群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）に発現したてんかん重積状態、及び海外 0410 試験のプラセボ群の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）に発現した頭蓋内血腫］は重篤な有害事象と判断された［2.7.4.2.1.3.1 項］。

表 2.7.4-48　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=283			Placebo N=182		
		Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with AEs	全体	44 (15.5%)	25 (8.8%)	3 (1.1%)	22 (12.1%)	13 (7.1%)	4 (2.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (4.9%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	8 (4.4%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Tinea infection	白癬感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (2.8%)	7 (2.5%)	1 (0.4%)	8 (4.4%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0%)	6 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (2.5%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	7 (3.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (2.5%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (2.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (2.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.2.2.3.1, Table 6.2.2.2.3.2］

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験において、重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象を、重症度別に表 2.7.4-49 に示す。

重症度が高度であった有害事象の発現割合は、2.1%（4/192 名）であった。虫垂炎、埋込み部位感染、関節痛、下痢、及び眼痛の重症度が高度と判定された。これらの高度の有害事象のうち、2 件［1 名（被験者識別番号：[redacted]）の虫垂炎、1 名（被験者識別番号：[redacted]）の埋込み部位感染］は重篤な有害事象と判断された［2.7.4.2.1.3.1 項］。

表 2.7.4-49　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=192		
		Mild	Moderate	Severe
Subjects with AEs	全体	48 (25.0%)	21 (10.9%)	4 (2.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (6.8%)	7 (3.6%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (5.2%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
Appendicitis	虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Implant site infection	埋込み部位感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.7%)	4 (2.1%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	4 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (4.2%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Nausea	悪心	4 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	2 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (3.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (4.2%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	7 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Eye pain	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.2.2.2.2.1, Table 6.2.2.2.2.2.2］

2.7.4.2.1.1.3.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）において、重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象を、重症度別に表 2.7.4-50 に示す。

反復投与全体で、重症度が高度の有害事象の発現割合は 2.8%（3/108 名）であった。上

腕骨骨折、腸の軸捻転、及び胆石症の重症度が高度と判定された。腸の軸捻転（被験者識別番号：[redacted]）及び胆石症（被験者識別番号：[redacted]）は、重篤な有害事象と判断された［2.7.4.2.1.3.2 項］。

表 2.7.4-50　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=108		
		Mild	Moderate	Severe
Subjects with AEs	全体	55 (50.9%)	18 (16.7%)	3 (2.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	27 (25.0%)	8 (7.4%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21 (19.4%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (14.8%)	5 (4.6%)	1 (0.9%)
Contusion	挫傷	9 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	8 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (13.9%)	6 (5.6%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	5 (4.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (13.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (13.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Diarrhoea	下痢	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Volvulus	腸の軸捻転	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	9 (8.3%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.6%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.2.1.1, Table 4.2.2.1.2］

重症度が高度の有害事象の投与ごとの発現割合は、反復投与 1 回目で 0.9%（1/108 名）、2 回目で 0.0%（0/97 名）、3 回目で 2.3%（2/88 名）、及び 4 回目で 0.0%（0/58 名）であった。投与回数の増加に伴う高度な有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.2.1.1］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析において、重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官

別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象を、重症度別に表 2.7.4-51 に示す。

反復投与全体で、重症度が高度の有害事象の発現割合は 7.0%（32/456 名）であった。基本語別では、3 名に発現した血中カリウム増加を除き、2 名以上に発現した高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-51　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=456		
		Mild	Moderate	Severe
Subjects with AEs	全体	94 (20.6%)	80 (17.5%)	32 (7.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	39 (8.6%)	25 (5.5%)	5 (1.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	12 (2.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	3 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Peritonitis	腹膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Septic shock	敗血症性ショック	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	33 (7.2%)	22 (4.8%)	7 (1.5%)
Epilepsy	てんかん	5 (1.1%)	11 (2.4%)	1 (0.2%)
Muscle spasticity	筋痙直	11 (2.4%)	5 (1.1%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Coma	昏睡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Investigations	臨床検査	26 (5.7%)	10 (2.2%)	4 (0.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (2.0%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	4 (0.9%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	9 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (4.8%)	8 (1.8%)	3 (0.7%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.9%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Toothache	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (4.4%)	8 (1.8%)	2 (0.4%)
Pain in extremity	四肢痛	7 (1.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (2.2%)	8 (1.8%)	5 (1.1%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Forearm fracture	前腕骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	17 (3.7%)	6 (1.3%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (2.4%)	6 (1.3%)	2 (0.4%)
Cardiac death	心臓死	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Death	死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	11 (2.4%)	5 (1.1%)	1 (0.2%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (2.2%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-51　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=456		
		Mild	Moderate	Severe
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	10 (2.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
Anaemia	貧血	4 (0.9%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (2.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (1.3%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	6 (1.3%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)
Endodontic procedure	歯内療法	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiac arrest	心停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
Colon cancer	結腸癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Renal cancer stage I	腎癌第 1 期	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Preternatural anus	肛門位置異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.2.2.1.1, Table 4.2.2.2.1.2］

重症度が高度の有害事象の投与ごとの発現割合は、反復投与 1 回目で 0.9%（4/456 名）、2 回目で 3.0%（13/429 名）、3 回目で 2.6%（10/390 名）、及び 4 回目で 1.9%（5/268 名）であった。投与回数の増加に伴う高度な有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.2.2.1.1］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験で、重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象を、重症度別に表 2.7.4-52 に示す。

反復投与全体で、重症度が高度であった有害事象の発現割合は 5.8%（9/155 名）であった。重症度が高度な有害事象は、基本語別ではてんかんが 1.3%（2/155 名）に認められ、他は背部痛、虚血性脳卒中、肺炎、細菌性髄膜炎、嚥下障害、口内乾燥、胆嚢炎、及び前立腺癌がそれぞれ 0.6%（1/155 名）に認められた。

表 2.7.4-52　重症度別の有害事象（重症度が高度のすべての有害事象、及び軽度又は中等度で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上の有害事象）（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=155		
		Mild	Moderate	Severe
Subjects with AEs	全体	40 (25.8%)	48 (31.0%)	9 (5.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	19 (12.3%)	11 (7.1%)	1 (0.6%)
Arthralgia	関節痛	8 (5.2%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (3.2%)	3 (1.9%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	19 (12.3%)	8 (5.2%)	3 (1.9%)
Headache	頭痛	4 (2.6%)	3 (1.9%)	0 (0.0%)
Seizure	痙攣発作	4 (2.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (9.7%)	13 (8.4%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	1 (0.6%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)
Hyperpyrexia	異常高熱	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (11.6%)	8 (5.2%)	2 (1.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9 (5.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (9.0%)	9 (5.8%)	2 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	6 (3.9%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	4 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (7.7%)	6 (3.9%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	8 (5.2%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	4 (2.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (2.6%)	6 (3.9%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.5%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (4.5%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	6 (3.9%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.2.3.1.1, Table 4.2.2.3.1.2］

重症度が高度の有害事象の投与ごとの発現割合は、反復投与 1 回目で 1.9%（3/155 名）、2 回目で 3.3%（5/152 名）、及び 3 回目で 0.7%（1/140 名）であった。投与量及び投与回数の増加に伴う高度の有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4 Table 4.2.2.3.1.1］。

2.7.4.2.1.2　死亡

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験）

国内 3099 試験では、死亡は認められなかった［表 2.7.6.4-36、表 2.7.6.4-37、表 2.7.6.4-38］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

上肢痙縮患者を対象とした海外試験での死亡の一覧を表 2.7.4-53 に示す。

試験を途中で中止した 1 試験（海外 0528 試験）での 1 名を含め、合計で 9 名の死亡が認められた。試験別では、海外 SP3001 試験の OLEX 期で 4 名（NT 201 投与）、海外 0410 試験の MP で 1 名（プラセボ群）、海外 0410 試験の OLEX 期（NT 201 投与）で 3 名、中止した試験である海外 0528 試験で 1 名（プラセボ群）であった。海外 0607 試験では、死亡は認められなかった［表 2.7.6.8-3］。

表 2.7.4-53　上肢痙縮患者を対象とした海外試験での死亡の一覧（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose (in the respective session) *Botulinum Toxin Pre-Treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study 0410/1 MP										
7[redacted], female; white	Placebo *Treatment-Naïve*	-	Intracranial haematoma（頭蓋内血腫）	[redacted] 18/-	7	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Fatal
Study 0410/2 OLEX Period										
7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment-Naïve*	5	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	[redacted] 24/366	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
6[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment-Naïve*	3	Cardiac arrest（心停止）	[redacted] 43/268	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
7[redacted], male, white	NT 201 375 U *Pre-treated*	2	Death（死亡）	[redacted] 138/222	1	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Fatal
Study SP/3001 OLEX Period										
7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment-Naïve*	2	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	[redacted] 18/187	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment-Naïve*	2	Pseudobulbar palsy（仮性球麻痺）	[redacted] 68/236	25	Not related	Severe	Yes	Drug with-drawn	Fatal
7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment-Naïve*	3	Cardiac death（心臓死）	[redacted] 83/250	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal

表 2.7.4-53 上肢痙縮患者を対象とした海外試験での死亡の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose (in the respective session) *Botulinum Toxin Pre-Treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, asian	NT 201 400 U *Treatment-Naïve*	4	Cellulitis（蜂巣炎）	[redacted] 26/295	16	Not related	Moderate	Yes	NA	Fatal
				[redacted] 41/310	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
			Septic shock（敗血症性ショック）	[redacted] 40/309	2	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
			Acute kidney injury（急性腎障害）	[redacted] 40/309	2	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
Study 0528 [a]										
[redacted], male, -	Placebo	1	Myocardial infarction（心筋梗塞）	[redacted] 43/-	- [b]	Not related	Severe	Yes	-	Fatal

a）Study 0528 was not pooled because it was prematurely discontinued due to low recruitment. Information on race, duration of event, intensity and action taken was not available from the subject narrative.

b）No stop date or duration is available for this serious adverse event.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MP: Main Period; NA: not applicable; OLEX: open-label extension; PT: preferred term

出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.7.2.2, Appendix C to 2.7.4 Table 4.7.2.2］

以下に死亡した被験者の概略を記載し、詳細な叙述を［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

海外 SP3001 試験の OLEX 期（NT 201 投与）では 4 名の死亡が認められた。

- 被験者識別番号：[redacted]

  7[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 SP3001 試験の OLEX 期に急性心筋梗塞により死亡した。被験者は既往歴として、基底細胞癌、白内障、錯乱状態、鼠径ヘルニア、憩室、虚血性脳卒中、扁平上皮癌を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]

  7[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 SP3001 試験の OLEX 期に心臓死により死亡した。被験者は既往歴として、高血圧、血中尿素増加、うつ病、てんかん、緑内障、尿路感染を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]

  7[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 SP3001 試験の OLEX 期に血管性脳症に基づく仮性球麻痺により死亡した。被験者は既往歴として、不安を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]

  5[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 SP3001 試験の OLEX 期に左足蜂巣炎を原因とする敗血症性ショックによる急性腎障害で死亡した。被験者は既往歴として、脳出血を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

海外 0410 試験の OLEX 期（NT 201 投与）では、3 名の死亡が認められた。

- 被験者識別番号：[redacted]

  7[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 0410 試験の OLEX 期に原疾患の悪化及び併発した合併症により死亡した。被験者は既往歴として、約 6 年前に虚血性脳卒中、不整脈、心室ペースメーカー、甲状腺機能低下症、冠動脈疾患、高血圧、及び大動脈瘤を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]

  6[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 0410 試験の OLEX 期に心停止の後に死亡した。被験者は既往歴として、高血圧、死亡の約 2 年半前に脳血管発作及び不全片麻痺を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]

  7[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 0410 試験の OLEX 期に脳血管

発作により死亡した。被験者は既往歴として、約 4.4 年前に虚血性脳血管発作、その他に高血圧、不全片麻痺、尿路感染、気道感染、脂肪腫切除を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

プラセボ群で 2 名の死亡が認められた。

- 被験者識別番号：[redacted]
  7[redacted] 歳女性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 0410 試験 MP で外傷後の頭蓋内血腫により死亡した。被験者は既往歴として、本治験登録 2 年前に虚血性脳卒中、高血圧、筋痙直を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]
  8[redacted] 歳の男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、海外 0528 試験で心筋梗塞のために死亡した。被験者は既往歴として高血圧及び高脂血症を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では死亡は認められなかった［表 2.7.6.9-4］。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP での重篤な有害事象を表 2.7.4-54 に示し、その一覧を表 2.7.4-55 に示す。

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

表 2.7.4-54　重篤な有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

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

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

表 2.7.4-55　重篤な有害事象の一覧（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
5[redacted] male, Asian	NT 201, 250 U *Treatment-naive*	Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 32	154	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
6[redacted], male, Asian	NT 201, 400 U *Pre-treated*	Polymyalgia rheumatica （リウマチ性多発筋痛）	[redacted] 63	- [a)]	Not related	Moderate	Yes	discontinuation	Resolving
7[redacted], male, Asian	Placebo *Treatment-naive*	Cholelithotomy（胆石摘出）	[redacted] 21	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved

a）No stop date or duration is available for this serious adverse event.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.14.1］

国内 3099 試験 LITP では、重篤な有害事象は発現しなかった［2.7.6.4.5.3.2 項］。

以下に重篤な有害事象を発現した被験者の概略を記載し、詳細な叙述を［2.7.6.14］に示した。

【NT 201 400 U 群】

- 被験者識別番号：[redacted]（リウマチ性多発筋痛）

  6[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として小脳出血及び被殻出血を有していた。初回投与後 62 日目（投与日を Day 1 として、Day 63）に全体的に動作が鈍くなった。投与後 66 日目に濃縮尿があり救急科を受診し、尿路感染が疑われたため入院した。投与後 77 日目、状態悪化のために治験中止となった。発熱、白血球数増加、及び CRP 上昇がプレドニゾロン投与により改善したことから、有害事象名はリウマチ性多発筋痛とされた。治験担当医師は、当該事象の転帰を軽快とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。当該事象により、被験者は治験を中止した。

【NT 201 250 U 群】

- 被験者識別番号：[redacted]（大腿骨骨折）

  5[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として脳卒中を有していた。初回投与後 31 日目（投与日を Day 1 として、Day 32）に大腿骨骨折のため他院に入院した。治験担当医師は、当該事象の転帰を回復とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。当該事象により Visit 5 及び Visit 6 の来院をしなかったが、OLEX 期に参加し本治験を完了した。

【プラセボ 250 U 群】

- 被験者識別番号：[redacted]（胆石摘出）

  7[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として脳梗塞及び胆石性胆嚢炎を有していた。治験薬投与 21 日前に確認されていた胆石除去のため、初回投与後 20 日目（投与日を Day 1 として、Day 21）に入院し、胆石摘出の手術を受けた。治験担当医師は、当該事象の転帰を回復とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。被験者は OLEX 期に参加し本治験を完了した。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での重篤な有害事象を表 2.7.4-56 に示し、その一覧を表 2.7.4-57 に示す。

重篤な有害事象は、NT 201 群で 12/283 名（4.2%）に 16 件、プラセボ群で 3/182 名

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

海外プラセボ対照単回投与で発現した重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2 Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-56　重篤な有害事象［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=283	Placebo N=182
Subjects with serious AEs	全体	12 (4.2%)	3 (1.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (1.4%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.7%)	1 (0.5%)
Epilepsy	てんかん	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal cancer	腎癌	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Calculus bladder	膀胱結石	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.1.2.3.2］

表 2.7.4-57　重篤な有害事象の一覧［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study SP/3001 MP									
[redacted] 5[redacted], female, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Peripheral ischaemia （末梢性虚血）	[redacted] 26	- [a)]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae
[redacted] 7[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Pneumonia（肺炎） Epilepsy（てんかん）	[redacted] 30	9 1	Not related	Mild Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] 5[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Peripheral ischaemia （末梢性虚血）	[redacted] 35	10	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
[redacted] 7[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Pancreatic enlargement （膵腫大）	[redacted] 56	3	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] 7[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Urinary tract infection （尿路感染）	[redacted] 40	10	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] 7[redacted], female, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Urosepsis（尿路性敗血症）	[redacted] 80	38	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted] 5[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Biliary colic（胆道仙痛）	[redacted] 49	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] 5[redacted], male, white	Placebo *Treatment-naïve*	Renal cancer（腎癌）	[redacted] 57	15	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] 7[redacted], male, white	Placebo *Treatment-naïve*	Calculus bladder（膀胱結石）	[redacted] 11	270	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4-57　重篤な有害事象の一覧［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study 0410/1 MP									
[redacted], male, white	NT 201, 170 U *Treatment-naïve*	Cellulitis（蜂巣炎）	[redacted] 63	14	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted] male, white	NT 201, 170 U *Treatment-naïve*	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 129	- [a)]	Not related	Moderate	Yes	NA	Not resolved
		Paraparesis（不全対麻痺）	[redacted] 32	- [a)]			Yes	NA	
		Status epilepticus （てんかん重積状態）	[redacted] 32	26		Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted], female, white	NT 201, 310 U *Treatment-naïve*	Rehabilitation therapy （リハビリテーション療法）	[redacted] 188	21	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, white	NT 201, 340 U *Treatment-naïve*	Hypertension（高血圧）	[redacted] 33	31	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Vertigo（回転性めまい）	[redacted] 33	31			Yes	NA	
[redacted], male, white	NT 201, 380 U *Treatment-naïve*	Bronchitis chronic （慢性気管支炎）	[redacted] 38	6	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], female, white	Placebo *Treatment-naïve*	Intracranial haematoma （頭蓋内血腫）	[redacted] 18	7	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Fatal

a）No stop date or duration is available for this serious adverse event.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MP: main period; NA: not applicable; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.14.2］

投与量別では、400 U を投与された被験者で 7/216 名（3.2%）、400 U 未満で 5/66 名（7.6%）に重篤な有害事象が発現した。400 U 超を投与された 1 名では、重篤な有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.10.2.3.1］。

NT 201 の投与量の増加に伴う重篤な有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験での重篤な有害事象を表 2.7.4-58 に示し、その一覧を表 2.7.4-59 に示す。

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

海外 0607 試験で発現した重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-58　重篤な有害事象（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=192
Subjects with serious AEs	全体	12 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (3.1%)
Epilepsy	てんかん	2 (1.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	2 (1.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.5%)
Epileptic aura	てんかんの前兆	1 (0.5%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5%)
Seizure	痙攣発作	1 (0.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (1.6%)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.5%)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.5%)
Implant site infection	埋込み部位感染	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.0%)
Faecaloma	糞塊	1 (0.5%)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.5%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.5%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.5%)
Visual impairment	視力障害	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.1.2.2.2.2］

表 2.7.4-59　重篤な有害事象の一覧（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study 0607									
7[redacted], female, white	NT 201, 130 U *Treatment-naïve*	Myocardial infarction（心筋梗塞）	[redacted] 105	5	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
8[redacted], female, white	NT 201, 250 U *Treatment-naïve*	Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍）	[redacted] 86	- [a]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving
6[redacted], male, white	NT 201, 250 U *Pre-treated*	Cerebral haemorrhage（脳出血）	[redacted] -	- [a]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	[redacted] 64	11	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
5[redacted], male, white	NT 201, 300 U *Treatment-naïve*	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 126	1	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
6[redacted], male, white	NT 201, 320 U *Pre-treated*	Loss of consciousness（意識消失）	[redacted] 1	1	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
7[redacted] female, white	NT 201, 340 U *Treatment-naïve*	Acarodermatitis（ダニ皮膚炎）	[redacted] 106	- [a]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving
7[redacted], male, white	NT 201, 350 U *Pre-treated*	Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	[redacted] 28	9	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
5[redacted], male, white	NT 201, 375 U *Pre-treated*	Impaired gastric emptying（胃排出不全）	[redacted] 86	80	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
2[redacted] male, white	NT 201, 390 U *Pre-treated*	Implant site infection（埋込み部位感染）	[redacted] 25	- [a]	Not related	Severe	Yes	NA	Not resolved
5[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 88	7	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4-59　重篤な有害事象の一覧（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose *Botulinum Toxin* *Pre-treatment* *Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted] 8[redacted], male, white	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Faecaloma（糞塊）	[redacted] 26	6	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] 3[redacted], male, white	NT 201, 90 U *Treatment-naïve*	Visual impairment（視力障害）	[redacted] 122	4	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Seizure（痙攣発作）	[redacted] 108	2					
		Epileptic aura （てんかんの前兆）	[redacted] 24	5					Resolving
		Appendicitis（虫垂炎）	[redacted] 12	2		Severe			Resolved

a）No stop date or duration is available for this serious adverse event.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA: not applicable; PT: preferred term; U: units
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.14.2］

3）海外 0307 試験及び海外 0528 試験

中止した海外 0307 試験及び海外 0528 試験での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-60 に示す。

中止した海外試験 2 試験で、重篤な有害事象は 5 名に 7 件発現した。いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。3 名 5 件は重症度が軽度又は中等度であり、2 名 2 件は高度であった。高度の有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び心筋梗塞であった。死亡に至った重篤な有害事象は心筋梗塞（1 名 1 件）であり、その他の事象の転帰は回復であった。

海外 0307 試験及び海外 0528 試験で発現した重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2 Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-60　重篤な有害事象の一覧［海外中止試験（海外 0307 試験及び海外 0528 試験）］（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous injection (Days)	Duration (Days)	Relation-ship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study 0307									
[redacted], male, -	NT 201, 330 U *Pre-treated*	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 34	1	Not related	Mild	Yes	None	Resolved
		Epilepsy（てんかん）	- 66	1			Yes	None	
[redacted], male, -	Placebo *Pre-treated*	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	[redacted] -	10	Not related	Severe	Yes	-	Resolved
Study 0528									
[redacted], male	NT 201, 400 U *Treatment-naïve*	Bradycardia（徐脈）	[redacted] -	6	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Pneumothorax（気胸）	[redacted] -	4			Yes	Dose not changed	
[redacted], male, -	Placebo *Treatment-naïve*	Myocardial infarction（心筋梗塞）	[redacted] 43	- [a)]	Not related	Severe	Yes	-	Fatal
[redacted], female, -	Placebo *Treatment-naïve*	Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	[redacted] 8	9	Not related	Moderate	Yes	-	Resolved

a）No stop date or duration is available for this serious adverse event.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term

2.7.4.2.1.3.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での重篤な有害事象を表 2.7.4-61 に示し、その一覧を表 2.7.4-62 に示す。

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

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

表 2.7.4-61 重篤な有害事象［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

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

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

表 2.7.4-62　重篤な有害事象の一覧［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, Asian	NT 201, 250 U *Treatment-naive*	1	Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 32/32	154	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, Asian	NT 201, 400 U *Pre-treated*	1	Polymyalgia rheumatica（リウマチ性多発筋痛）	[redacted] 63/63	- [a)]	Not related	Moderate	Yes	discontinuation	Resolving
[redacted], female, Asian	Placebo, 400 U *Pre-treated*	1	Cholelithiasis（胆石症）	[redacted] 52/134	11	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
				[redacted] 62/144	22	Not related	Severe	Yes		Resolved
[redacted], male, Asian	Placebo, 400 U *Pre-treated*	2	Investigation（検査）	[redacted] 40/197	3	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, Asian	NT 201, 400 U *Pre-treated*	3	Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	[redacted] 22/176	- [a)]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving
[redacted], male, Asian	NT 201, 400 U *Pre-treated*	3	Volvulus（腸の軸捻転）	[redacted] 67/223	27	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved

a）No stop date or duration is available for this SAE.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MP: main period; NA: not applicable; PT: preferred term

出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.12.1］

NT 201 の投与量別では、重篤な有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目の 400 U では 2/85 名（2.4%）、250 U では 1/23 名（4.3%）であった。反復投与 2 回目以降では、重篤な有害事象が発現した被験者の投与量はいずれも 400 U であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.8.1.2］。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した重篤な有害事象は認められなかった。

以下に各重篤な有害事象（単回投与で記載した以外の事象）を発現した被験者の概略を記載し、詳細な叙述を［2.7.6.14］に示した。

- 被験者識別番号：[redacted]（胆石症）

  3[redacted] 歳女性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として帝王切開、脳出血、血腫除去、及び上腕骨骨折を有していた。MP ではプラセボ 400 U 群であり、OLEX サイクル 1 の投与後 51 日目（投与日を Day 1 として、Day 52）に胆石症が発現した。投与後 61 日目に入院し、薬物療法が行われた。投与後 72 日目に胆嚢摘出術を受けた。治験担当医師は、当該事象の転帰は回復で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]（手根管症候群）

  4[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として被殻出血を有していた。MP では NT 201 250 U 群であり、OLEX サイクル 2 の投与後 21 日目（投与日を Day 1 として、Day 22）に手根管症候群と診断され、投与後 38 日目に手術のため入院した。治験担当医師は、当該事象の転帰を軽快とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]（腸の軸捻転）

  6[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として脳梗塞を有していた。MP では NT 201 400 U 群であり、OLEX サイクル 2 の投与後 66 日目（投与日を Day 1 として、Day 67）に腹痛のため入院となり、腸の軸捻転と診断され、手術を受けた。治験担当医師は、当該事象の転帰を回復とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 被験者識別番号：[redacted]（検査）

  6[redacted] 歳男性で脳卒中後の上肢痙縮患者であり、既往歴として虚血性脳梗塞を、合併症として狭心症を有していた。MP でプラセボ 250 U 群であり、OLEX サイクル 2 の投与後 39 日目（投与日を Day 1 として、Day 40）に検査（定期の心臓カテーテル検査）のため入院した。冠動脈性心疾患による狭心症と確認された。治験担当医師は、当該事象（検査）の転帰を回復とし、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外の反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）での重篤な有害事象を表 2.7.4-63 に示し、その一覧を表 2.7.4-64 に示す。

重篤な有害事象は、反復投与全体で 57/456 名（12.5%）に 90 件発現した。重症度別では、軽度が 11/456 名（2.4%）、中等度が 24/456 名（5.3%）、及び高度が 22/456 名（4.8%）であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.2.2.1.1］。

全体で最も発現割合が高かった器官別大分類は「神経系障害」［18/456 名（3.9%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［12/456 名（2.6%）］であった。基本語別で最も発現割合が高かった重篤な有害事象はてんかん［6/456 名（1.3%）］であり、次いで肺炎［4/456 名（0.9%）］、筋痙直［3/456 名（0.7%）］、頭痛、不全片麻痺、蜂巣炎、尿路感染、肺塞栓症、高血圧、末梢性虚血、大腿骨骨折、リハビリテーション療法、及び貧血［各 2/456 名（0.4%）］が 2 名以上に発現した事象であった。すべての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

海外反復投与で発現した重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-63 重篤な有害事象［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=456	1st injection N=456	2nd injection N=429	3rd injection N=390	4th injection N=268	5th injection N=51	6th injection N=7
Subjects with serious AEs	全体	57 (12.5%)	19 (4.2%)	22 (5.1%)	10 (2.6%)	9 (3.4%)	4 (7.8%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	18 (3.9%)	4 (0.9%)	9 (2.1%)	2 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (5.9%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	6 (1.3%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	3 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hemiparesis	不全片麻痺	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (2.6%)	4 (0.9%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocarditis	心内膜炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erysipelas	丹毒	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-63 重篤な有害事象［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=456	1st injection N=456	2nd injection N=429	3rd injection N=390	4th injection N=268	5th injection N=51	6th injection N=7
Vascular disorders	血管障害	5 (1.1%)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer stage I	腎癌第 1 期	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiomyopathy	心筋症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (0.7%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-63 重篤な有害事象［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=456	1st injection N=456	2nd injection N=429	3rd injection N=390	4th injection N=268	5th injection N=51	6th injection N=7
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anaemia	貧血	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac death	心臓死	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	死亡	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Preternatural anus	肛門位置異常	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Glaucoma	緑内障	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anxiety	不安	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depression	うつ病	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

A subject with more than one Serious AE within a SOC/PT was counted once in the SOC/PT.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.4.1.2.1.1, Table 4.4.1.2.1.2］

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study SP/3001 MP and OLEX										
[redacted], 6[redacted], male, black or African-american	NT 201 400 U *Treatment naïve*	4	Sepsis（敗血症）	[redacted] 78/351	22	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
			Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 78/351	22	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 7[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	[redacted] 18/187	1	not related	severe	Yes	NA	fatal
[redacted], 4[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Headache（頭痛）	[redacted] 21/105	68	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
	NT 201 400 U *Treatment naïve*	4	Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 13/263	12	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
			Diarrhoea（下痢）	[redacted] 13/263	12	not related	mild	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	4	Ovarian adenoma（卵巣腺腫）	[redacted] 66/318	10	not related	severe	Yes	NA	resolved
			Dyspnoea（呼吸困難）	[redacted] 61/313	10	not related	moderate	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Peripheral ischaemia（末梢性虚血）	[redacted] 26/26	-	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved with sequelae
[redacted], 7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 30/30	9	not related	mild	Yes	NA	resolved
			Epilepsy（てんかん）	[redacted] 30/30	1	not related	moderate	Yes	NA	resolved
	NT 201 400 U *Treatment naïve*	3	Cardiac death（心臓死）	[redacted] 83/250	1	not related	severe	Yes	NA	fatal

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 5[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Peripheral ischaemia（末梢性虚血）	[redacted] 35/35	10	not related	severe	Yes	NA	resolved with sequelae
[redacted], 6[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 27/111	1	not related	moderate	Yes	NA	resolved
			Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	[redacted] 27/111	10	not related	moderate	Yes	NA	resolved with sequelae
[redacted], 2[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Post stroke epilepsy（脳卒中後てんかん）	[redacted] 20/104	-	not related	moderate	Yes	NA	not resolved
[redacted], 6[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	4	Glaucoma（緑内障）	[redacted] 47/298	2	not related	moderate	Yes	NA	resolved with sequelae
[redacted], 6[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）	[redacted] 25/106	57	not related	mild	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	3	Pancreatitis acute（急性膵炎）	[redacted] 26/279	45	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 6[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	3	Erysipelas（丹毒）	[redacted] 29/288	11	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
			Pneumonia（肺炎）	[redacted] 29/288	11	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
			Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	[redacted] 29/288	11	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 7[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Pseudobulbar palsy（仮性球麻痺）	[redacted] 68/236	25	not related	severe	Yes	Drug withdrawn	fatal

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Pancreatic enlargement（膵腫大）	[redacted] 56/56	3	not related	moderate	Yes	NA	resolved
[redacted], 6[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	4	Pulmonary embolism（肺塞栓症）	[redacted] 23/276	21	not related	severe	Yes	NA	resolved
[redacted], 7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 40/40	10	not related	moderate	Yes	NA	resolved
[redacted], 7[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Urosepsis（尿路性敗血症）	[redacted] 80/80	38	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 3[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Endocarditis（心内膜炎）	[redacted] 29/111	38	not related	moderate	Yes	Drug withdrawn	resolved
[redacted], 5[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	3	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 22/190	18	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved
			Cerebral haemorrhage（脳出血）	[redacted] 22/190	234	not related	severe	Yes	NA	resolved with sequelae
			Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	[redacted] 22/190	18	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 7[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Dysuria（排尿困難）	[redacted] 85/267	22	not related	moderate	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], female, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Anaemia（貧血）	[redacted] 38/122	7	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 7[redacted], female, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Anxiety（不安）	[redacted] 76/158	9	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
				[redacted] 84/166	11	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
			Depression（うつ病）	[redacted] 76/158	9	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
				[redacted] 84/166	11	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted] 6[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	3	Hypertension（高血圧）	[redacted] 25/189	5	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved with sequelae
[redacted], 6[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）	[redacted] 4/87	166	not related	severe	Yes	Drug withdrawn	resolved
[redacted], 5[redacted], male, asian	NT 201 400 U *Treatment naïve*	4	Cellulitis（蜂巣炎）	[redacted] 26/295	16	not related	moderate	Yes	NA	fatal
				[redacted] 41/310	1	not related	severe	Yes	NA	fatal
			Septic shock（敗血症性ショック）	[redacted] 40/309	2	not related	severe	Yes	NA	fatal
			Acute kidney injury（急性腎障害）	[redacted] 40/309	2	not related	severe	Yes	NA	fatal
[redacted], 7[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	3	Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 15/185	17	not related	severe	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	1	Biliary colic（胆道仙痛）	[redacted] 49/49	2	not related	moderate	Yes	NA	resolved

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study 0410/1 MP and 0410/2 OLEX										
[redacted], female, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	4	Hydrocephalus（水頭症）	[redacted] 37/402	12	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Hemiparesis（不全片麻痺）	[redacted] 5/90	17	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
			Coronary artery bypass（冠動脈バイパス）	[redacted] 166/251	31	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], male, white	NT 201 380 U *Treatment naïve*	1	Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	[redacted] 38/38	6	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], female, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Diabetes mellitus inadequate control（コントロール不良の糖尿病）	[redacted] 93/177	9	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], female, white	NT 201 370 U *Treatment naïve*	2	Tracheobronchitis（気管気管支炎）	[redacted] 78/205	8	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Rehabilitation therapy（リハビリテーション療法）	[redacted] 2/183	18	not related	mild	Yes	NA	resolved
	Placebo 320 U *Treatment naïve*	4	Anaemia（貧血）	[redacted] 55/424	87	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], male, white	NT 201 365 U *Treatment naïve*	4	Extradural haematoma（硬膜外血腫）	[redacted] 31/322	3	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved with sequelae
	NT 201 180 U *Treatment naïve*	5	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 15/447	1	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 4[redacted], male, white	Placebo 400 U *Pre-treated*	5	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 114/541	1	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 6[redacted], male, white	NT 201 170 U *Treatment naïve*	1	Cellulitis（蜂巣炎）	[redacted] 63/63	14	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 7[redacted], male, white	NT 201 375 U *Pre-treated*	2	Death（死亡）	[redacted] 138/222	1	not related	severe	Yes	Dose not changed	fatal
			Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	[redacted] 127/211	-	not related	severe	Yes	NA	not resolved
			Pulmonary embolism（肺塞栓症）	[redacted] 76/160	6	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 6[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	3	Cardiac arrest（心停止）	[redacted] 43/268	1	not related	severe	Yes	NA	fatal
[redacted], 5[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	3	Ureterolithiasis（尿管結石症）	[redacted] 76/341	8	not related	moderate	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Subileus（亜イレウス）	[redacted] 64/235	5	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 6[redacted], male, white	NT 201 300 U *Treatment naïve*	2	Prostate cancer（前立腺癌）	[redacted] 67/173	9	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolved
			Renal cancer stage I（腎癌第 1 期）	[redacted] 12/118	11	not related	severe	Yes	NA	resolved
[redacted], 6[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Cardiomyopathy（心筋症）	[redacted] 44/224	-	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolving
			Cardiovascular insufficiency（心血管不全）	[redacted] 44/224	-	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolving

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 4[redacted], male, white	NT 201 170 U *Treatment naïve*	1	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 129/129	-	not related	moderate	Yes	NA	not resolved
			Paraparesis（不全対麻痺）	[redacted] 32/32	-	not related	moderate	Yes	NA	not resolved
			Status epilepticus（てんかん重積状態）	[redacted] 32/32	26	not related	severe	Yes	NA	resolved
[redacted], 4[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Dizziness（浮動性めまい）	[redacted] 178/358	8	not related	moderate	Yes	NA	resolved
			Headache（頭痛）	[redacted] 178/358	8	not related	moderate	Yes	NA	resolved
[redacted], 5[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	[redacted] 83/304	-	not related	severe	Yes	NA	not resolved
[redacted], 6[redacted], female, white	NT 201 300 U *Treatment naïve*	5	Colonoscopy（結腸内視鏡検査）	[redacted] 30/447	3	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 6[redacted], female, white	NT 201 310 U *Treatment naïve*	1	Rehabilitation therapy（リハビリテーション療法）	[redacted] 188/188	21	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
	NT 201 375 U *Treatment naïve*	2	Hyperparathyroidism（副甲状腺機能亢進症）	[redacted] 169/393	-	not related	mild	Yes	Dose not changed	not resolved
[redacted], 5[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 23/207	21	not related	mild	Yes	NA	resolved

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 3[redacted], male, white	NT 201 340 U *Treatment naïve*	1	Vertigo（回転性めまい）	[redacted] 33/33	31	not related	mild	Yes	NA	resolved
			Hypertension（高血圧）	[redacted] 33/33	31	not related	mild	Yes	NA	resolved
	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Hemiparesis（不全片麻痺）	[redacted] 8/174	21	not related	mild	Yes	NA	resolved
[redacted], 4[redacted], female, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	1	Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 104/188	277	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 2[redacted], male, white	Placebo 390 U *Treatment naïve*	2	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 23/288	5	not related	moderate	Yes	Dose not changed	resolved
	Placebo 275 U *Treatment naïve*	3	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 48/379	12	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved
[redacted], 5[redacted], female, white	Placebo 340 U *Treatment naïve*	2	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 50/267	23	not related	mild	Yes	Dose not changed	resolved with sequelae
[redacted], 7[redacted], male, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	5	Cerebrovascular accident（脳血管発作）	[redacted] 24/366	1	not related	severe	Yes	NA	fatal
[redacted], 5[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	3	Rectal adenocarcinoma（直腸腺癌）	[redacted] 103/413	-	not related	severe	Yes	Dose not changed	resolving
[redacted], 6[redacted], male, white	Placebo 400 U *Treatment naïve*	2	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 86/310	9	not related	moderate	Yes	NA	resolved

表 2.7.4-64　重篤な有害事象の一覧［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID, Age, Gender, Race	MP Treatment Group, NT 201 Dose in respective session, *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], 6[redacted], female, white	NT 201 400 U *Treatment naïve*	2	Preternatural anus（肛門位置異常）	[redacted] 42/218	9	not related	severe	Yes	NA	resolved with sequelae
			Peritonitis（腹膜炎）	[redacted] 42/218	9	not related	severe	Yes	NA	resolved with sequelae
			Colon cancer（結腸癌）	[redacted] 42/218	9	not related	severe	Yes	Drug withdrawn	resolved with sequelae

The dose of NT 201 reflects units of NT 201 injected in the corresponding cycle with onset or worsening of AE.
Age and pre-treatment status as documented at screening visit of the corresponding study.
Time to onset since previous injection=start date of AE-date of previous administration of study drug [+1 for AE starting after start of treatment].
Time to onset since first injection=start date of AE-date of first administration of study drug [+1 for AE starting after start of treatment], duration=stop date-onset date + 1.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MP: main period; NA: not applicable; OLEX: open-label extension period; PT: preferred term; SAE: serious adverse event; U: units
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.12.2.1］

海外反復投与の併合解析での投与量別の重篤な有害事象の発現割合について、反復投与1回目、3回目、4回目、及び5回目では投与量による違いは認められなかった。反復投与2回目では、重篤な有害事象の発現割合は、400 U［16/360名（4.4%）］と比較して400 U未満［6/69名（8.7%）］で高かった。反復投与6回目では重篤な有害事象は発現しなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.8.2.1.2］。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した重篤な有害事象は認められなかった。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外3053試験）

海外3053試験での重篤な有害事象を表 2.7.4-65に示し、その一覧を表 2.7.4-66に示す。

重篤な有害事象は、全体で17/155名（11.0%）に25件発現した。重篤な有害事象の重症度は、5/155名（3.2%）が軽度、5/155名（3.2%）が中等度、及び7/155名（4.5%）が高度と判断された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.2.3.1.1］。全体で最も発現割合が高かった器官別大分類は「神経系障害」［10/155名（6.5%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［5/155名（3.2%）］であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.1.3.1.2］。基本語別で発現割合が最も高かった重篤な有害事象は痙攣発作［4/155名（2.6%）］であり、次いでてんかん及び肺炎［各3/155名（1.9%）］、脳梗塞［2/155名（1.3%）］が2名以上に発現した事象であった。すべての重篤な有害事象が治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。海外3053試験で発現した重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-65 重篤な有害事象（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Overall N=155	1st injection N=155	2nd injection N=152	3rd injection N=140
Subjects with Serious AEs	全体	17 (11.0%)	4 (2.6%)	11 (7.2%)	3 (2.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (6.5%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)	3 (2.1%)
Seizure	痙攣発作	4 (2.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (3.2%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Pneumonia	肺炎	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	心不全	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class.
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.4.1.3.1.1, Table 4.4.1.3.1.2.］

表 2.7.4-66　重篤な有害事象の一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age, Gender, Race	Treatment Group, Dose (in the respective session) *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection Session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
Study 3053										
[redacted], male, white	NT 201 570 U *Treatment-naïve*	2	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 17/101	1	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], female, white	NT 201 580 U *Pre-treated*	2	Seizure（痙攣発作）	[redacted] 51/163	5	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, white	NT 201 395 U *Pre-treated*	1	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 25/25	12	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
			Sepsis（敗血症）	[redacted] 25/25	12		Moderate	Yes	Dose not changed	
	NT 201 580 U *Pre-treated*	2	Cardiac failure（心不全）	[redacted] 42/154	36		Mild	Yes	NA	Not resolved
			Cardiac failure（心不全）	[redacted] 77/189	-		Moderate	Yes	NA	
[redacted], male, white	NT 201 580 U *Treatment-naïve*	2	Seizure（痙攣発作）	[redacted] 34/146	3	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, white	NT 201 400 U *Pre-treated*	1	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 67/67	1	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
			Epilepsy（てんかん）	[redacted] 33/33	1		Severe	Yes	Dose not changed	
[redacted], male, white	NT 201 800 U *Pre-treated*	3	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 84/255	2	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
			Pneumonia（肺炎）	[redacted] 85/256	8		Moderate	Yes	NA	
			Cerebral infarction（脳梗塞）	[redacted] 84/255	9		Moderate	Yes	NA	

表 2.7.4-66 重篤な有害事象の一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age, Gender, Race	Treatment Group, Dose (in the respective session) *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection Session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, white	NT 201 600 U *Treatment-naïve*	2	Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 64/147	5	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
			Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 68/151	11		Moderate	Yes	Dose not changed	
[redacted], female, white	NT 201 600 U *Pre-treated*	2	Sinusitis（副鼻腔炎）	[redacted] 85/196	46	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, white	NT 201 400 U *Pre-treated*	1	Seizure（痙攣発作）	[redacted] 31/31	5	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, white	*NT 201* 800 U *Treatment-naïve*	3	Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	[redacted] 65/276	32	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, white	NT 201 600 U *Pre-treated*	2	Cholecystitis（胆嚢炎）	[redacted] 99/183	7	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted], female, white	NT 201 400 U *Pre-treated*	1	Seizure（痙攣発作）	[redacted] 86/86	1	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], female, white	NT 201 600 U *Pre-treated*	2	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 68/161	2	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
[redacted], male, black or african american	NT 201 600 U *Pre-treated*	2	Prostate cancer（前立腺癌）	[redacted] 59/157	130	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae
[redacted], male, white	NT 201 600 U *Pre-treated*	2	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 10/101	4	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4-66　重篤な有害事象の一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age, Gender, Race	Treatment Group, Dose (in the respective session) *Botulinum Toxin Pre-treatment Status*	Injection Session	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since previous visit/first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, white	NT 201 600 U *Pre-treated*	2	Meningitis bacterial （細菌性髄膜炎）	[redacted] 73/156	15	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, white	NT 201 800 U *Pre-treated*	3	Muscular weakness （筋力低下）	[redacted] 29/263	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
			Cerebral infarction （脳梗塞）	[redacted] 29/263	13		Mild	Yes	NA	Resolved with sequelae

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA: not applicable; PT: preferred term; SAE: serious adverse event
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.12.3.1］

投与ごとでは、反復投与 1 回目で 4/155 名（2.6%）、2 回目で 11/152 名（7.2%）、及び 3 回目で 3/140 名（2.1%）の被験者に重篤な有害事象が発現した［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.1.3.1.2］。

投与量の増加及び投与回数の増加に伴い発現割合が上昇した重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP での治験中止に至った有害事象を表 2.7.4-67 に示す。

治験中止に至った有害事象は、NT 201 群ではリウマチ性多発筋痛が 1 名に認められ、プラセボ群では前立腺特異性抗原増加が 1 名及び湿疹が 1 名に認められた。いずれの治験中止に至った有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、リウマチ性多発筋痛が軽快で、前立腺特異性抗原増加及び湿疹が未回復であった［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 6.6.1.2］。

表 2.7.4-67　治験中止に至った有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67	Placebo N=33
Subjects with AEs leading to discontinuation	全体	1 (1.5%)	2 (6.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	1 (3.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.6.1.1］

国内 3099 試験 LITP では、治験中止に至った有害事象は発現しなかった［表 2.7.6.4-36］。

治験中止に至った有害事象の叙述は、［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　16.3.1 項］に示した。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験の併合解析では、治験中止に至った有害事象は NT 201 群の 1 名で不全対麻痺（海外 0410 試験）、プラセボ群では 1 名で膀胱結石（海外 SP3001 試験）及び 1 名で頭蓋内血腫（海外 0410 試験）が認められ

た。いずれの治験中止に至った有害事象も、重篤な有害事象として報告された［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 6.6.2.3.1、Table 6.6.2.3.2］。

海外 0607 試験では、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

治験全体を中止した海外試験 2 試験（海外 0307 試験及び海外 0528 試験）では、海外 0528 試験でプラセボ群の 2 名が有害事象（頚動脈狭窄及び心筋梗塞、共に重篤な有害事象として報告された）のために治験を中止した。海外 0307 試験では治験中止に至った有害事象は発現しなかった［5.3.5.3-2　Appendix G to 2.7.4］。

治験中止に至った有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

2.7.4.2.1.4.1.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での治験中止に至った有害事象を表 2.7.4-68 に示す。

治験中止に至った有害事象は、反復投与 1 回目でリウマチ性多発筋痛が 1 名に、反復投与 2 回目で筋痙直が 1 名に、及び反復投与 3 回目で上腕骨骨折が 1 名に認められた。いずれの治験中止に至った有害事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、リウマチ性多発筋痛が軽快で、他の 2 事象は共に未回復であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.6.1.2］。治験中止に至った有害事象の叙述は、［5.3.5.1-1　国内 3099 試験 16.3.1 項］に示した。

表 2.7.4-68　治験中止に至った有害事象［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=108
Subjects with AEs leading to discontinuation	全体	3 (2.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.9%)
Muscle spasticity	筋痙直	1 (0.9%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.6.1.1］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析で治験中止に至った有害事象を試験別に以下に示す［5.3.5.3-2　Appendix

C to 2.7.4　Table 4.6.2.1、Table 4.6.2.2］。

海外 SP3001 試験では、11 名に治験中止に至った有害事象が発現した。

- 被験者識別番号：[redacted]［急性心筋梗塞（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［心臓死（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［てんかん、虚血性脳卒中（いずれも重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［仮性球麻痺（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［心内膜炎（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［肺炎、急性呼吸不全、脳出血（いずれも重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［排尿困難（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［大腿骨頚部骨折（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［蜂巣炎、急性腎障害、敗血症性ショック（いずれも重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［胃食道逆流性疾患（非重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［上気道感染（非重篤、関連なし）］

海外 0410 試験では、9 名に治験中止に至った有害事象が発現した。

- 被験者識別番号：[redacted]［死亡（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［心停止（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［注射部位疼痛（非重篤、関連あり）］
- 被験者識別番号：[redacted]［注射部位疼痛（非重篤、関連あり）］
- 被験者識別番号：[redacted]［不全対麻痺（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［嚥下障害（非重篤、関連あり）］
- 被験者識別番号：[redacted]［脳血管発作（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［運動低下（非重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［結腸癌（重篤、関連なし）］

治験中止に至った有害事象で 7 名が死亡した。死亡した 7 名の概略を［2.7.4.2.1.2 項］に示し、詳細な叙述は、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験で治験中止に至った有害事象を以下に示す［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4 Table 4.6.3.1、Table 4.6.3.2］。

- 被験者識別番号：[redacted]［嚥下障害（非重篤、関連あり）］
- 被験者識別番号：[redacted]［筋力低下（非重篤、関連あり）］
- 被験者識別番号：[redacted]［複視、無力症、疲労（いずれも非重篤、関連あり）］

- 被験者識別番号：[redacted]［胆嚢炎（重篤、関連なし）］
- 被験者識別番号：[redacted]［口内乾燥（非重篤、関連あり）］。

2.7.4.2.1.4.2　特に注目すべき有害事象

治験薬投与後に NT 201 の投与筋以外の筋で発現し、NT 201 の拡散による可能性が考えられる有害事象を特に注目すべき有害事象として評価した［表 2.7.4-4］。

2.7.4.2.1.4.2.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP での特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-69 に示す。

最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は構語障害［2/67 名（3.0%）］であり、次いで便秘、嚥下障害、及び筋力低下［各 1/67 名（1.5%）］であった。NT 201 群とプラセボ群の間に、臨床的に重要な差は認められなかった。治験薬との因果関係は、便秘を除いていずれの事象も「関連あり」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.3.1.2］。これらの事象のほとんどは、原疾患、病歴、及び併用薬といった交絡因子の影響と考えられる。特に注目すべき有害事象は、いずれも重篤ではなかった［表 2.7.4-54、表 2.7.4-55］。重症度はいずれも軽度であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.5.1.1］。

表 2.7.4-69　特に注目すべき有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=67	Placebo N=33
Subjects with AESIs	全体	3 (4.5%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Constipation	便秘	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.5%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.1.1.1, Table 6.5.1.1.2］

LITP では、特に注目すべき有害事象が、2/11 名（18.2%）に発現した（眼瞼下垂及び筋力低下）［表 2.7.6.4-51］。眼瞼下垂は、NT 201 の投与約 1 ヵ月後に発現し、6 日目に回復となった。筋力低下は、投与後 13 日目に発現した。重症度は中等度で、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。発現から 52 日後に回復となった。いずれの事象も、治験の中止には至らなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.8、Table 14.3.2.9］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-70 に示す。

NT 201 群で最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は口内乾燥［4/283 名（1.4%）］で、次いで便秘［2/283 名（0.7%）］、複視、霧視、徐脈、筋力低下、不全対麻痺、及び尿閉［1/283 名（0.4%）］であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、高度の事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.2.2.3.1］。NT 201 群とプラセボ群の間に、臨床的に重要な差は認められなかった。NT 201 群では、3 名に認められた口内乾燥が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、他 1 名の口内乾燥は「関連なし」と判断された。その他の事象では、複視及び尿閉は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、便秘（2 名）、霧視、徐脈、筋力低下、及び不全対麻痺は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.3.2.3.2］。

プラセボ群では、口内乾燥、嚥下障害、筋力低下、舌下神経不全麻痺、及び尿閉が各 1/182 名（0.5%）に発現した。重症度はいずれも軽度又は中等度で、高度の事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.2.2.3.1］。口内乾燥、嚥下障害、筋力低下、及び舌下神経不全麻痺は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、尿閉は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.3.2.3.2］。

NT 201 群で発現した不全対麻痺は、重篤な有害事象として報告された。転帰は未回復であった［表 2.7.4-57］。

口内乾燥、嚥下障害、筋力低下、複視、及び尿閉といった、投与部位から離れたところでの特に注目すべき有害事象が認められた。これは、ボツリヌス毒素が拡散することが影響している可能性は潜在的にあるものの、ほとんどの場合は原疾患、病歴、及び併用薬といった交絡因子の影響と考えられる。

表 2.7.4-70　特に注目すべき有害事象［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）］の併合解析（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=283	Placebo N=182
Subjects with AESIs	全体	8 (2.8%)	4 (2.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (2.1%)	2 (1.1%)
Dry mouth	口内乾燥	4 (1.4%)	1 (0.5%)
Constipation	便秘	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Eye disorders	眼障害	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vision blurred	霧視	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.4%)	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.1.2.3.1, Table 6.5.1.2.3.2］

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験での特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-71 に示す。

特に注目すべき有害事象は、5/192 名（2.6%）に発現した。最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は筋力低下［3/192 名（1.6%）］であり、嚥下障害及び構語障害がそれぞれ 1/192 名（0.5%）に認められた。重症度が高度の特に注目すべき有害事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.2.2.2.2.2］。筋力低下（3 名）及び嚥下障害は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、構語障害は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.3.2.2.2.2］。いずれの事象も、重篤ではなかった［表 2.7.4-58、表 2.7.4-59］。

表 2.7.4-71　特に注目すべき有害事象（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=192
Subjects with AESIs	全体	5 (2.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.6%)
Muscular weakness	筋力低下	3 (1.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.5%)
Dysarthria	構語障害	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.5.1.2.2.2.2］

2.7.4.2.1.4.2.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-72 に示す。

最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は筋力低下［4/108 名（3.7%）］で、次いで構語障害［2/108 名（1.9%）］、筋緊張低下、調節障害、眼瞼下垂、便秘、嚥下障害、及び呼吸困難［各 1/108 名（0.9%）］であった。

筋力低下は、反復投与 1 回目で 3 名に、反復投与 2 回目に 1 名に認められた。構語障害は、2 名とも反復投与 1 回目に認められた［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.1.2］。

筋力低下（4 名）、構語障害（2 名）、筋緊張低下、及び嚥下障害（各 1 名）は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、調節障害、眼瞼下垂、便秘、及び呼吸困難（各 1 名）は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.3.1.1、Table 4.5.3.1.2］。これらの事象のほとんどは、原疾患、病歴、及び併用薬といった交絡因子の影響と考えられる。特に注目すべき有害事象は、いずれも重篤ではなかった［表 2.7.4-61、表 2.7.4-62］。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.2.1.1］。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇する特に注目すべき有害事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.1.1、Table 4.5.1.1.2］。

表 2.7.4-72　特に注目すべき有害事象［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=108
Subjects with AESIs	全体	9 (8.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (3.7%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (3.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.8%)
Dysarthria	構語障害	2 (1.9%)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.9%)
Accommodation disorder	調節障害	1 (0.9%)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.9%)
Constipation	便秘	1 (0.9%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.9%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX

期)］の併合解析での特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-73 に示す。

最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は筋力低下［8/456 名（1.8%)］であり、次いで便秘［7/456 名（1.5%)］、口内乾燥［5/456 名（1.1%)］であった。便秘及び口内乾燥は、単回投与でも発現割合が高かった特に注目すべき有害事象であった［表 2.7.4-70］。その他の特に注目すべき有害事象は、嚥下障害、複視、及び不全片麻痺が各 2/456 名（0.4%）に、霧視、不全対麻痺、徐脈、尿閉、骨盤底筋力低下、及び呼吸困難が各 1/456 名（0.2%）に認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、高度と判断された特に注目すべき有害事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.2.2.1.2］。呼吸困難及び不全対麻痺は重篤な有害事象として報告された［表 2.7.4-63］。

表 2.7.4-73　特に注目すべき有害事象［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=456
Subjects with AESIs	全体	27 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (3.1%)
Constipation	便秘	7 (1.5%)
Dry mouth	口内乾燥	5 (1.1%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (1.8%)
Muscular weakness	筋力低下	8 (1.8%)
Eye disorders	眼障害	3 (0.7%)
Diplopia	複視	2 (0.4%)
Vision blurred	霧視	1 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (0.7%)
Hemiparesis	不全片麻痺	2 (0.4%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.2%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.2%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2%)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	1 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities;N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.2.1.2］

反復投与全体で発現割合が高かった筋力低下、便秘、及び口内乾燥の投与ごとの発現状況は以下の通りであった。

- 筋力低下は、反復投与 1 回目で 3/456 名（0.7%)、反復投与 2 回目で 3/429 名（0.7%)、反復投与 3 回目で 1/390 名（0.3%)、及び反復投与 4 回目で 1/268 名（0.4%）に発現した。
- 便秘は、反復投与 1 回目で 5/456 名（1.1%)、反復投与 2 回目で 2/429 名（0.5%)、及び反復投与 4 回目で 1/268 名（0.4%）に発現した。
- 口内乾燥は、反復投与 1 回目で 5/456 名（1.1%）に発現した。

反復投与 5 回目及び 6 回目では、特に注目すべき有害事象は発現しなかった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.2.1.2］。

便秘、口内乾燥、嚥下障害、筋力低下、複視、骨盤底筋力低下、及び尿閉は、NT 201 の投与部位以外への拡散により発現した有害事象の可能性があるが、単回投与と同様に、ほとんどの有害事象は、原疾患、病歴、併用薬といった交絡因子の影響が考えられる。1 名に発現した呼吸困難は、海外 SP3001 試験の総括報告書作成時点では誤って解析に含まれなかった。また、急性呼吸不全は、特に注目すべき有害事象のリストに含まれていなかったために、特に注目すべき有害事象として解析されなかった（リストには「呼吸不全」が含まれていた）。重症度が高度と判断された特に注目すべき有害事象はなかった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.2.2.1.1］。

- 海外 0410 試験の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）は、中等度の不全対麻痺のため入院した（てんかん重積状態及び不全対麻痺による入院：いずれも重篤な有害事象）。当該被験者は脳血管発作、てんかん、及び不全片麻痺の既往歴を有していた。不全対麻痺の転帰は未回復であった。この不全対麻痺は、新たな脳卒中によるものではないことは確認されたが、原因は特定されなかった。治験担当医師は、当該事象と治験薬及び治験手順との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 海外 SP3001 試験の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）は、中等度の呼吸困難（貧血による）を発現した。当該事象の転帰は回復であった。治験担当医師は、当該事象と治験薬及び治験手順との因果関係は「関連なし」と判断した。
- 海外 0410 試験の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）は、NT 201 の最終投与 4 日後に発現した中等度の右の不全片麻痺の悪化のため入院した。CT 検査及び MRI 検査により、左前頭頂側頭骨部分の虚血が確認された。治験担当医師は、当該事象は中等度で、治験薬及び治験手順との因果関係は「関連なし」と判断した。当該事象の転帰は回復であった。この不全片麻痺は既存の不全片麻痺によるものか、又は新規の脳卒中による既存の状態の悪化によるものであると考えられた。
- 海外 0410 試験の 1 名（被験者識別番号：[redacted]）は、軽度の不全片麻痺を発現した。当該被験者は OLEX 期登録時点に既往歴として、不全片麻痺、筋痙直、不全単麻痺、反射亢進、協調運動異常、感覚鈍麻、高コレステロール血症、及び脳血管発作の後遺症を有していた。治験担当医師は、当該事象と治験薬及び治験手順との因果関係は「関連なし」と判断した。当該事象の転帰は回復であった。この不全片麻痺は既存の不全片麻痺によるものか、又は新規の脳卒中による既存の状態の悪化によるものであると考えられた。

投与回数の増加に伴い発現割合が上昇する特に注目すべき有害事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.10.2.1.2］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-74 に示す。

最も発現割合が高かった特に注目すべき有害事象は嚥下障害［5/155 名（3.2%）］であり、次いで筋力低下［3/155 名（1.9%）］、便秘、発声障害、呼吸困難、及び徐脈［各 2/155 名（1.3%）］であり、口内乾燥、誤嚥性肺炎、複視、霧視、及び構語障害は各 1/155 名（0.6%）に認められた。

表 2.7.4-74　特に注目すべき有害事象（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	NT 201 N=155
Subjects with AESIs	全体	19 (12.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (5.2%)
Dysphagia	嚥下障害	5 (3.2%)
Constipation	便秘	2 (1.3%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.2%)
Dysphonia	発声障害	2 (1.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.3%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9%)
Muscular weakness	筋力低下	3 (1.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.3%)
Bradycardia	徐脈	2 (1.3%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.3%)
Diplopia	複視	1 (0.6%)
Vision blurred	霧視	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6%)
Dysarthria	構語障害	1 (0.6%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AESI: adverse event of special interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.3.1.2］

投与ごとでは、反復投与 1 回目で嚥下障害及び徐脈がそれぞれ 2 名に、反復投与 3 回目で嚥下障害及び筋力低下がそれぞれ 2 名に発現した。その他の特に注目すべき有害事象はいずれも投与ごとで 1 名での発現であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.3.1.2］。

嚥下障害（1/5 名）及び口内乾燥（1/1 名）の重症度が高度と判断されたが、その他のすべての特に注目すべき有害事象の重症度は軽度又は中等度であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.3.1.2、Table 4.5.2.3.1.2］。

嚥下障害（2/5 名）、筋力低下（2/3 名）、便秘（1/2 名）、口内乾燥（1/1 名）、徐脈（1/2 名）、及び複視（1/1 名）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.3.3.1.2］。1 名の筋力低下が重篤な有害事象として報告された。この事象は、重症度が中等度、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［表 2.7.4-65、表 2.7.4-66］。

特に注目すべき有害事象の全体での発現割合及び累積での発現割合はいずれも、投与回数の増加に伴ってわずかに上昇した。嚥下障害は、反復投与 1 回目で 2/155 名（1.3%）、2

回目で 1/152 名（0.7%）、及び 3 回目で 2/140 名（1.4%）に、筋力低下は反復投与 1 回目には認められず、反復投与 2 回目に 1/152 名（0.7%）、反復投与 3 回目に 2/140 名（1.4%）に認められた［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.5.1.3.1.2、Table 4.5.10.3.1.2］。

2.7.4.2.1.4.3　　過敏症反応

欧州の RMP で特定されたリスクの一つとして挙げられている「過敏症反応」に関連する有害事象［MedDRA SMQ の「過敏症（Hypersensitivity）」の狭域検索用語に含まれる事象］の発現状況について評価した。

2.7.4.2.1.4.3.1　　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP）

国内 3099 試験 MP での「過敏症反応」に関連する有害事象を表 2.7.4-75 に示す。

「過敏症反応」に関連する有害事象は、NT 201 群で 1/67 名（1.5%）及びプラセボ群で 3/33 名（9.1%）に発現した。基本語別では、NT 201 群では接触皮膚炎［1/67 名（1.5%）］、プラセボ群では湿疹［2/33 名（6.1%）］及び発疹［1/33 名（3.0%）］が発現した。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.3.1.1］。いずれの事象も重篤ではなかった［表 2.7.4-54、表 2.7.4-55］。重症度は、1 名の湿疹が中等度であったが、他の事象はいずれも軽度であり、高度な事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.2.1.1］。

表 2.7.4-75　「過敏症反応」に関連する有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	NT 201 N=67	Placebo N=33
Subjects with AEs associated with hypersensitivity	全体	1 (1.5%)	3 (9.1%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	2 (6.1%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	1 (3.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.1.1.1］

国内 3099 試験 LITP では、「過敏症反応」に関連する有害事象は発現しなかった。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での「過敏症反応」に関連する有害事象を表 2.7.4-76 に示す。

「過敏症反応」に関連する有害事象は、プラセボ群の 1/182 名（0.5%）に発現した発疹のみであった。本事象は重篤ではなく［表 2.7.4-56、表 2.7.4-57］、重症度は軽度で

あり［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.2.2.3.1］、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.3.2.3.1］。

表 2.7.4-76　「過敏症反応」に関連する有害事象［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	NT 201 N=283	Placebo N=182
Subjects with AEs associated with hypersensitivity	全体	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.1.2.3.1］

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験での「過敏症反応」に関連する有害事象を表 2.7.4-77 に示す。

「過敏症反応」に関連する有害事象は 3/192 名（1.6%）に発現した。基本語別では発疹、そう痒性皮疹、及び蕁麻疹が各 1/192 名（0.5%）に発現した。いずれの事象も重篤ではなく［表 2.7.4-58、表 2.7.4-59］、重症度は軽度［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.2.2.2.2.1］であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.3.2.2.2.1］。

表 2.7.4-77　「過敏症反応」に関連する有害事象（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	NT 201 N=192
Subjects with AEs associated with hypersensitivity	全体	3 (1.6%)
Rash	発疹	1 (0.5%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.5%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.8.1.2.2.2.1］

2.7.4.2.1.4.3.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での「過敏症反応」に関連する有害事象を表 2.7.4-78 に示す。

「過敏症反応」に関連する有害事象は、8/108 名（7.4%）に発現した。基本語別で最も発現割合が高かった事象は湿疹［4/108 名（3.7%）］であり、次いで接触皮膚炎［2/108 名（1.9%）］、発疹及び蕁麻疹［各 1/108 名（0.9%）］であった。1 名の湿疹及び蕁麻疹は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、他の事象はいずれも「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.3.1.1］。いずれの事象も重篤ではなかった［表 2.7.4-61、表 2.7.4-62］。重症度は発疹が中等度であったが、他の事象はいずれも軽度であり、高度な事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.2.1.1］。

表 2.7.4-78　「過敏症反応」に関連する有害事象［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	NT 201 N=108
Subjects with AEs associated with hypersensitivity	全体	8 (7.4%)
Eczema	湿疹	4 (3.7%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2 (1.9%)
Rash	発疹	1 (0.9%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.1.1.1］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での「過敏症反応」に関連する有害事象を表 2.7.4-79 に示す。

「過敏症反応」に関連する有害事象は、7/456 名（1.5%）に発現した。基本語別で最も発現割合が高かった事象は発疹［3/456 名（0.7%）］であり、次いで皮膚炎［2/456 名（0.4%）］、アレルギー性皮膚炎及び湿疹［各 1/456 名（0.2%）］であった。いずれの事象も重篤ではなかった［表 2.7.4-63、表 2.7.4-64］。重症度はいずれも軽度であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.2.2.1.1］。アレルギー性皮膚炎は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、他の事象はいずれも「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4 Table 4.8.3.2.1.1］。

表 2.7.4-79　「過敏症反応」に関連する有害事象［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	NT 201 N=456
Subjects with AEs associated with hypersensitivity	全体	7 (1.5%)
Rash	発疹	3 (0.7%)
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)
Eczema	湿疹	1 (0.2%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.1.2.1.1］

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での「過敏症反応」に関連する有害事象を表 2.7.4-80 に示す。

「過敏症反応」に関連する有害事象は、3/155 名（1.9%）に発現した。

基本語別では、湿疹、複合アレルギー、及び発疹が各 1/155 名（0.6%）に発現した。いずれの事象も重篤ではなかった［表 2.7.4-65、表 2.7.4-66］。重症度は、複合アレルギーが中等度、湿疹及び発疹が軽度で、高度の事象はなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table

4.8.2.3.1.1］。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.3.3.1.1］。

表 2.7.4-80　「過敏症反応」に関連する有害事象（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	NT 201 N=155
Subjects with AEs associated with hypersensitivity	全体	3 (1.9%)
Eczema	湿疹	1 (0.6%)
Multiple allergies	複合アレルギー	1 (0.6%)
Rash	発疹	1 (0.6%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.8.1.3.1.1］

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象を［2.7.4.2.1.4.2 項］に、「過敏症反応」に関連する有害事象を［2.7.4.2.1.4.3 項］に記載した。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内 3099 試験で認められた重篤な有害事象の叙述を［2.7.6.14］に示し、その他の重要な有害事象の叙述は、［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　16.3.1 項］に示した。

海外の臨床試験で認められたすべての死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

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

2.7.4.3.1　血液学的検査

2.7.4.3.1.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP における NT 201 群の血液学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量を表 2.7.4-81 に示す。血液学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4
赤血球数（Erythrocytes）	［Table 7.1.2.1.4］
ヘマトクリット（Hematocrit）	［Table 7.1.2.1.5］
ヘモグロビン（Hemoglobin）	［Table 7.1.2.1.6］
白血球数（Leukocytes）	［Table 7.1.2.1.7］
血小板数（Platelets）	［Table 7.1.2.1.8］
好塩基球（Basophils）、好塩基比（Basophils/Leukocytes）	［Table 7.1.2.3.1］、［Table 7.1.2.3.2］
好酸球（Eosinophils）、好酸球比（Eosinophils/Leukocytes）	［Table 7.1.2.3.3］、［Table 7.1.2.3.4］
リンパ球（Lymphocytes）、 リンパ球比（Lymphocytes/Leukocytes）	［Table 7.1.2.3.5］、［Table 7.1.2.3.6］
単球（Monocytes）、単球比（Monocytes/Leukocytes）	［Table 7.1.2.3.7］、［Table 7.1.2.3.8］
好中球（Neutrophils）、好中球比（Neutrophils/Leukocytes）	［Table 7.1.2.3.9］、［Table 7.1.2.3.10］

国内 3099 試験 MP における NT 201 群の血液学的検査値では、以下の各項目で 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- 赤血球数（erythrocytes）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 7 名が最終来院時に基準値下限未満となり、ベースライン時に基準値下限未満であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値内に復した。
- ヘマトクリット（hematocrit）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値下限未満となり、ベースライン時に基準値下限未満であった被験者のうち 2 名が最終来院時に基準値内に復した。
- ヘモグロビン（hemoglobin）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値下限未満となり、ベースライン時に基準値下限未満であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値内に復した。
- 血小板数（platelets）：ベースライン時に準値内であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値上限を超えた。ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者で最終来院時に基準値内に復した被験者はいなかった。

表 2.7.4-81　血液学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量（国内 3099 試験 MP の NT 201 群）（安全性解析対象集団）

Parameter	n	Mean	SD	Min, Max
Basophils (10^9/L)				
Baseline	67	0.029	0.021	0.00, 0.10
Final Visit	67	0.030	0.026	0.00, 0.11
Baseline – Final Visit	67	0.002	0.030	-0.10, 0.09
Eosinophils (10^9/L)				
Baseline	67	0.1536	0.1086	0.010, 0.570
Final Visit	67	0.1694	0.1259	0.000, 0.550
Baseline – Final Visit	67	0.0158	0.0781	-0.180, 0.210
Erythrocytes (10^{12}/L)				
Baseline	67	4.5591	0.4850	3.250, 5.740
Final Visit	67	4.5428	0.4992	3.290, 5.670
Baseline – Final Visit	67	-0.0163	0.2653	-1.080, 0.430
Hematocrit (fraction of 1)				
Baseline	67	0.4139	0.0394	0.323, 0.524
Final Visit	67	0.4097	0.0376	0.326, 0.517
Baseline – Final Visit	67	-0.0042	0.0222	-0.106, 0.033
Hemoglobin (mmol/L)				
Baseline	67	8.743	0.850	6.83, 10.92
Final Visit	67	8.678	0.814	7.07, 10.67
Baseline – Final Visit	67	-0.065	0.498	-2.23, 0.81
Leukocytes (10^9/L)				
Baseline	67	6.182	1.471	3.40, 10.10
Final Visit	67	6.245	2.339	3.20, 21.20
Baseline – Final Visit	67	0.063	2.009	-2.90, 13.80
Lymphocytes (10^9/L)				
Baseline	67	1.7448	0.5428	0.600, 3.500
Final Visit	67	1.6955	0.5344	0.600, 3.200
Baseline – Final Visit	67	-0.0493	0.2873	-1.000, 0.700
Monocytes (10^9/L)				
Baseline	67	0.4381	0.1524	0.150, 0.790
Final Visit	67	0.4299	0.1399	0.170, 0.950
Baseline – Final Visit	67	-0.0082	0.1225	-0.320, 0.540
Neutrophils (10^9/L)				
Baseline	67	3.822	1.109	1.80, 6.30
Final Visit	67	3.916	1.994	1.50, 17.30
Baseline – Final Visit	67	0.094	1.855	-3.00, 12.90
Platelets (10^9/L)				
Baseline	67	2.3	0.6	1, 4
Final Visit	67	2.3	0.7	1, 5
Baseline – Final Visit	67	0.1	0.5	-1, 3

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.1.1.4, Table 7.1.1.1.5, Table 7.1.1.1.6, Table 7.1.1.1.7, Table 7.1.1.1.8, Table 7.1.1.3.1, Table 7.1.1.3.3, Table 7.1.1.3.5, Table 7.1.1.3.7, Table 7.1.1.3.9］

国内 3099 試験 LITP では、いずれの検査項目でもベースライン時及び最終来院時での平均値は基準値の範囲内であり、ベースラインから最終来院時の平均値の変動は小さかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.1 項］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外単回投与（SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群の血液学的検査の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量を

表 2.7.4.7-6 に示す。血液学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4
赤血球数（Erythrocytes）	［Table 7.2.1.2.1.4］
ヘマトクリット（Hematocrit）	［Table 7.2.1.2.1.5］
ヘモグロビン（Hemoglobin）	［Table 7.2.1.2.1.6］
白血球数（Leukocytes）	［Table 7.2.1.2.1.7］
血小板数（Platelets）	［Table 7.2.1.2.1.8］
網状赤血球比（Reticulocytes/Erythrocytes）	［Table 7.2.1.2.1.10］
好塩基球（Basophils）	［Table 7.2.1.2.3.1］
好酸球（Eosinophils）	［Table 7.2.1.2.3.3］
リンパ球（Lymphocytes）	［Table 7.2.1.2.3.5］
単球（Monocytes）	［Table 7.2.1.2.3.7］
好中球（Neutrophils）	［Table 7.2.1.2.3.9］

海外単回投与（SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群の血液学的検査値では、5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められた項目はなく、平均値の大きな変動は認められなかった。

2.7.4.3.1.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4-82 に示す。血液学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4
赤血球数（Erythrocytes）	［Table 6.1.2.1.4］
ヘマトクリット（Hematocrit）	［Table 6.1.2.1.5］
ヘモグロビン（Hemoglobin）	［Table 6.1.2.1.6］
白血球数（Leukocytes）	［Table 6.1.2.1.7］
血小板数（Platelets）	［Table 6.1.2.1.8］
好塩基球（Basophils）、好塩基比（Basophils/Leukocytes）	［Table 6.1.2.3.1］、［Table 6.1.2.3.2］
好酸球（Eosinophils）、好酸球比（Eosinophils/Leukocytes）	［Table 6.1.2.3.3］、［Table 6.1.2.3.4］
リンパ球（Lymphocytes）、 リンパ球比（Lymphocytes/Leukocytes）	［Table 6.1.2.3.5］、［Table 6.1.2.3.6］
単球（Monocytes）、単球比（Monocytes/Leukocytes）	［Table 6.1.2.3.7］、［Table 6.1.2.3.8］
好中球（Neutrophils）、好中球比（Neutrophils/Leukocytes）	［Table 6.1.2.3.9］、［Table 6.1.2.3.10］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における血液学的検査値では、以下の各項目で治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- 赤血球数（erythrocytes）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち、6 名が最終来院時に基準値内に復した。同

様に、反復投与 2 回目で 5 名が基準値下限未満となり、3 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 4 名が基準値下限未満となり、3 名が基準値内に復した。

- ヘマトクリット（hematocrit）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち 2 名が最終来院時に基準値内に復した。
- ヘモグロビン（hemoglobin）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 7 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値内に復した。

表 2.7.4-82　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Basophils (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	0.028	0.023	0.00, 0.16
	Final Visit	108	0.028	0.023	0.00, 0.11
	Baseline – Final Visit	108	0.001	0.031	-0.13, 0.09
2nd injection	Baseline	97	0.027	0.019	0.00, 0.10
	Final Visit	97	0.022	0.015	0.00, 0.09
	Baseline – Final Visit	97	-0.005	0.023	-0.10, 0.05
3rd injection	Baseline	88	0.028	0.018	0.00, 0.09
	Final Visit	88	0.022	0.016	0.00, 0.09
	Baseline – Final Visit	88	-0.005	0.022	-0.09, 0.07
4th injection	Baseline	58	0.029	0.019	0.00, 0.09
	Final Visit	58	0.022	0.015	0.00, 0.07
	Baseline – Final Visit	58	-0.007	0.021	-0.08, 0.04
Eosinophils (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	0.1513	0.1133	0.010, 0.570
	Final Visit	108	0.1660	0.1271	0.000, 0.720
	Baseline – Final Visit	108	0.0147	0.0793	-0.250, 0.210
2nd injection	Baseline	97	0.1456	0.1071	0.010, 0.570
	Final Visit	97	0.1400	0.0943	0.010, 0.450
	Baseline – Final Visit	97	-0.0056	0.0734	-0.270, 0.270
3rd injection	Baseline	88	0.1414	0.0953	0.010, 0.500
	Final Visit	88	0.1490	0.1021	0.000, 0.530
	Baseline – Final Visit	88	0.0076	0.0788	-0.230, 0.340
4th injection	Baseline	58	0.1445	0.0869	0.010, 0.440
	Final Visit	58	0.1491	0.0880	0.000, 0.510
	Baseline – Final Visit	58	0.0047	0.0683	-0.160, 0.150
Erythrocytes (10^{12}/L)					
1st injection	Baseline	108	4.5970	0.4850	3.250, 5.740
	Final Visit	108	4.5851	0.5016	3.290, 6.000
	Baseline – Final Visit	108	-0.0119	0.2647	-1.080, 0.570
2nd injection	Baseline	97	4.6343	0.4793	3.450, 5.740
	Final Visit	97	4.6221	0.4875	3.540, 5.950
	Baseline – Final Visit	97	-0.0123	0.2118	-0.610, 0.570
3rd injection	Baseline	88	4.6475	0.4867	3.450, 5.740
	Final Visit	88	4.6203	0.4778	3.450, 5.620
	Baseline – Final Visit	88	-0.0272	0.2156	-0.710, 0.670
4th injection	Baseline	58	4.6728	0.5043	3.450, 5.740
	Final Visit	58	4.6378	0.5166	3.630, 6.010
	Baseline – Final Visit	58	-0.0350	0.2136	-0.740, 0.460
Hematocrit (fraction of 1)					
1st injection	Baseline	108	0.4183	0.0425	0.323, 0.524
	Final Visit	108	0.4138	0.0423	0.294, 0.535
	Baseline – Final Visit	108	-0.0044	0.0226	-0.106, 0.052
2nd injection	Baseline	97	0.4205	0.0427	0.323, 0.524
	Final Visit	97	0.4150	0.0432	0.315, 0.543
	Baseline – Final Visit	97	-0.0056	0.0194	-0.078, 0.047
3rd injection	Baseline	88	0.4229	0.0415	0.323, 0.524
	Final Visit	88	0.4183	0.0408	0.313, 0.505
	Baseline – Final Visit	88	-0.0046	0.0190	-0.062, 0.041
4th injection	Baseline	58	0.4240	0.0426	0.323, 0.524
	Final Visit	58	0.4192	0.0442	0.295, 0.568
	Baseline – Final Visit	58	-0.0048	0.0209	-0.082, 0.044
Hemoglobin (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	8.823	0.897	6.83, 10.92
	Final Visit	108	8.756	0.912	5.96, 11.29
	Baseline – Final Visit	108	-0.067	0.499	-2.23, 1.18

表 2.7.4-82　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
2nd injection	Baseline	97	8.880	0.893	6.83, 10.92
	Final Visit	97	8.794	0.952	6.39, 11.29
	Baseline – Final Visit	97	-0.085	0.461	-2.05, 0.99
3rd injection	Baseline	88	8.931	0.863	7.01, 10.92
	Final Visit	88	8.861	0.870	6.52, 10.86
	Baseline – Final Visit	88	-0.070	0.399	-1.43, 1.06
4th injection	Baseline	58	8.930	0.873	7.01, 10.92
	Final Visit	58	8.866	0.939	5.90, 11.48
	Baseline – Final Visit	58	-0.064	0.421	-1.73, 1.00
Leukocytes (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	6.182	1.498	3.30, 10.20
	Final Visit	108	6.164	2.024	3.20, 21.20
	Baseline – Final Visit	108	-0.019	1.702	-2.90, 13.80
2nd injection	Baseline	97	6.199	1.502	3.40, 10.20
	Final Visit	97	5.976	1.576	3.10, 12.20
	Baseline – Final Visit	97	-0.223	1.109	-3.50, 3.70
3rd injection	Baseline	88	6.207	1.457	3.40, 10.20
	Final Visit	88	5.894	1.276	3.00, 10.80
	Baseline – Final Visit	88	-0.313	1.137	-3.30, 4.50
4th injection	Baseline	58	6.241	1.486	3.40, 9.00
	Final Visit	58	5.900	1.458	2.90, 11.70
	Baseline – Final Visit	58	-0.341	1.233	-3.10, 5.70
Lymphocytes (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	1.7389	0.4833	0.600, 3.500
	Final Visit	108	1.6769	0.4970	0.600, 3.200
	Baseline – Final Visit	108	-0.0620	0.3047	-1.000, 0.700
2nd injection	Baseline	97	1.7526	0.4824	0.800, 3.500
	Final Visit	97	1.7206	0.5264	0.500, 3.200
	Baseline – Final Visit	97	-0.0320	0.3630	-0.900, 1.100
3rd injection	Baseline	88	1.7602	0.4865	0.800, 3.500
	Final Visit	88	1.6795	0.4795	0.700, 3.400
	Baseline – Final Visit	88	-0.0807	0.3062	-0.800, 0.900
4th injection	Baseline	58	1.7810	0.5114	0.800, 3.500
	Final Visit	58	1.7017	0.4850	0.500, 3.200
	Baseline – Final Visit	58	-0.0793	0.3161	-0.800, 0.500
Monocytes (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	0.4297	0.1454	0.150, 0.790
	Final Visit	108	0.4297	0.1408	0.160, 0.950
	Baseline – Final Visit	108	0.0000	0.1160	-0.320, 0.540
2nd injection	Baseline	97	0.4298	0.1403	0.150, 0.790
	Final Visit	97	0.4314	0.1371	0.150, 1.000
	Baseline – Final Visit	97	0.0016	0.1349	-0.310, 0.580
3rd injection	Baseline	88	0.4269	0.1359	0.150, 0.750
	Final Visit	88	0.4345	0.1273	0.150, 0.780
	Baseline – Final Visit	88	0.0076	0.1187	-0.290, 0.310
4th injection	Baseline	58	0.4384	0.1382	0.150, 0.750
	Final Visit	58	0.4241	0.1383	0.140, 0.940
	Baseline – Final Visit	58	-0.0143	0.1274	-0.290, 0.450
Neutrophils (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	3.839	1.182	1.70, 7.80
	Final Visit	108	3.861	1.707	1.50, 17.30
	Baseline – Final Visit	108	0.022	1.608	-3.10, 12.90
2nd injection	Baseline	97	3.847	1.182	1.80, 7.80
	Final Visit	97	3.659	1.263	1.50, 8.90
	Baseline – Final Visit	97	-0.189	0.985	-3.90, 2.50

表 2.7.4-82　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
3rd injection	Baseline	88	3.853	1.164	1.80, 7.80
	Final Visit	88	3.614	1.127	1.50, 8.40
	Baseline – Final Visit	88	-0.240	1.035	-2.90, 4.60
4th injection	Baseline	58	3.850	1.173	1.80, 6.80
	Final Visit	58	3.612	1.207	1.70, 9.10
	Baseline – Final Visit	58	-0.238	1.094	-2.70, 4.90
Platelets (10^9/L)					
1st injection	Baseline	108	2.3	0.6	1, 4
	Final Visit	108	2.3	0.7	1, 5
	Baseline – Final Visit	108	0.0	0.5	-1, 3
2nd injection	Baseline	97	2.2	0.6	1, 4
	Final Visit	97	2.2	0.6	1, 4
	Baseline – Final Visit	97	0.0	0.4	-1, 2
3rd injection	Baseline	88	2.2	0.6	1, 4
	Final Visit	88	2.2	0.6	1, 4
	Baseline – Final Visit	88	0.0	0.4	-1, 1
4th injection	Baseline	58	2.3	0.6	1, 4
	Final Visit	58	2.2	0.5	1, 3
	Baseline – Final Visit	58	-0.1	0.4	-1, 1

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.1.1.4, Table 6.1.1.1.5, Table 6.1.1.1.6, Table 6.1.1.1.7, Table 6.1.1.1.8, Table 6.1.1.3.1, Table 6.1.1.3.3, Table 6.1.1.3.5, Table 6.1.1.3.7, Table 6.1.1.3.9］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-7 に示す。血液学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4
赤血球数（Erythrocytes）	［Table 6.2.1.2.1.4］
ヘマトクリット（Hematocrit）	［Table 6.2.1.2.1.5］
ヘモグロビン（Hemoglobin）	［Table 6.2.1.2.1.6］
白血球数（Leukocytes）	［Table 6.2.1.2.1.7］
血小板数（Platelets）	［Table 6.2.1.2.1.8］
網状赤血球比（Reticulocytes/Erythrocytes）	［Table 6.2.1.2.1.10］
好塩基球（Basophils）	［Table 6.2.1.2.3.1］
好酸球（Eosinophils）	［Table 6.2.1.2.3.3］
リンパ球（Lymphocytes）	［Table 6.2.1.2.3.5］
単球（Monocytes）	［Table 6.2.1.2.3.7］
好中球（Neutrophils）	［Table 6.2.1.2.3.9］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における血液学的検査値では、以下の各項目で治験のベースラインから投

与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- ヘモグロビン（hemoglobin）：反復投与 2 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 30 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち 25 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 3 回目で 28 名が基準値下限未満となり、23 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 17 名が基準値下限未満となり、17 名が基準値内に復した。
- 白血球数（leukocytes）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 5 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- リンパ球（lymphocytes）：反復投与 6 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 1 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 6 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- 好中球（neutrophils）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 5 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- 網状赤血球比（reticulocytes/Erythrocytes）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 5 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- 単球（monocytes）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値内に復した。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験における血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-8 に示す。血液学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4
赤血球数（Erythrocytes）	［Table 6.3.1.2.1.4］
ヘマトクリット（Hematocrit）	［Table 6.3.1.2.1.5］
ヘモグロビン（Hemoglobin）	［Table 6.3.1.2.1.6］
白血球数（Leukocytes）	［Table 6.3.1.2.1.7］
血小板数（Platelets）	［Table 6.3.1.2.1.8］
好塩基球（Basophils）	［Table 6.3.1.2.3.1］
好酸球（Eosinophils）	［Table 6.3.1.2.3.3］
リンパ球（Lymphocytes）	［Table 6.3.1.2.3.5］
単球（Monocytes）	［Table 6.3.1.2.3.7］
好中球（Neutrophils）	［Table 6.3.1.2.3.9］

海外 3053 試験における血液学的検査値では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められた項目はなく、平均値の大きな変動は認められなかった。

2.7.4.3.2　血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP における NT 201 群での血液生化学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量を表 2.7.4-83 に示す。血液生化学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）	［Table 7.1.2.2.1］
アルカリ性ホスファターゼ（Alkaline phosphatase）	［Table 7.1.2.2.3］
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）	［Table 7.1.2.2.6］
ビリルビン（Bilirubin）	［Table 7.1.2.2.7］
血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）	［Table 7.1.2.2.8］
カルシウム（Calcium）	［Table 7.1.2.2.9］
クロール（Chloride）	［Table 7.1.2.2.10］
総コレステロール（Cholesterol）	［Table 7.1.2.2.11］
クレアチンキナーゼ（Creatine kinase）	［Table 7.1.2.2.12］
クレアチニン（Creatinine）	［Table 7.1.2.2.13］
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-glutamyltransferase）	［Table 7.1.2.2.14］
グルコース（Glucose）	［Table 7.1.2.2.15］
ヘモグロビン A1C（Hemoglobin A1C）	［Table 7.1.2.2.17］
カリウム（Potassium）	［Table 7.1.2.2.20］
ナトリウム（Sodium）	［Table 7.1.2.2.22］

国内 3099 試験 MP における NT 201 群の血液生化学的検査値では、以下の各項目で 5%

以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- アルカリ性ホスファターゼ（alkaline phosphatase）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者で、最終来院時に基準値内に復した被験者はいなかった。
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち 2 名が最終来院時に基準値内に復した。
- 総コレステロール（cholesterol）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値内に復した。
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ（gamma-glutamyltransferase）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値内に復した。
- カルシウム（calcium）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値下限未満となった。ベースライン時に基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- クレアチンキナーゼ（creatine kinase）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値下限未満となり、ベースライン時に基準値下限未満であった被験者のうち 2 名が最終来院時に基準値内に復した。
- クレアチニン（creatinine）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値下限未満となった。ベースライン時に基準値下限未満であった被験者で最終来院時に基準値内に復した被験者はいなかった。
- グルコース（glucose）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 11 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値内に復した。

表 2.7.4-83　血液生化学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量（国内 3099 試験 MP の NT 201 群）（安全性解析対象集団）

Parameter	n	Mean	SD	Min, Max
Alanine aminotransferase (μkat/L)				
Baseline	67	0.41393	0.24287	0.1500, 1.3333
Final Visit	67	0.42587	0.23263	0.1667, 1.2833
Baseline – Final Visit	67	0.01194	0.18093	-0.7000, 0.7834
Alkaline phosphatase (μkat/L)				
Baseline	67	3.93333	1.15091	1.6667, 7.8000
Final Visit	67	4.02661	1.24098	1.5667, 7.1333
Baseline – Final Visit	67	0.09329	0.68011	-1.2000, 2.9833
Aspartate aminotransferase (μkat/L)				
Baseline	67	0.43085	0.18311	0.2500, 1.1000
Final Visit	67	0.44875	0.20126	0.2333, 1.2500
Baseline – Final Visit	67	0.01790	0.16925	-0.6500, 0.8500
Bilirubin (μmol/L)				
Baseline	67	11.792	5.210	5.13, 29.08
Final Visit	67	11.766	5.669	5.13, 41.05
Baseline – Final Visit	67	-0.026	3.999	-6.84, 11.97
Blood urea nitrogen (mmol/L)				
Baseline	67	4.9021	1.6728	1.428, 10.353
Final Visit	67	5.1206	1.5089	1.785, 9.996
Baseline – Final Visit	67	0.2185	0.9981	-1.785, 2.499
Calcium (mmol/L)				
Baseline	67	2.2606	0.0767	2.096, 2.470
Final Visit	67	2.2571	0.1000	1.896, 2.495
Baseline – Final Visit	67	-0.0034	0.0783	-0.350, 0.174
Chloride (mmol/L)				
Baseline	67	103.1	2.1	98, 107
Final Visit	67	102.7	2.4	95, 107
Baseline – Final Visit	67	-0.4	2.3	-6, 6
Cholesterol (mmol/L)				
Baseline	67	5.0528	0.8421	3.207, 6.853
Final Visit	67	5.0593	0.8380	3.336, 6.750
Baseline – Final Visit	67	0.0065	0.6326	-3.077, 1.164
Creatinine kinase (μkat/L)				
Baseline	67	1.88831	0.83523	0.5167, 4.7833
Final Visit	67	2.00921	0.91702	0.2667, 4.9833
Baseline – Final Visit	67	0.12090	0.65382	-2.5333, 2.6333
Creatinine (μmol/L)				
Baseline	67	68.6	15.5	40, 112
Final Visit	67	67.0	15.6	39, 119
Baseline – Final Visit	67	-1.6	6.2	-16, 13
Gamma-glutamyltransferase (μkat/L)				
Baseline	67	0.75249	0.82575	0.1167, 3.9500
Final Visit	67	0.83732	1.13475	0.1500, 7.1167
Baseline – Final Visit	67	0.08483	0.62806	-2.7500, 3.1667
Glucose (mmol/L)				
Baseline	67	6.54	2.12	3.7, 13.7
Final Visit	67	7.06	2.46	4.4, 17.4
Baseline – Final Visit	67	0.51	1.55	-2.8, 5.7
Hemoglobin A1C (fraction of 1)				
Baseline	67	0.0576	0.0071	0.045, 0.087
Final Visit	-	-	-	-
Baseline – Final Visit	-	-	-	-
Potassium (mmol/L)				
Baseline	67	4.109	0.390	2.80, 5.00
Final Visit	67	4.082	0.361	3.30, 4.90
Baseline – Final Visit	67	-0.027	0.342	-0.70, 0.90

表 2.7.4-83　血液生化学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量（国内 3099 試験 MP の NT 201 群）（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	n	Mean	SD	Min, Max
Sodium (mmol/L)				
Baseline	67	141.1	2.0	135, 146
Final Visit	67	140.8	2.8	127, 148
Baseline – Final Visit	67	-0.3	2.6	-12, 8

"-" means that no value is available for the parameter at that time point.
Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.1.2.1, Table 7.1.1.2.3, Table 7.1.1.2.6, Table 7.1.1.2.7, Table 7.1.1.2.8, Table 7.1.1.2.9, Table 7.1.1.2.10, Table 7.1.1.2.11, Table 7.1.1.2.12, Table 7.1.1.2.13, Table 7.1.1.2.14, Table 7.1.1.2.15, Table 7.1.1.2.17, Table 7.1.1.2.20, Table 7.1.1.2.22]

国内 3099 試験 LITP では、グルコースの平均値は、ベースライン時に基準値上限をわずかに超えていたが、最終来院時には基準値内に復した。それ以外の検査項目では、ベースライン時及び最終来院時の平均値は基準値の範囲内であった。すべての検査項目でベースラインから最終来院時の平均値の変動は小さかった[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.1 項]。

1）グルコース及びアルカリ性ホスファターゼの追加解析

NT 201 の FDA による審査中に要望があり、グルコース及びアルカリ性ホスファターゼの追加解析を実施したため、本申請でも追加解析した。追加解析では、投与群ごとに投与量別（250 U 又は 400 U）又は観察期間別（10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満）に記述統計量を求めた。また、基準値上限を超えた場合のカテゴリーを以下の 2 つに分けたシフトテーブルを作成した。

アルカリ性ホスファターゼ	slightly increased	基準値上限値の 2 倍以内の基準値超過
	increased	基準値上限の 2 倍超の基準値超過
グルコース	slightly increased	6.1 mmol/L 超 6.9 mmol/L 以下
	increased	6.9 mmol/L 超

i）グルコースの追加解析

国内 3099 試験 MP の NT 201 投与群についてベースラインから最終来院時のグルコースの変化量の平均値を投与量（250 U 又は 400 U）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.4.1]。また、観察期間別（10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満）の集計では、「14 週間超 20 週間未満」の被験者は 1 名のみであった[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.4.2]。

ベースラインから最終来院時のグルコースのシフトテーブルを、[5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.5.2] に示した。ベースライン時に基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、NT 201 群で 11/39 名、プラセボ群で 9/27 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは NT 201 群の 7 名及びプラセボ群の 2 名であった。一方、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、NT 201

群で 5/28 名、プラセボ群で 2/6 名であり、このうちベースライン時に 6.9 mmol/L 超であったのは NT 201 群の 3 名であった。

ii）アルカリ性ホスファターゼの追加解析

国内 3099 試験 MP の NT 201 投与群についてベースラインから最終来院時のアルカリ性ホスファターゼの変化量の平均値を投与量（250 U 又は 400 U）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.3.1］。また、観察期間別（10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満）の集計では「14 週間超 20 週間未満」の被験者は 1 名のみであった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.3.2］。

ベースラインから最終来院時のアルカリ性ホスファターゼのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.5.1］に示した。ベースライン時に基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、NT 201 群で 4/61 名、プラセボ群で 1/31 名であり、このうち最終来院時で基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。一方、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、プラセボ群の 1/2 名のみであり、ベースライン時に検査値は基準値上限の 2 倍以内であった。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における血液生化学的検査値の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.7-9 に示す。血液生化学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）	［Table 7.2.1.2.2.1］
アルブミン（Albumin）	［Table 7.2.1.2.2.2］
アルカリ性ホスファターゼ（Alkaline phosphatase）	［Table 7.2.1.2.2.3］
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）	［Table 7.2.1.2.2.6］
ビリルビン（Bilirubin）	［Table 7.2.1.2.2.7］
血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）	［Table 7.2.1.2.2.8］
カルシウム（Calcium）	［Table 7.2.1.2.2.9］
総コレステロール（Cholesterol）	［Table 7.2.1.2.2.11］
クレアチニン（Creatinine）	［Table 7.2.1.2.2.13］
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-glutamyltransferase）	［Table 7.2.1.2.2.14］
グルコース（Glucose）	［Table 7.2.1.2.2.15］
HDL-コレステロール（HDL cholesterol）	［Table 7.2.1.2.2.16］
LDL コレステロール（LDL cholesterol）	［Table 7.2.1.2.2.18］
カリウム（Potassium）	［Table 7.2.1.2.2.20］
ナトリウム（Sodium）	［Table 7.2.1.2.2.22］
尿素（Urea）	［Table 7.2.1.2.2.26］

HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群の血液生化学的検査値では、以下の各項目で 5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- グルコース（glucose）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 53 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち 32 名が最終来院時に基準値内に復した。
- ナトリウム（sodium）：ベースライン時に基準値内であった被験者のうち 30 名が最終来院時に基準値上限を超え、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち 35 名が最終来院時に基準値内に復した。

1）グルコース及びアルカリ性ホスファターゼの追加解析

i）グルコースの追加解析

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群についてベースラインから最終来院時のグルコースの変化量の平均値を投与量（400 U 未満、400 U、又は 400 U 超）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4 Table 7.2.1.4.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満、20 週間以上 44 週間未満）の集計では、いずれの区分でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.4.2］。

ベースラインから最終来院時のグルコースのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.5.2］に示した。ベースライン時に基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、NT 201 群で 53/370 名、プラセボ群で 29/135 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは NT 201 群の 25 名及びプラセボ群の 17 名であった。一方、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、NT 201 群で 32/100 名、プラセボ群で 19/46 名であり、このうちベースライン時に 6.9 mmol/L 超であったのは NT 201 群で 15 名、プラセボ群で 7 名であった。

ii）アルカリ性ホスファターゼの追加解析

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群についてベースラインから最終来院時のアルカリ性ホスファターゼの変化量の平均値を投与量（400 U 未満、400 U、又は 400 U 超）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2 Appendix　B to 2.7.4　Table 7.2.1.3.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満、20 週間以上 44 週間未満）の集計では、いずれの区分でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4 Table 7.2.1.3.2］。

ベースラインから最終来院時のアルカリ性ホスファターゼのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.5.1］に示した。ベースライン時に基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、NT 201 群で 3/446 名、プラセボ群で 3/171 名であり、このうち最終来院時で基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。一方、ベースライン時に基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、NT 201 群で 6/21 名、プラセボ群で 2/6 名であり、ベースライン時の検査値は基準値上限の 2 倍以内であった。

2.7.4.3.2.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4-84 に示す。血液生化学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）	［Table 6.1.2.2.1］
アルカリ性ホスファターゼ（Alkaline phosphatase）	［Table 6.1.2.2.3］
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）	［Table 6.1.2.2.6］
ビリルビン（Bilirubin）	［Table 6.1.2.2.7］
血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）	［Table 6.1.2.2.8］
カルシウム（Calcium）	［Table 6.1.2.2.9］
クロール（Chloride）	［Table 6.1.2.2.10］
総コレステロール（Cholesterol）	［Table 6.1.2.2.11］
クレアチンキナーゼ（Creatine kinase）	［Table 6.1.2.2.12］
クレアチニン（Creatinine）	［Table 6.1.2.2.13］
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-glutamyltransferase）	［Table 6.1.2.2.14］
グルコース（Glucose）	［Table 6.1.2.2.15］
ヘモグロビン A1C（Hemoglobin A1C）	［Table 6.1.2.2.17］
カリウム（Potassium）	［Table 6.1.2.2.20］
ナトリウム（Sodium）	［Table 6.1.2.2.22］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における血液生化学的検査値では、以下の各項目で治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）：反復投与 3 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値内に復した。
- アルカリ性ホスファターゼ（alkaline phosphatase）：反復投与 4 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 1 名が最終来院時に基準値内に復した。
- 総コレステロール（cholesterol）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 11 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 8 名が基準値上限を超え、10 名が基準値内に復した。反復投与 3 回目で 7 名が基準値上限を超え、7 名が基準値内に復した。
- クレアチンキナーゼ（creatine kinase）：反復投与 2 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者で最終来院時に基準値内に復した被験者はいなかった。
- クレアチニン（creatinine）：反復投与 3 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースライ

ンで基準値下限未満であった被験者のうち 1 名が最終来院時に基準値内に復した。

- γ-グルタミルトランスフェラーゼ（gamma-glutamyltransferase）: 反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値内に復した。
- グルコース（glucose）: 反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 17 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 16 名が基準値上限を超え、8 名が基準値内に復した。反復投与 3 回目で 22 名が基準値上限を超え、7 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 10 名が基準値上限を超え、3 名が基準値内に復した。
- カリウム（potassium）: 反復投与 2 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち 2 名が最終来院時に基準値内に復した。

表 2.7.4-84　血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Alanine aminotransferase (μkat/L)					
1st injection	Baseline	108	0.42654	0.34972	0.1500, 3.0000
	Final Visit	108	0.44352	0.32013	0.1667, 2.3000
	Baseline – Final Visit	108	0.01697	0.17705	-0.7000, 0.7834
2nd injection	Baseline	97	0.42062	0.34833	0.1500, 3.0000
	Final Visit	97	0.42371	0.35536	0.1333, 3.0333
	Baseline – Final Visit	97	0.00309	0.14571	-0.7334, 0.3000
3rd injection	Baseline	88	0.43447	0.35705	0.1500, 3.0000
	Final Visit	88	0.46989	0.44411	0.1500, 3.0500
	Baseline – Final Visit	88	0.03541	0.32812	-0.5834, 2.6833
4th injection	Baseline	58	0.44540	0.24588	0.1500, 1.3333
	Final Visit	58	0.44914	0.23170	0.1667, 1.4833
	Baseline – Final Visit	58	0.00374	0.16862	-0.5667, 0.4167
Alkaline phosphatase (μkat/L)					
1st injection	Baseline	108	3.84321	1.07883	1.6667, 7.8000
	Final Visit	108	3.98874	1.12840	1.5667, 7.1333
	Baseline – Final Visit	108	0.14553	0.68311	-1.4833, 2.9833
2nd injection	Baseline	97	3.79811	1.08661	1.6667, 7.8000
	Final Visit	97	3.85120	1.19444	1.7500, 8.6167
	Baseline – Final Visit	97	0.05309	0.60604	-1.0000, 2.9667
3rd injection	Baseline	88	3.77633	1.08469	1.6667, 7.8000
	Final Visit	88	3.74243	1.00205	1.7500, 6.9333
	Baseline – Final Visit	88	-0.03390	0.49948	-1.2833, 1.6333
4th injection	Baseline	58	3.83994	1.20379	1.6667, 7.8000
	Final Visit	58	3.85000	1.16462	1.8333, 6.4667
	Baseline – Final Visit	58	0.01005	0.60901	-1.5333, 1.6666
Aspartate aminotransferase (μkat/L)					
1st injection	Baseline	108	0.42901	0.21583	0.2500, 1.9000
	Final Visit	108	0.44166	0.19965	0.2167, 1.2500
	Baseline – Final Visit	108	0.01265	0.15916	-0.7167, 0.8500
2nd injection	Baseline	97	0.42508	0.21599	0.2500, 1.9000
	Final Visit	97	0.42697	0.22508	0.2167, 1.8500
	Baseline – Final Visit	97	0.00189	0.11714	-0.6667, 0.3333
3rd injection	Baseline	88	0.43238	0.22370	0.2500, 1.9000
	Final Visit	88	0.43371	0.21358	0.2333, 1.7167
	Baseline – Final Visit	88	0.00132	0.15122	-0.6167, 0.6500
4th injection	Baseline	58	0.42845	0.15910	0.2500, 1.0667
	Final Visit	58	0.42816	0.14156	0.2500, 0.9667
	Baseline – Final Visit	58	-0.00028	0.14675	-0.6667, 0.3833
Bilirubin (μmol/L)					
1st injection	Baseline	108	11.844	4.948	5.13, 29.08
	Final Visit	108	11.527	5.959	5.13, 41.05
	Baseline – Final Visit	108	-0.317	3.735	-6.84, 11.97
2nd injection	Baseline	97	11.988	4.771	5.13, 29.08
	Final Visit	97	11.865	5.277	5.13, 32.50
	Baseline – Final Visit	97	-0.123	3.802	-8.55, 10.27
3rd injection	Baseline	88	12.165	4.799	5.13, 29.08
	Final Visit	88	12.204	5.271	3.42, 32.50
	Baseline – Final Visit	88	0.039	3.331	-8.55, 8.55
4th injection	Baseline	58	12.177	5.107	5.13, 29.08
	Final Visit	58	11.617	5.033	5.13, 32.50
	Baseline – Final Visit	58	-0.560	3.588	-8.56, 10.26

表 2.7.4-84　血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Blood urea nitrogen (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	4.8823	1.5852	1.428, 10.353
	Final Visit	108	5.0278	1.4789	1.785, 9.996
	Baseline – Final Visit	108	0.1454	1.0389	-3.570, 2.499
2nd injection	Baseline	97	4.8655	1.6092	1.428, 10.353
	Final Visit	97	5.0017	1.4488	1.785, 9.639
	Baseline – Final Visit	97	0.1362	0.9837	-2.499, 2.856
3rd injection	Baseline	88	4.7749	1.5043	1.428, 8.925
	Final Visit	88	4.9412	1.5752	1.428, 9.996
	Baseline – Final Visit	88	0.1663	0.9201	-1.785, 2.856
4th injection	Baseline	58	4.8995	1.5765	2.499, 8.925
	Final Visit	58	4.8995	1.4040	2.142, 8.568
	Baseline – Final Visit	58	0.0000	1.0381	-2.499, 2.142
Calcium (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	2.2694	0.0732	2.096, 2.470
	Final Visit	108	2.2525	0.0936	1.896, 2.495
	Baseline – Final Visit	108	-0.0169	0.0785	-0.350, 0.174
2nd injection	Baseline	97	2.2698	0.0730	2.096, 2.470
	Final Visit	97	2.2404	0.0836	1.971, 2.520
	Baseline – Final Visit	97	-0.0294	0.0754	-0.249, 0.175
3rd injection	Baseline	88	2.2709	0.0733	2.121, 2.470
	Final Visit	88	2.2423	0.0772	2.071, 2.420
	Baseline – Final Visit	88	-0.0286	0.0716	-0.199, 0.199
4th injection	Baseline	58	2.2753	0.0776	2.146, 2.470
	Final Visit	58	2.2461	0.0746	2.046, 2.420
	Baseline – Final Visit	58	-0.0292	0.0749	-0.175, 0.149
Chloride (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	102.9	2.3	96, 107
	Final Visit	108	103.1	2.4	95, 108
	Baseline – Final Visit	108	0.1	2.3	-6, 6
2nd injection	Baseline	97	102.9	2.3	96, 107
	Final Visit	97	103.7	2.1	98, 109
	Baseline – Final Visit	97	0.8	2.1	-5, 7
3rd injection	Baseline	88	102.9	2.3	96, 107
	Final Visit	88	103.5	2.2	99, 107
	Baseline – Final Visit	88	0.6	2.0	-5, 6
4th injection	Baseline	58	102.9	2.3	96, 107
	Final Visit	58	103.5	1.9	99, 108
	Baseline – Final Visit	58	0.6	2.3	-3, 10
Cholesterol (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	5.0490	0.8249	3.207, 7.086
	Final Visit	108	5.0087	0.8128	3.336, 6.750
	Baseline – Final Visit	108	-0.0403	0.5768	-3.077, 1.164
2nd injection	Baseline	97	4.9815	0.8098	3.207, 7.086
	Final Visit	97	4.9614	0.7835	3.026, 6.853
	Baseline – Final Visit	97	-0.0200	0.5182	-1.733, 1.164
3rd injection	Baseline	88	4.9778	0.8293	3.207, 7.086
	Final Visit	88	4.9658	0.9219	3.181, 7.396
	Baseline – Final Visit	88	-0.0120	0.5502	-1.759, 1.474
4th injection	Baseline	58	4.9647	0.8497	3.207, 6.853
	Final Visit	58	4.8871	0.8421	3.155, 6.724
	Baseline – Final Visit	58	-0.0776	0.5761	-2.198, 1.603

表 2.7.4-84　血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Creatine kinase (μkat/L)					
1st injection	Baseline	108	1.97701	1.20108	0.5167, 10.5833
	Final Visit	108	2.13503	1.17800	0.2667, 7.9167
	Baseline – Final Visit	108	0.15803	0.96408	-5.6333, 3.3334
2nd injection	Baseline	97	2.03179	1.24491	0.5167, 10.5833
	Final Visit	97	2.10893	1.00988	0.6333, 6.0500
	Baseline – Final Visit	97	0.07714	0.96267	-7.0333, 1.9167
3rd injection	Baseline	88	2.07083	1.29072	0.5167, 10.5833
	Final Visit	88	2.14583	1.06785	0.4667, 6.4833
	Baseline – Final Visit	88	0.07500	1.03664	-6.9333, 3.5000
4th injection	Baseline	58	2.04224	0.86700	0.5167, 4.7833
	Final Visit	58	2.24109	1.17079	0.5000, 6.6500
	Baseline – Final Visit	58	0.19885	0.80578	-1.6833, 3.8333
Creatinine (μmol/L)					
1st injection	Baseline	108	67.4	15.9	40, 129
	Final Visit	108	66.5	15.7	39, 124
	Baseline – Final Visit	108	-0.9	5.9	-16, 15
2nd injection	Baseline	97	67.0	15.8	40, 129
	Final Visit	97	68.9	17.0	37, 141
	Baseline – Final Visit	97	1.9	6.4	-13, 26
3rd injection	Baseline	88	66.1	14.0	41, 102
	Final Visit	88	66.5	15.1	38, 101
	Baseline – Final Visit	88	0.3	6.1	-15, 17
4th injection	Baseline	58	68.0	13.8	41, 102
	Final Visit	58	67.4	14.2	36, 110
	Baseline – Final Visit	58	-0.6	6.4	-18, 15
Gamma glutamyltransferase (μkat/L)					
1st injection	Baseline	108	0.73164	0.83053	0.1167, 4.6333
	Final Visit	108	0.77192	0.98102	0.1167, 7.1167
	Baseline – Final Visit	108	0.04028	0.53513	-2.7500, 3.1667
2nd injection	Baseline	97	0.72492	0.84941	0.1167, 4.6333
	Final Visit	97	0.78728	1.36366	0.1333, 12.0000
	Baseline – Final Visit	97	0.06237	0.87328	-2.2000, 8.0500
3rd injection	Baseline	88	0.75436	0.86795	0.1167, 4.6333
	Final Visit	88	0.75398	0.83354	0.1500, 4.3000
	Baseline – Final Visit	88	-0.00038	0.38727	-2.3500, 1.6166
4th injection	Baseline	58	0.81753	0.93008	0.1167, 4.6333
	Final Visit	58	0.82356	1.09701	0.1333, 7.1500
	Baseline – Final Visit	58	0.00603	0.60930	-2.2834, 3.2000
Glucose (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	6.27	1.95	3.7, 13.7
	Final Visit	108	6.74	2.29	3.6, 17.4
	Baseline – Final Visit	108	0.48	1.41	-2.8, 5.7
2nd injection	Baseline	97	6.32	2.02	3.7, 13.7
	Final Visit	97	6.58	2.15	3.9, 16.9
	Baseline – Final Visit	97	0.26	1.66	-6.2, 4.6
3rd injection	Baseline	88	6.44	2.08	3.7, 13.7
	Final Visit	88	6.92	2.28	4.3, 16.3
	Baseline – Final Visit	88	0.48	1.88	-4.7, 8.0
4th injection	Baseline	58	6.72	2.38	3.7, 13.7
	Final Visit	58	7.14	2.26	4.7, 16.4
	Baseline – Final Visit	58	0.42	2.13	-7.0, 5.6

表 2.7.4-84　血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Hemoglobin A1C (fraction of 1)					
1st injection	Baseline	108	0.0567	0.0069	0.045, 0.087
	Final Visit	-	-	-	-
	Baseline – Final Visit	-	-	-	-
2nd injection	Baseline	97	0.0566	0.0069	0.045, 0.087
	Final Visit	-	-	-	-
	Baseline – Final Visit	-	-	-	-
3rd injection	Baseline	88	0.0569	0.0071	0.047, 0.087
	Final Visit	-	-	-	-
	Baseline – Final Visit	-	-	-	-
4th injection	Baseline	58	0.0581	0.0075	0.048, 0.087
	Final Visit	-	-	-	-
	Baseline – Final Visit	-	-	-	-
Potassium (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	4.119	0.353	2.80, 5.00
	Final Visit	108	4.054	0.342	3.30, 4.90
	Baseline – Final Visit	108	-0.066	0.331	-0.80, 0.90
2nd injection	Baseline	97	4.112	0.337	3.10, 5.00
	Final Visit	97	4.075	0.335	3.10, 4.80
	Baseline – Final Visit	97	-0.037	0.304	-0.80, 0.70
3rd injection	Baseline	88	4.106	0.332	3.10, 5.00
	Final Visit	88	4.107	0.358	3.20, 5.10
	Baseline – Final Visit	88	0.001	0.302	-0.70, 0.80
4th injection	Baseline	58	4.128	0.358	3.10, 5.00
	Final Visit	58	4.055	0.315	3.40, 4.70
	Baseline – Final Visit	58	-0.072	0.313	-0.90, 0.60
Sodium (mmol/L)					
1st injection	Baseline	108	140.9	2.2	133, 147
	Final Visit	108	140.9	2.6	127, 148
	Baseline – Final Visit	108	0.0	2.5	-12, 8
2nd injection	Baseline	97	141.0	2.3	133, 147
	Final Visit	97	141.3	2.0	135, 146
	Baseline – Final Visit	97	0.3	1.9	-5, 7
3rd injection	Baseline	88	140.9	2.3	133,147
	Final Visit	88	141.1	2.1	137, 147
	Baseline – Final Visit	88	0.1	1.8	-5, 6
4th injection	Baseline	58	140.8	2.4	133 ,146
	Final Visit	58	140.5	2.0	136, 146
	Baseline – Final Visit	58	-0.2	2.3	-5, 10

"-" means that no value is available for the parameter at that time point.
Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.1.2.1, Table 6.1.1.2.3, Table 6.1.1.2.6, Table 6.1.1.2.7, Table 6.1.1.2.8, Table 6.1.1.2.9, Table 6.1.1.2.10, Table 6.1.1.2.11, Table 6.1.1.2.12, Table 6.1.1.2.13, Table 6.1.1.2.14, Table 6.1.1.2.15, Table 6.1.1.2.17, Table 6.1.1.2.20, Table 6.1.1.2.22］

1）グルコース及びアルカリ性ホスファターゼの追加解析

追加解析では、反復投与の投与ごとに投与量別（250 U 又は 400 U）又は観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満）に記述統計量を求めた。また、基準値上限を超えた場合のカテゴリーを以下の 2 つに分けたシフトテーブルを作成した。

アルカリ性ホスファターゼ	slightly increased	基準値上限値の 2 倍以内の基準値超過
	increased	基準値上限の 2 倍超の基準値超過
グルコース	slightly increased	6.1 mmol/L 超 6.9 mmol/L 以下
	increased	6.9 mmol/L 超

i）グルコースの追加解析

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、投与量（250 U 又は 400 U）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.4.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満）の集計では、「10 週間未満」の被験者は 2 名、「14 週間超 20 週間未満」の被験者は 3 名のみであった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.4.2］。

治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のグルコースのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.5.2］に示した。

次のような、変動がみられた。

- 反復投与 1 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、17/71 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 11 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、8/37 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 4 名であった。
- 反復投与 2 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、16/63 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 6 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、8/34 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 3 名であった。
- 反復投与 3 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、22/55 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 11 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、7/33 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 4 名であった。
- 反復投与 4 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、10/33 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 8 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、3/25 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 2 名であった。

ii）アルカリ性ホスファターゼの追加解析

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のアルカリ性ホスファターゼの変化量を投与量（250 U 又は 400 U）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.3.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満）の集計では、「10 週間未満」の被験者は 2 名、「14 週間超 20 週間未満」の被験者は 3 名のみであった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.3.2］。

治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のアルカリ性ホスファターゼのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.5.1］に示した。治験のベースラインでは基準値内で投与ごとの最終来院時に基準値上限を超えた被験者は少なく、反復投与 1 回目で 5/100 名、2 回目で 4/91 名、3 回目で 2/83 名、及び 4 回目で 3/53 名であり、このうち最終来院時で基準値上限の 2 倍を超えていた被験者はいなかった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、投与ごとの最終来院時に基準値内に復した被験者も同様に少なく、反復投与 1 回目で 0/8 名、2 回目で 1/6 名、3 回目で 2/5 名、及び 4 回目で 1/5 名であり、このうちベースラインで基準値上限の 2 倍を超えていた被験者はいなかった。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-10 に示す。血液生化学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）	［Table 6.2.1.2.2.1］
アルブミン（Albumin）	［Table 6.2.1.2.2.2］
アルカリ性ホスファターゼ（Alkaline phosphatase）	［Table 6.2.1.2.2.3］
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）	［Table 6.2.1.2.2.6］
ビリルビン（Bilirubin）	［Table 6.2.1.2.2.7］
血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）	［Table 6.2.1.2.2.8］
カルシウム（Calcium）	［Table 6.2.1.2.2.9］
総コレステロール（Cholesterol）	［Table 6.2.1.2.2.11］
クレアチニン（Creatinine）	［Table 6.2.1.2.2.13］
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-glutamyltransferase）	［Table 6.2.1.2.2.14］
グルコース（Glucose）	［Table 6.2.1.2.2.15］
HDL コレステロール（HDL- cholesterol）	［Table 6.2.1.2.2.16］
LDL コレステロール（LDL- cholesterol）	［Table 6.2.1.2.2.18］
カリウム（Potassium）	［Table 6.2.1.2.2.20］
ナトリウム（Sodium）	［Table 6.2.1.2.2.22］
尿素（Urea）	［Table 6.2.1.2.2.26］

HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析における血液生化学的検査値では、以下の各項目で治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値内に復した。
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値上限を超えた。反復投与 5 回目の被験者で、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者はいなかった。
- カルシウム（calcium）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値上限を超えた。反復投与 5 回目の被験者で、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者はいなかった。同様に、反復投与 6 回目で 1 名が基準値上限を超えた。反復投与 6 回目の被験者で、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者はいなかった。
- 総コレステロール（cholesterol）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 36 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 33 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 21 名が基準値上限を超え、32 名が基準値内に復し

た。反復投与 3 回目で 28 名が基準値上限を超え、34 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 20 名が基準値上限を超え、24 名が基準値内に復した。反復投与 5 回目で 4 名が基準値上限を超え、6 名が基準値内に復した。反復投与 6 回目で 2 名が基準値上限を超え、基準値内に復した被験者はいなかった。

- クレアチニン（creatinine）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 5 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。同様に、反復投与 6 回目で 1 名が基準値下限未満となった。反復投与 6 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- グルコース（glucose）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 56 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 39 名が基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 33 名が基準値上限を超え、33 名が基準値内に復した。反復投与 3 回目で 49 名が基準値上限を超え、35 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 32 名が基準値上限を超え、15 名が基準値内に復した。反復投与 5 回目で 11 名が基準値上限を超え、1 名が基準値内に復した。反復投与 6 回目で 3 名が基準値上限を超え、1 名が基準値内に復した。
- HDL コレステロール（HDL-cholesterol）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値下限未満となり、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者のうち 2 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 6 回目で 1 名が基準値下限未満となった。反復投与 6 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。
- LDL コレステロール（LDL-cholesterol）：反復投与 5 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 3 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 5 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。同様に、反復投与 6 回目で 2 名が基準値下限未満となった。反復投与 6 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。

  これとは逆に、反復投与 5 回目で治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 13 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 6 回目で 2 名が基準値上限を超え、1 名が基準値内に復した。
- カリウム（potassium）：反復投与 6 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 1 名が最終来院時に基準値上限を超えた。反復投与 6 回目の被験者では、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者はいなかった。
- ナトリウム（sodium）：反復投与 3 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 20 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基

準値上限を超えていた被験者のうち 40 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 4 回目で 22 名が基準値上限を超え、24 名が基準値内に復した。反復投与 5 回目では 8 名が基準値上限を超え、4 名が基準値内に復した。
これとは逆に、反復投与 6 回目で治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 1 名が最終来院時に基準値下限未満となった。反復投与 6 回目の被験者で、治験のベースラインで基準値下限未満であった被験者はいなかった。

1）グルコース及びアルカリ性ホスファターゼの追加解析

i）グルコースの追加解析

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のグルコースの変化量の平均値を投与量（400 U 未満、400 U、400 U 超）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.4.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満、20 週間以上 44 週間未満、44 週間以上）の集計では、いずれの区分でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.4.2］。

治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のグルコースのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.5.2］に示した。

次のような変動がみられた。

- 反復投与 1 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、56/347 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 27 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、39/105 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 18 名であった。
- 反復投与 2 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、33/326 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 19 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、33/99 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 13 名であった。
- 反復投与 3 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、49/304 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 23 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、35/84 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 15 名であった。

- 反復投与 4 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、32/211 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 16 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、15/56 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 7 名であった。
- 反復投与 5 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、11/45 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 4 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、1/6 名であり、この 1 名はベースラインで 6.9 mmol/L 超であった。
- 反復投与 6 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、3/4 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 2 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、1/3 名であり、この 1 名はベースラインで 6.9 mmol/L 超であった。

ii）アルカリ性ホスファターゼの追加解析

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のアルカリ性ホスファターゼの変化量を投与量（400 U 未満、400 U、400 U 超）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.3.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満、20 週間以上 44 週間未満、44 週間以上）の集計では、いずれの区分でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.3.2］。

治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のアルカリ性ホスファターゼのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.5.1］に示した。治験のベースラインでは基準値内で投与ごとの最終来院時に基準値上限を超えた被験者は少なく、反復投与 1 回目で 5/427 名、2 回目で 6/401 名、3 回目で 4/363 名、4 回目で 2/250 名であり、5 回目と 6 回目はいなかった。また、このうち最終来院時で基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、投与ごとの最終来院時に基準値内に復した被験者も同様に少なく、反復投与 1 回目で 5/19 名、2 回目で 6/18 名、3 回目で 7/18 名、4 回目で 4/13 名、5 回目で 1/3 名、及び 6 回目で 1/2 名であり、このうちベースラインで基準値上限の 2 倍を超えていた被験者はいなかった。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験における血液生化学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-11 に示す。血液生化学的検査値のシフトテーブルの参照先を以下に示す。

検査項目	5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）	［Table 6.3.1.2.2.1］
アルカリ性ホスファターゼ（Alkaline phosphatase）	［Table 6.3.1.2.2.3］
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）	［Table 6.3.1.2.2.6］
ビリルビン（Bilirubin）	［Table 6.3.1.2.2.7］
血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）	［Table 6.3.1.2.2.8］
総コレステロール（Cholesterol）	［Table 6.3.1.2.2.11］
クレアチニン（Creatinine）	［Table 6.3.1.2.2.13］
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-glutamyltransferase）	［Table 6.3.1.2.2.14］
グルコース（Glucose）	［Table 6.3.1.2.2.15］
カリウム（Potassium）	［Table 6.3.1.2.2.20］
ナトリウム（Sodium）	［Table 6.3.1.2.2.22］

海外 3053 試験における血液生化学的検査値では、以下の各項目で治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）：反復投与 3 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 9 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値内に復した。
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ（gamma-glutamyltransferase）：反復投与 2 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 9 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 4 名が最終来院時に基準値内に復した。
- グルコース（glucose）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 16 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 9 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 20 名が基準値上限を超え、10 名が基準値内に復した。反復投与 3 回目で 19 名が基準値上限を超え、10 名が基準値内に復した。

1）グルコース及びアルカリ性ホスファターゼの追加解析

i）グルコースの追加解析

海外 3053 試験では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のグルコースの変化量の平均値を投与量（400 U 未満、400 U、400 U 超）別に集計した結果、

いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4 Table 6.3.1.4.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満、20 週間以上 44 週間未満）の集計では、いずれの区分でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.4.2］。

治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のグルコースのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.5.2］に示した。

次のような、変動がみられた。

- 反復投与 1 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、16/119 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 6 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、9/35 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 4 名であった。
- 反復投与 2 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、20/118 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 10 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、10/33 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 3 名であった。
- 反復投与 3 回目では、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち、最終来院時に基準値上限を超えた被験者は、19/109 名であり、このうち最終来院時で 6.9 mmol/L 超であったのは 9 名であった。一方、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、最終来院時に基準値内に復した被験者は、10/30 名であり、このうちベースラインで 6.9 mmol/L 超であったのは 3 名であった。

ii）アルカリ性ホスファターゼの追加解析

海外 3053 試験では、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のアルカリ性ホスファターゼの変化量を投与量（400 U 未満、400 U、400 U 超）別に集計した結果、いずれの投与量でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.3.1］。また、観察期間別（10 週間未満、10 週間以上 14 週間以下、14 週間超 20 週間未満、20 週間以上 44 週間未満）の集計では、いずれの区分でも大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.3.2］。

治験のベースラインから投与ごとの最終来院時のアルカリ性ホスファターゼのシフトテーブルを、［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.5.1］に示した。治験のベースラインで基準値内で、投与ごとの最終来院時に基準値上限を超えた被験者は少なく、反復投与 1 回目で 2/149 名、2 回目で 0/146 名、及び 3 回目で 1/135 名であり、このうち最終来院時で基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。一方、

治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち、投与ごとの最終来院時に基準値内に復した被験者はいなかった。

2.7.4.3.3　血液凝固検査

2.7.4.3.3.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP における NT 201 群でのプロトロンビン時間国際標準比の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量を表 2.7.4-85 に示し、シフトテーブルを［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.2.4.2］に示す。

国内 3099 試験 MP における NT 201 群のプロトロンビン時間国際標準比では、基準値内から基準値外への変動が認められた被験者は 5%以内であり、平均値の大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4-85　プロトロンビン時間国際標準比の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量（国内 3099 試験 MP の NT 201 群）（安全性解析対象集団）

Parameter	n	Mean	SD	Min, Max
Prothrombin international normalized ratio				
Baseline	67	0.983	0.222	0.78, 2.29
Final Visit	67	0.998	0.235	0.85, 2.44
Baseline – Final Visit	67	0.015	0.078	-0.17, 0.43

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.1.1.4.2］

国内 3099 試験 LITP では、プロトロンビン時間国際標準比のベースライン時及び最終来院時での平均値は基準値の範囲内であり、ベースラインから最終来院時の平均値の変動は小さかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.1 項］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群でのプロトロンビン時間国際標準比の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.7-12 に示し、シフトテーブルを［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.2.4.2］に示す。

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群のプロトロンビン時間国際標準比では、基準値内から基準値外への変動が認められた被験者は 5%以内であり、平均値の大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.1.4.2、Table 7.2.1.2.4.2］。

2.7.4.3.3.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）におけるプロトロンビン時間国際標準比の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4-86 に示す。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）における NT 201 群のプロトロンビン時間国際標準比では、基準値内から基準値外への変動が認められた被験者は治験のベースラインから投与ごとの最終来院時で 5%以内であり、平均値の大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.1.4.2、Table 6.1.2.4.2］。

表 2.7.4-86　プロトロンビン時間国際標準比の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Prothrombin international normalized ratio					
1st injection	Baseline	108	0.980	0.202	0.78, 2.29
	Final Visit	108	0.986	0.212	0.85, 2.44
	Baseline – Final Visit	108	0.006	0.068	-0.17, 0.43
2nd injection	Baseline	97	0.983	0.208	0.78, 2.29
	Final Visit	97	0.978	0.130	0.84, 1.76
	Baseline – Final Visit	97	-0.004	0.111	-0.85, 0.19
3rd injection	Baseline	88	0.973	0.195	0.78, 2.29
	Final Visit	88	0.966	0.141	0.81, 1.98
	Baseline – Final Visit	88	-0.007	0.110	-0.90, 0.16
4th injection	Baseline	58	0.968	0.159	0.78, 1.96
	Final Visit	58	0.982	0.167	0.85, 2.15
	Baseline – Final Visit	58	0.014	0.070	-0.27, 0.19

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.1.1.4.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析におけるプロトロンビン時間国際標準比の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-13 に示す。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）の併合解析におけるプロトロンビン時間国際標準比では、以下の通り治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.2.4.2］。

- 反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 28 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被

験者のうち 19 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 41 名が基準値上限を超え、19 名が基準値内に復した。反復投与 3 回目で 40 名が基準値上限を超え、18 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 29 名が基準値上限を超え、11 名が基準値内に復した。

(3) 上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験におけるプロトロンビン時間国際標準比の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-14 に示す。

投与ごとのベースラインにおけるプロトロンビン時間国際標準比（平均値 ± 標準偏差）は、反復投与 1 回目で 1.144 ± 0.214、反復投与 2 回目で 1.142 ± 0.216、及び反復投与 3 回目で 1.142 ± 0.222 であった。

2.7.4.3.4　抗ボツリヌス毒素抗体

抗ボツリヌス毒素抗体の検査は、最初に FIA の抗体検査を実施し、FIA で「陽性」を示した検体のみ HDA で中和抗体を測定した。本項での登録前のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無分類は、人口統計学的特性［2.7.4.1.3.1 項］及び内因性要因［2.7.4.5.1 項］とは異なり、投与目的及び投与時期を問わず治療歴のある被験者を「治療歴あり」とした。

(1) 上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験）

国内 3099 試験では、抗ボツリヌス毒素抗体測定のための採血は、以下の時期に行った。

- LITP のベースライン時及び LITP 終了時
- MP のベースライン時及び MP 終了時
- OLEX 期の試験終了時（又は早期中止時）

国内 3099 試験 MP の NT 201 群では、52/67 名（77.6%）がボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」で、15/67 名（22.4%）が「治療歴なし」であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4 Table 3.1］。反復投与 1 回目を実施した被験者では、89/108 名（82.4%）が「治療歴あり」で、19/108 名（17.6%）が「治療歴なし」であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.1］。LITP では、11 名全員が「治療歴あり」であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.26］。

国内 3099 試験 MP での抗ボツリヌス毒素抗体の測定結果を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に以下に記載する［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 8.1.1］。

- NT 201 群の「治療歴あり」の被験者（52 名）：

  MP のベースライン時で 50/52 名 (96.2%) が FIA で「陰性」であり、2/52 名 (3.8%) が FIA で「陽性」であった。FIA で陽性であった被験者 2 名のうち、1 名は HDA で「陽性」、他の 1 名は HDA で「陰性」であった。MP の最終評価時では 49/52 名（94.2%）が FIA で「陰性」で、2/52 名（3.8%）が FIA で「陽性」であった。1/52

名（1.9%）では検査が実施されなかった。FIA で陽性であった被験者 2 名のうち、1 名は HDA で「陽性」、他の 1 名は HDA で「陰性」であった。

- NT 201 群の「治療歴なし」の被験者（15 名）：
  ベースライン時及び最終来院時共に、FIA 及び HDA で「陽性」であった被験者はいなかった。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での結果を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に以下に記載する［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 7.1.1］。

抗体測定のための採血時期を図 2.7.4-2 に示す。

MP/LITP で NT 201 を投与された被験者では、MP/LITP のベースライン時（反復投与 1 回目の投与前）及び終了時（反復投与 2 回目の投与前）、並びに OLEX 期の終了時（反復投与 4 回後、又は早期中止時）の測定結果を使用した。また、MP でプラセボを投与された被験者では、MP/LITP の終了時（反復投与 1 回目の投与前）と OLEX 期の終了時（反復投与 3 回後、又は早期中止時）の測定結果を使用した。

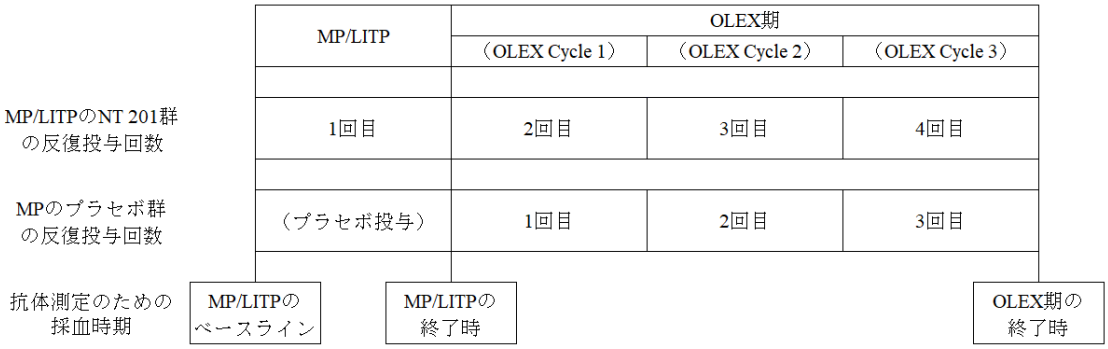


図 2.7.4-2　抗体測定のための採血時期

- 「治療歴あり」の被験者：
  FIA は、治験のベースライン（反復投与 1 回目の投与前）で 84/89 名（94.4%）が「陰性」で、5/89 名（5.6%）が「陽性」であった。FIA で「陽性」であった 5 名のうち、HDA は 2/89 名（2.2%）で「陰性」であり、3/89 名（3.4%）で「陽性」であった。
  反復投与 3 回目の最終評価時では、FIA が 4/26 名（15.4%）で「陽性」であり、このうち HDA は 1/26 名（3.8%）で「陽性」であった。反復投与 4 回目の最終評価時では FIA が 2/47 名（4.3%）で「陽性」であり、このうち HDA は 1/47 名（2.1%）で「陽性」であった。投与回数を重ねても、FIA 及び HDA 検査の「陽性」の被験者数が増えることはなく、投与ごとの最終来院時に FIA 及び HDA で「陽性」であった被験者は 1 名までであった。
- 「治療歴なし」の被験者：

すべての評価時点で、FIA 及び HDA で「陽性」であった被験者はいなかった。

国内 3099 試験の FIA 又は HDA で「陽性」を示した被験者の一覧を表 2.7.4-87 に示す。

ベースライン時に抗ボツリヌス毒素抗体の中和抗体が「陰性」又は「ボーダーライン」で、NT 201 投与後に「陽性」又は「ボーダーライン」となった被験者はいなかった。すなわち、国内 3099 試験での NT 201 の投与により、新たに抗ボツリヌス毒素抗体の中和抗体が「陽性（ボーダーラインを含む）」となった被験者はいなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 7.1.3］。

LITP では、ベースライン時及び LITP 終了時の FIA で「陽性」であった被験者はいなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.26］。

表 2.7.4-87　FIA 又は HDA で「陽性」を示した被験者の一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）

Treatment group (MP)	MP Baseline visit		MP Final visit		OLEX Final visit	
Subject ID	FIA-AB	HDA-AB	FIA-AB	HDA-AB	FIA-AB	HDA-AB
NT 201 400 U						
[redacted] (pre-treated)	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
[redacted] (pre-treated)	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Placebo 400 U						
[redacted] (pre-treated)	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
[redacted] (pre-treated)	Positive	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative
Placebo 250 U						
[redacted] (pre-treated)	Negative	NA	Negative	NA	Positive	Negative
[redacted] (pre-treated)	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
[redacted] (pre-treated)	Negative	NA	Negative	NA	Positive	Negative

AB: antibody; FIA: fluorescence immunoassay; HDA: hemidiaphragm assay; MP: main period, NA: not applicable; OLEX: open-label extension
［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.8.5］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）

海外試験では、抗ボツリヌス毒素抗体測定のための採血は、各試験で以下の時期に行った。

- 海外 SP3001 試験 MP：ベースライン時、投与後 4 週時、及び最終来院時
- 海外 SP3001 試験 OLEX 期：投与ごとの投与後 4 週時及び最終来院時（それぞれの投与後 12 週目）
- 海外 0410 試験 MP：ベースライン時、投与後 4 週時、及び最終来院時
- 海外 0410 試験 OLEX 期：投与ごとの投与来院時の NT 201 投与前、反復投与 2 回目の投与後 4 週時、及び治験終了時

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での NT 201 群におけるボツリヌス毒素による「治療歴あり」の被験者は 57/283 名（20.1%）、「治療歴なし」の被験者は 226/283 名（79.9%）であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4 Table 3.2.3］。海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP

及び OLEX 期)］の併合解析では、「治療歴あり」の被験者は 89/456 名（19.5%)、「治療歴なし」の被験者は 367/456 名 (80.5%) であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.2.1］。

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での抗ボツリヌス毒素抗体の測定結果を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に以下に記載する［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 8.2.3.1］。

- NT 201 群の「治療歴あり」の被験者：

  ベースライン時で 54/57 名（94.7%）が FIA で「陰性」であり、3/57 名（5.3%）が FIA で「陽性」であった。FIA で「陽性」であった 3 名は、いずれも HDA では「陰性」であった。

  最終来院時では、50/57 名（87.7%）が FIA で「陰性」、2/57 名（3.5%）では検査が実施されず、5/57 名（8.8%）が FIA で「陽性」であった。FIA で「陽性」であった 5 名のうち、4/57 名（7.0%）が HDA で「陰性」、1/57 名（1.8%）が「ボーダーライン」であり、HDA で「陽性」であった被験者はいなかった。

- NT 201 群の「治療歴なし」の被験者：

  ベースライン時で 215/226 名（95.1%）が FIA で「陰性」であり、11/226 名（4.9%）が FIA で「陽性」であった。FIA で「陽性」であった 11 名のうち、6/226 名（2.7%）が HDA で「陰性」、1/226 名（0.4%）が「ボーダーライン」、4/226 名（1.8%）が「陽性」であった。

  最終来院時では、207/226 名（91.6%）が FIA で「陰性」、12/226 名（5.3%）では検査が実施されず、7/226 名（3.1%）で「陽性」であった。FIA で「陽性」であった 7 名のうち、2/226 名（0.9%）が HDA で「陰性」、2/226 名（0.9%）が「ボーダーライン」、3/226 名（1.3%）が「陽性」であった。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期)、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期)］の併合解析での抗ボツリヌス毒素抗体の測定結果を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に以下に記載する［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 7.2.1.1］。

- 「治療歴あり」の被験者：

  治験のベースラインで、HDA で「陽性」であった被験者はいなかったが、反復投与 1 回目の最終来院時で 1/89 名（1.1%）が HDA「ボーダーライン」（FIA「陽性」）であり、反復投与 2 回目の最終来院時で 1/85（1.2%）が HDA「ボーダーライン」（FIA「陽性」）であった。

- 「治療歴なし」の被験者：

  治験のベースラインで、FIA 及び HDA で共に「陽性」であった被験者は 4/367 名（1.1%）であった。投与ごとの最終来院時の HDA で「陽性」及び「ボーダーライン」となった被験者数は、反復投与 1 回目でそれぞれ 3/367 名（0.8%）及び 2/367

名（0.5%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 4/344 名（1.2%）及び 2/344 名（0.6%）、反復投与 3 回目でそれぞれ 5/313 名（1.6%）及び 2/313 名（0.6%）、反復投与 4 回目でそれぞれ 4/213 名（1.9%）及び 1/213 名（0.5%）であった。反復投与 5 回目及び 6 回目は被験者数が少なく（それぞれ 39 名及び 7 名）、共に海外 0410 試験の被験者であり、FIA「陽性」かつ HDA「陽性」となった被験者はいなかった。

ベースライン時に HDA が「陰性」又は「ボーダーライン」、若しくはベースラインの HDA が欠測で、NT 201 投与後の HDA が「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者の一覧を表 2.7.4.7-15 に示す。

本解析では、「ボーダーライン」はワーストケースアプローチで扱った。すなわち、ベースライン時の「ボーダーライン」は「陰性」と扱い、投与後での「ボーダーライン」は「陽性」と扱った。

8 名が、NT 201 投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった。一般に抗体発現で主に懸念される事項は効果の減弱である。HDA は非常に感度の高い測定法であるため、通常の検体で 5%程度の偽陽性が検出されると言われている [2)]。

NT 201 投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった被験者の概要を以下に記載する。

- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）
  FIA は、評価されたすべての時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 1 回目、2 回目、及び 3 回目の最終来院時で「ボーダーライン」であり、反復投与 4 回目のベースライン時及び最終来院時では「陰性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）
  FIA は、反復投与 2 回目の最終来院時、3 回目の投与 4 週後、及び 4 回目の投与 4 週後で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 4 回目の投与 4 週後のみで「陽性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）
  FIA は、反復投与 2 回目及び 4 回目の各投与 4 週後で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 4 回目の投与 4 週後のみで「ボーダーライン」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）
  FIA は、評価されたすべての時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点で HDA は、「ボーダーライン」と「陰性」を交互に示し、反復投与 4 回目の最終来院時では「陰性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）
  FIA は、反復投与 1 回目の最終来院時及び 3 回目の投与 4 週後を除いたすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反

復投与 1 回目の投与 4 週後及び 4 回目の最終来院時で「ボーダーライン」であり、その他の評価時点は「陰性」であった。

- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）

  FIA は、反復投与 1 回目の最終来院時、2 回目の投与 4 週後、及び最終来院時、並びに 3 回目の投与 4 週後及び最終来院時で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 3 回目の最終来院時で麻痺時間[redacted]分であり「陽性」であった。この被験者は MP でプラセボを投与したため、反復投与 3 回目が最後の投与であった。

- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴なし）

  FIA は、反復投与 1 回目及び 2 回目のすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 2 回目の最終来院時のみ「ボーダーライン」であった。この被験者は反復投与 2 回目の投与 8 週後に被験者の申し出により治験を中止したため、反復投与 2 回目が最後の投与であった。

- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）

  被験者は 10 年前に痙縮に対して A 型ボツリヌス毒素製剤による治療を受けていた。FIA は、反復投与 1 回目から 4 回目の各投与のベースライン時では「陰性」であり、各投与の 4 週後及び各投与の最終来院時では「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 1 回目及び 2 回目の最終来院時で「ボーダーライン」であった。

HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者の詳細を、[5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4] に示す。NT 201 の投与後に中和抗体を発現した被験者は、いずれも NT 201 の有効性が持続した。したがって、中和抗体発現により、有効性の減弱が認められた被験者はいなかった。

(3) 上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、抗ボツリヌス毒素抗体測定のための採血は、以下の時期に行った。

- 治験のベースライン時、投与ごとの投与後 4 週時、及び最終来院時（各投与の 12 週後）

海外 3053 試験では、ボツリヌス毒素による「治療歴あり」の被験者は 133/155 名（85.8%）、「治療歴なし」の被験者は 22/155 名（14.2%）であった [5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 3.3.1]。

海外 3053 試験での抗ボツリヌス毒素抗体の測定結果を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に以下に記載する [5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 7.3.1.1]。

- 「治療歴あり」の被験者：

  治験のベースラインの FIA で 114/133 名（85.7%）が「陰性」、1/133 名（0.8%）で FIA が実施されず（この 1 名は HDA で「陰性」）、18/133 名（13.5%）が「陽性」で

あった。治験のベースラインの FIA で「陽性」であった 18 名のうち、HDA で 9/133 名（6.8%）が「陰性」、2/133 名（1.5%）が「ボーダーライン」、4/133 名（3.0%）が「陽性」と判定され、3/133 名（2.3%）では検査が実施されなかった。投与ごとの最終来院時に HDA「陽性」及び「ベースライン」と判定された被験者数は、反復投与 1 回目でそれぞれ 3/133 名（2.3%）及び 3/133 名（2.3%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 3/132 名（2.3%）及び 0/132 名（0.0%）、及び反復投与 3 回目でそれぞれ 4/122 名（3.3%）及び 1/122 名（0.8%）であった。

- 「治療歴なし」の被験者：
  治験のベースラインの FIA で 21/22 名（95.5%）が「陰性」であった。1/22 名（4.5%）が「陽性」であったが、HDA では「陰性」であった。投与ごとの最終投与時では、HDA で「陽性」又は「ボーダーライン」であった被験者はいなかった。

ベースライン時の HDA で「陰性」又は「ボーダーライン」若しくはベースラインの HDA が欠測で、NT 201 投与後の HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者の一覧を表 2.7.4.7-16 に示す。

本解析では、「ボーダーライン」はワーストケースアプローチで扱った。

8 名が、NT 201 投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった。

NT 201 投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった被験者の概要を以下に記載する。

- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、反復投与 2 回目及び 3 回目の最終来院時を除いたすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 1 回目の最終来院時及び反復投与 2 回目の投与 4 週後で「ボーダーライン」であり、その他の評価時点は陰性であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、反復投与 2 回目のベースライン時で「陰性」で、投与 4 週後及び最終来院時で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 2 回目の投与 4 週後で「ボーダーライン」、最終来院時で「陰性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、治験期間中のすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点で HDA は、「ボーダーライン」と「陰性」を交互に示し、反復投与 3 回目の最終来院時では「陰性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、治験期間中のすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点で HDA は、反復投与 1 回目の投与 4 週後で「陰性」、反復投与 1 回目の最終来院時及び 2 回目の投与 4 週後で「ボーダーライン」、反復投与 3 回目の

投与 4 週後で「陽性」で、最終来院時では「陰性」であった。

- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、治験期間中のすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 1 回目の投与 4 週後で「陽性」で、最終来院時では「陰性」であった。これ以外の HDA 検査結果は欠測であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、治験期間中のすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点のうち、HDA は反復投与 2 回目の投与 4 週後、並びに反復投与 3 回目の投与 4 週後及び最終来院時で「陽性」であり、その他の評価時点では「陰性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、治験期間中のすべての評価時点で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった評価時点で HDA は、反復投与 1 回目、2 回目、及び 3 回目の各ベースラインではいずれも「ボーダーライン」であり、各投与 4 週後及び各最終来院時ではいずれも「陽性」であった。
- 被験者識別番号：[redacted]（ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり）
  FIA は、反復投与 3 回目のベースライン時及び投与 4 週後で「陰性」であり、最終来院時で「陽性」であった。FIA が「陽性」であった反復投与 3 回目の最終来院時の HDA は、「ボーダーライン」であった。

これら、治験期間中に中和抗体を発現した被験者では、ほぼすべての投与サイクルでの機能評価［Resistance to Passive Movement Scale（REPAS）］でスコアの改善（低下）が認められており、HDA の結果に依存せずに NT 201 の有効性が示された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　12.5.3 項］。

HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者の詳細を、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

（4）上肢痙縮患者を対象としたその他の海外試験

中止した海外 0528 試験でも抗ボツリヌス毒素抗体測定を実施したが、ベースライン時及び投与後 48 週時の結果はすべて「陰性」であった［5.3.5.3-2　Appendix G to 2.7.4］。

海外 0607 試験及び中止した海外 0307 試験では抗ボツリヌス毒素抗体検査は実施しなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

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

2.7.4.4.1.1　　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験 MP における NT 201 群のバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温）の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4-88 に、シフトテーブルを［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 9.1.2］に示す。

国内 3099 試験 MP における NT 201 群のバイタルサインでは、5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められた項目はなく、平均値の大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4-88　バイタルサインの平均値及びベースラインから最終来院時の変化量（国内 3099 試験 MP の NT 201 群）（安全性解析対象集団）

Parameter	n	Mean	SD	Min, Max
Systolic blood pressure (Pa)				
Baseline	67	16973.73	2071.31	11999.0, 22664.8
Control Visit	67	16862.29	1762.83	12798.9, 22131.5
Baseline – Control Visit	67	-111.43	1674.81	-5066.3, 3333.1
Final Visit	67	17317.98	2053.93	12532.3, 21864.9
Baseline – Final Visit	67	344.25	1781.64	-4133.0, 4932.9
Diastolic blood pressure (Pa)				
Baseline	67	10096.68	1319.94	7332.7, 13465.6
Control Visit	67	10337.46	1358.11	7466.1, 14398.8
Baseline – Control Visit	67	240.78	1267.62	-2266.5, 2666.4
Final Visit	67	10188.22	1435.20	7332.7, 13732.2
Baseline – Final Visit	67	91.53	1333.47	-3733.0, 3333.1
Pulse rate (beats/min)				
Baseline	67	77.34	13.28	36.0, 110.0
Control Visit	67	77.90	13.93	39.0, 115.0
Baseline – Control Visit	67	0.55	10.79	-42.0, 28.0
Final Visit	67	77.79	13.99	37.0, 111.0
Baseline – Final Visit	67	0.45	9.03	-17.0, 28.0
Respiratory rate (breaths/min)				
Baseline	67	17.55	2.46	12.0, 24.0
Control Visit	67	16.70	3.01	9.0, 26.0
Baseline – Control Visit	67	-0.85	3.21	-11.0, 6.0
Final Visit	67	16.87	2.63	11.0, 24.0
Baseline – Final Visit	67	-0.69	2.96	-9.0, 6.0
Temperature (°C)				
Baseline	67	36.41	0.36	35.4, 37.0
Control Visit	67	36.42	0.43	35.4, 37.6
Baseline – Control Visit	67	0.01	0.47	-1.0, 1.3
Final Visit	67	36.42	0.38	35.1, 37.4
Baseline – Final Visit	67	0.01	0.43	-1.1, 1.1

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 9.1.1］

国内 3099 試験 LITP では、バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温）の平均値の大きな変動は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.4 項］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群のバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、及び呼吸数）の平均値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.7-17 に、シフトテーブルを［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 9.2.1.2］に示す。

海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析における NT 201 群のバイタルサインでは、5%以上の被験者に基準値内から基準値外への変動が認められた項目はなく、平均値の大きな変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内反復投与［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）におけるバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温）の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4-89 に、シフトテーブルを［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 8.1.2］に示す。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）におけるバイタルサインでは、以下の項目で治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- 呼吸数（respiratory rate）：反復投与 2 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 6 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 5 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 3 回目で 8 名が基準値上限を超え、2 名が基準値内に復した。反復投与 4 回目で 3 名が基準値上限を超え、6 名が基準値内に復した。

表 2.7.4-89　バイタルサインの平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
Systolic blood pressure (Pa)					
1st injection	Baseline	108	16846.76	1928.45	11999.0, 22664.8
	Control Visit	108	16723.32	1827.50	11999.0, 22131.5
	Baseline – Control Visit	108	-123.45	1642.26	-5066.3, 4266.3
	Final Visit	108	17088.72	1971.84	11999.0, 21864.9
	Baseline – Final Visit	108	241.96	1641.80	-4133.0, 4932.9
2nd injection	Baseline	97	17202.71	2073.87	11999.0, 21864.9
	Control Visit	96	17220.81	2130.06	12798.9, 22131.5
	Baseline – Control Visit	96	25.00	1573.25	-3333.1, 6266.2
	Final Visit	97	16892.08	2091.01	12532.3, 22931.4
	Baseline – Final Visit	97	-310.63	1778.19	-5999.5, 3466.4
3rd injection	Baseline	88	17003.15	2099.95	12532.3, 22931.4
	Control Visit	86	17248.19	1877.58	13332.2, 22531.5
	Baseline – Control Visit	86	246.49	1555.94	-3733.0, 4266.3
	Final Visit	88	16798.62	2126.25	12399.0, 23064.8
	Baseline – Final Visit	88	-204.53	1729.23	-6666.1, 4666.3
4th injection	Baseline	58	16957.23	2065.94	12399.0, 23064.8
	Control Visit	58	17035.38	2044.94	13332.2, 24264.7
	Baseline – Control Visit	58	78.15	1799.49	-4266.3, 3333.1
	Final Visit	58	17028.48	2128.00	11332.4, 22798.1
	Baseline – Final Visit	58	71.26	1770.52	-5466.2, 4799.6
Diastolic blood pressure (Pa)					
1st injection	Baseline	108	10334.95	1345.44	7332.7, 13865.5
	Control Visit	108	10384.33	1485.99	6666.1, 14532.1
	Baseline – Control Visit	108	49.38	1308.27	-3999.7, 4266.3
	Final Visit	108	10367.05	1517.47	6132.8, 13732.2
	Baseline – Final Visit	108	32.10	1390.78	-3733.0, 3333.1
2nd injection	Baseline	97	10379.90	1516.82	6132.8, 13732.2
	Control Visit	96	10594.96	1529.80	6666.1, 13598.9
	Baseline – Control Visit	96	215.26	1312.06	-4399.6, 2933.1
	Final Visit	97	10404.64	1430.49	7199.4, 14132.2
	Baseline – Final Visit	97	24.74	1264.56	-3066.4, 4533.0
3rd injection	Baseline	88	10411.26	1389.89	7332.7, 14132.2
	Control Visit	86	10602.23	1478.79	7466.1, 15865.4
	Baseline – Control Visit	86	206.18	1433.84	-5599.5, 4533.0
	Final Visit	88	10268.85	1500.35	7332.7, 13998.8
	Baseline – Final Visit	88	-142.41	1254.23	-4533.0, 2666.4
4th injection	Baseline	58	10208.36	1357.36	7332.7, 12665.6
	Control Visit	58	10576.14	1527.15	6266.2, 13332.2
	Baseline – Control Visit	58	367.79	1330.96	-2666.4, 3333.1
	Final Visit	58	10403.74	1668.74	6666.1, 14932.1
	Baseline – Final Visit	58	195.39	1352.55	-3599.7, 3333.1
Pulse rate (beats/min)					
1st injection	Baseline	108	77.77	11.89	36.0, 110.0
	Control Visit	108	78.52	13.02	39.0, 115.0
	Baseline – Control Visit	108	0.75	9.89	-42.0, 28.0
	Final Visit	108	78.29	13.16	37.0, 111.0
	Baseline – Final Visit	108	0.52	8.91	-21.0, 28.0
2nd injection	Baseline	97	78.29	13.29	37.0, 111.0
	Control Visit	96	78.30	12.71	42.0, 114.0
	Baseline – Control Visit	96	0.01	9.44	-22.0, 28.0
	Final Visit	97	77.22	12.68	34.0, 108.0
	Baseline – Final Visit	97	-1.07	9.30	-25.0, 24.0

表 2.7.4-89　バイタルサインの平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	n	Mean	SD	Min, Max
3rd injection	Baseline	88	77.47	12.83	34.0, 108.0
	Control Visit	86	77.62	12.54	40.0, 106.0
	Baseline – Control Visit	86	0.63	9.10	-21.0, 25.0
	Final Visit	88	77.45	12.61	38.0, 116.0
	Baseline – Final Visit	88	-0.01	9.56	-22.0, 33.0
4th injection	Baseline	58	77.45	12.94	38.0, 116.0
	Control Visit	58	77.88	12.96	41.0, 105.0
	Baseline – Control Visit	58	0.43	8.23	-17.0, 20.0
	Final Visit	58	77.34	12.37	37.0, 106.0
	Baseline – Final Visit	58	-0.10	7.95	-18.0, 20.0
Respiratory rate (breaths/min)					
1st injection	Baseline	108	17.54	2.61	8.0, 25.0
	Control Visit	108	16.94	2.82	9.0, 26.0
	Baseline – Control Visit	108	-0.63	3.03	-11.0, 6.0
	Final Visit	108	17.11	2.80	9.0, 28.0
	Baseline – Final Visit	108	-0.46	2.82	-9.0, 8.0
2nd injection	Baseline	97	16.96	2.93	9.0, 28.0
	Control Visit	96	17.41	2.61	10.0, 24.0
	Baseline – Control Visit	96	0.44	2.98	-10.0, 8.0
	Final Visit	97	17.20	2.65	10.0, 24.0
	Baseline – Final Visit	97	0.24	2.89	-8.0, 7.0
3rd injection	Baseline	88	17.19	2.73	10.0, 24.0
	Control Visit	86	17.36	2.65	11.0, 26.0
	Baseline – Control Visit	86	0.14	2.49	-6.0, 7.0
	Final Visit	87	17.52	3.65	10.0, 38.0
	Baseline – Final Visit	87	0.33	3.50	-8.0, 22.0
4th injection	Baseline	57	17.39	4.09	10.0, 38.0
	Control Visit	58	17.21	2.36	12.0, 27.0
	Baseline – Control Visit	57	-0.16	3.93	-22.0, 7.0
	Final Visit	58	17.28	2.92	12.0, 24.0
	Baseline – Final Visit	57	-0.12	4.48	-22.0, 9.0
Temperature (°C)					
1st injection	Baseline	108	36.46	0.37	35.4, 37.1
	Control Visit	108	36.40	0.43	35.4, 37.6
	Baseline – Control Visit	108	-0.07	0.49	-1.5, 1.3
	Final Visit	108	36.40	0.39	35.1, 37.4
	Baseline – Final Visit	108	-0.06	0.43	-1.4, 1.1
2nd injection	Baseline	97	36.43	0.36	35.1, 37.1
	Control Visit	96	36.43	0.40	35.3, 37.4
	Baseline – Control Visit	96	0.00	0.48	-1.4, 1.3
	Final Visit	97	36.41	0.43	35.3, 37.2
	Baseline – Final Visit	97	-0.02	0.47	-1.4, 1.4
3rd injection	Baseline	88	36.43	0.43	35.3, 37.2
	Control Visit	86	36.38	0.37	35.4, 37.4
	Baseline – Control Visit	86	-0.04	0.46	-1.1, 1.2
	Final Visit	88	36.38	0.37	35.4, 37.1
	Baseline – Final Visit	88	-0.05	0.39	-1.1, 1.1
4th injection	Baseline	58	36.35	0.38	35.4, 37.0
	Control Visit	58	36.41	0.39	35.4, 37.2
	Baseline – Control Visit	58	0.06	0.42	-0.9, 1.2
	Final Visit	58	36.37	0.41	35.1, 37.2
	Baseline – Final Visit	58	0.02	0.43	-1.2, 1.2

Max: maximum; Min: minimum; n: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 8.1.1］

(2) 上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析におけるバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、及び呼吸数）の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量を表 2.7.4.7-18 に、シフトテーブルを［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 8.2.1.2］に示す。

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析におけるバイタルサインでは、治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められた項目はなく、平均値の大きな変動は認められなかった。

(3) 上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験におけるバイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、及び呼吸数）の変化量を表 2.7.4.7-19 に、シフトテーブルを［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 8.3.1.2］に示す。

海外 3053 試験におけるバイタルサインでは、以下の項目で治験のベースラインから投与ごとの最終来院時に 5%以上の被験者で基準値内から基準値外への変動が認められたが、平均値の大きな変動は認められなかった。

- 呼吸数（respiratory rate）：反復投与 1 回目で、治験のベースラインで基準値内であった被験者のうち 8 名が最終来院時に基準値上限を超え、治験のベースラインで基準値上限を超えていた被験者のうち 9 名が最終来院時に基準値内に復した。同様に、反復投与 2 回目で 8 名が基準値上限を超え、9 名が基準値内に復した。反復投与 3 回目で 7 名が基準値上限を超え、11 名が基準値内に復した。

2.7.4.4.2　その他の安全性評価項目

2.7.4.4.2.1　体重

(1) 上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験）

国内 3099 試験では、体重の平均値に大きな変動はみられなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.4 項］。

(2) 上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験では、体重の平均値に大きな変動はみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　12.5.1 項］、［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　12.5.2 項］、［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　12.5.2 項］。海外 0607 試験では、体重測定はスクリーニング時のみとした［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　9.5.1.3.10.2 項］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、体重の平均値に大きな変動はみられなかった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 14.3.5.1］。

2.7.4.4.2.2　妊娠

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験）

国内 3099 試験では、妊娠の報告はなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.4 項］。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

上肢痙縮患者を対象とした海外試験では、妊娠の報告はなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Listing 16.2.3.4.5; 5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　12.5.6.3 項; 5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　12.5.6.2 項; 5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Listing 16.2.1.3.2］。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、1 名（被験者識別番号：[redacted]）で妊娠が報告された。自発的意思で計画された中絶が施された。中絶による合併症はなかった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　12.5.6 項］。

本被験者の詳細を、［5.3.5.3-2　Appendix H to 2.7.4］に示した。

2.7.4.4.2.3　医師による忍容性の全般的評価（国内 3099 試験）

忍容性の全般的評価で「非常に良い」又は「良い」と判定された被験者の割合は、MP では NT 201 400 U 群で 86.4%（38/44 名）、NT 201 250 U 群で 100.0%（23/23 名）であり、OLEX 期の最終評価時では 89.0%（89/100 名）であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　12.4.4 項］。

2.7.4.4.2.4　Medical Research Council スケールスコア

海外 0410 試験において、肘屈筋（elbow flexors）、肘伸筋（elbow extensors）、手関節屈筋（wrist flexors）、手関節伸筋（wrist extensors）、母指屈筋（thumb flexors）、母指伸筋（thumb extensors）、手指屈筋［finger flexors（second to fifth fingers）］及び手指伸筋［finger extensors（second to fifth fingers）］での筋力を MRC スケールスコアで評価した。

MP では、NT 201 群で MRC スケールスコアが「改善」又は「不変」であった被験者の割合は、肘屈筋で 87.7%以上、肘伸筋で 87.7%以上、手関節屈筋で 83.6%以上、手関節伸筋で 89.0%以上、母指屈筋で 84.6%以上、母指伸筋で 84.6%以上、手指屈筋で 82.1%以上、及び手指伸筋で 82.2%以上であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　12.5.4 項］。海外 0410 試験 OLEX 期においても、MP と大きな違いはなかった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　12.5.4 項］。

2.7.4.4.2.5　肺機能［1 秒率（FEV_1%）、最大吸気圧（MIP）］

NT 201 を 800 U まで投与した際の安全性情報がほとんどないことから、海外 3053 試験では、FDA の要望により呼吸抑制に対する影響への予防策として肺機能検査を実施した。肺機能検査として FEV_1 及び MIP を反復投与 2 回目及び 3 回目に評価した。

（1）1 秒率（FEV_1%）

反復投与 2 回目（NT 201 600 U 投与）及び 3 回目（NT 201 600～800 U 投与）での FEV_1% の平均値は 82%～85%、中央値は 82%～84%であり、反復投与 2 回目と 3 回目の間では大きな変動は認められなかった。FEV_1%はすべての測定時点で 50%を超えており、中止基準（50%未満）に抵触した被験者はいなかった。反復投与 2 回目で 3 名（2.0%）及び 3 回目で 2 名（1.4%）の被験者で、投与ごとのベースライン時と比較して投与後 4 週時に FEV_1% が 20%を超えて減少し、中止基準値に達した。各被験者の概略を以下に記載する［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　12.5.5.1 項］。

1）反復投与 2 回目

- 被験者識別番号：[redacted]
  4[redacted] 歳の女性で、反復投与 2 回目に FEV_1%が 98.75%から 77.92%へと 20.83%低下した。本事象での治験の中止はなく、有害事象としての報告もなかった。反復投与 3 回目の投与時には 84.17%に回復した。
- 被験者識別番号：[redacted]
  8[redacted] 歳の男性で、反復投与 2 回目に FEV_1%が 113.64%から 92.27%へと 21.37%低下した。治験依頼者（Merz 社）の医学専門家との協議の結果、肺機能が良好であることから治験は中止しないこととした。反復投与 3 回目では投与時 112.27%に回復した。
- 被験者識別番号：[redacted]
  6[redacted] 歳の男性で、反復投与 2 回目に FEV_1%が 86.18%から 61.84%へと 24.34%低下した。本事象での治験の中止はなく、反復投与 3 回目の投与時には 82.57%に回復した。

2）反復投与 3 回目

- 被験者識別番号：[redacted]
  6[redacted] 歳の男性で、反復投与 3 回目に FEV_1%が 86.36%から 58.81%（Visit 9a：投与後 28～36 週）へと 27.55%低下した。Visit 9b（投与後 32～40 週）に再度検査を行ったところ、75.28%であったため、治験担当医師は Visit 9a での検査値が誤った値であると考えた。本事象による治験の中止はなかった。
- 被験者識別番号：[redacted]
  3[redacted] 歳の女性で、反復投与 3 回目に FEV_1%が 95.24%から 74.11%へと 21.13%低下した。本事象による治験の中止はなく、その後の呼吸器検査は行われなかった。

（2）最大呼吸圧（MIP）

反復投与 2 回目（NT 201 600 U 投与）及び 3 回目（NT 201 600～800 U 投与）での MIP の平均値及び中央値は、2 回の投与を通してやや改善した。平均値及び中央値に反復投与 2 回目と 3 回目の間で変化はみられなかった。反復投与 2 回目で 2 名（1.3%）の MIP 値が投与のベースライン時の値よりも 25 cm H_2O を超えて減少し中止基準に達したが、反復投与 3 回目では中止基準に達した被験者は認められなかった。反復投与 2 回目で減少した 2 名は、いずれも反復投与 2 回目で治験を中止した。各被験者の概略を以下に記載する［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　12.5.5.2 項］。

- 被験者識別番号：[redacted]
  4[redacted]歳の男性で、反復投与 2 回目に MIP が 97 cm H_2O から 44 cm H_2O へと 53 cm H_2O 低下した。同時期に被験者に口内乾燥（重症度が高度の特に注目すべき有害事象）が発現し、反復投与 2 回目の後に治験中止となった。
- 被験者識別番号：[redacted]
  2[redacted]歳の女性で、反復投与 2 回目に MIP が 111 cm H_2O から 50 cm H_2O へと 61 cm H_2O 低下した。この低下は事前に規定した中止基準に抵触したため、治験中止となった。治験担当医師は、MIP の低下が医学的に重要であったかどうかの判断はしなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　性別

2.7.4.5.1.1.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP）

国内 3099 試験 MP での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、性別に表 2.7.4-90 に示す。

有害事象の発現割合は、男性ではプラセボ群［9/23 名（39.1%）］と比較して NT 201 群［22/52 名（42.3%）］でわずかに高く、女性ではプラセボ群［3/10 名（30.0%）］と比較して NT 201 群［10/15 名（66.7%）］で高かった。

NT 201 群で最も発現割合が高かった有害事象は、男性及び女性共に上咽頭炎［それぞれ 8/52 名（15.4%）及び 4/15 名（26.7%）］であった。

NT 201 群で、男性と女性で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、女性で高かった事象が上咽頭炎［男性：8/52 名（15.4%）、女性：4/15 名（26.7%）］であり、男性で高かった事象が転倒、背部痛、嘔吐、及びそう痒症［各、男性：2/52 名（3.8%）、女性：0/15 名（0.0%）］であった。

表 2.7.4-90　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の性別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=52	Placebo N=23	NT 201 N=15	Placebo N=10
Subjects with AEs	全体	22 (42.3%)	9 (39.1%)	10 (66.7%)	3 (30.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (21.2%)	3 (13.0%)	4 (26.7%)	2 (20.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (15.4%)	1 (4.3%)	4 (26.7%)	1 (10.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.9%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (9.6%)	2 (8.7%)	3 (20.0%)	1 (10.0%)
Contusion	挫傷	2 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	2 (3.8%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (11.5%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	2 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (9.6%)	2 (8.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.9%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (7.7%)	3 (13.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Pruritus	そう痒症	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (5.8%)	1 (4.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	発熱	1 (1.9%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-90　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の性別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=52	Placebo N=23	NT 201 N=15	Placebo N=10
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.7.1.1, Table 6.2.7.1.2]

国内 3099 試験 MP での副作用を、性別に表 2.7.4-91 に示す。

NT 201 群では、副作用の発現割合は男性[3/52 名（5.8%）]と比較して女性[2/15 名（13.3%）]で高かった。プラセボ群では副作用は認められなかった。

表 2.7.4-91　副作用の性別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=52	Placebo N=23	NT 201 N=15	Placebo N=10
Subjects with related AEs	全体	3 (5.8%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.7.1.1, Table 6.3.7.1.2]

国内 3099 試験 MP での重篤な有害事象を、性別に表 2.7.4-92 に示す。

NT 201 群では、男性で 2/52 名（3.8%）に重篤な有害事象が発現したが、女性（0/15 名）では発現しなかった。

表 2.7.4-92　重篤な有害事象の性別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=52	Placebo N=23	NT 201 N=15	Placebo N=10
Subjects with serious AEs	全体	2 (3.8%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.7.1.1, Table 6.4.7.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、性別に表 2.7.4-93 に示す。

有害事象の発現割合は、男性ではプラセボ群［19/111 名（17.1%）］と比較して NT 201 群［37/165 名（22.4%）］でわずかに高く、女性では NT 201 群［35/118 名（29.7%）］とプラセボ群［20/71 名（28.2%）］で同程度であった。

表 2.7.4-93　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の性別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=165	Placebo N=111	NT 201 N=118	Placebo N=71
Subjects with AEs	全体	37 (22.4%)	19 (17.1%)	35 (29.7%)	20 (28.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (7.3%)	7 (6.3%)	7 (5.9%)	5 (7.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (4.2%)	3 (2.7%)	9 (7.6%)	9 (12.7%)
Epilepsy	てんかん	5 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	4 (5.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (4.2%)	4 (3.6%)	4 (3.4%)	4 (5.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	2 (1.8%)	9 (7.6%)	2 (2.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (2.4%)	2 (1.8%)	5 (4.2%)	2 (2.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (3.0%)	2 (1.8%)	3 (2.5%)	2 (2.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.0%)	2 (1.8%)	2 (1.7%)	1 (1.4%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.7.2.3.1, Table 6.2.7.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での副作用を、性別に表 2.7.4-94 に示す。

副作用は、男性では NT 201 群で 6/165 名（3.6%）及びプラセボ群で 3/111 名（2.7%）、女性では NT 201 群で 4/118 名（3.4%）及びプラセボ群で 2/71 名（2.8%）に発現し、男性及び女性共に発現割合は投与群間で同程度であった。

表 2.7.4-94　副作用の性別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=165	Placebo N=111	NT 201 N=118	Placebo N=71
Subjects with related AEs	全体	6 (3.6%)	3 (2.7%)	4 (3.4%)	2 (2.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.2%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (1.4%)
Dry mouth	口内乾燥	2 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (1.4%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6%)	2 (1.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.6%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	1 (1.4%)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	2 (2.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.7.2.3.1, Table 6.3.7.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での重篤な有害事象を、性別に表 2.7.4-95 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、男性ではプラセボ群［2/111 名（1.8%）］と比較して NT 201 群［9/165 名（5.5%）］で高く、女性では NT 201 群［3/118 名（2.5%）］及びプラセボ群［1/71 名（1.4%）］で同程度であった。

表 2.7.4-95　重篤な有害事象の性別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male		Female	
		NT 201 N=165	Placebo N=111	NT 201 N=118	Placebo N=71
Subjects with serious AEs	全体	9 (5.5%)	2 (1.8%)	3 (2.5%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Epilepsy	てんかん	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer	腎癌	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Calculus bladder	膀胱結石	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.7.2.3.1, Table 6.4.7.2.3.2］

2）海外 0607 試験

有害事象の発現割合は、男性［43/111 名（38.7%）］及び女性［30/81 名（37.0%）］で同程度であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.7.2.2.2.1］。

副作用の発現割合は、男性［9/111 名（8.1%）］と比較して女性［9/81 名（11.1%）］でやや高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.7.2.2.2.1］。

重篤な有害事象の発現割合は、女性［3/81 名（3.7%）］と比較して男性［9/111 名（8.1%）］で高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.7.2.2.2.1］。

2.7.4.5.1.1.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、性別に表 2.7.4-96 に示す。

有害事象の発現割合は、男性［57/82 名（69.5%）］と比較して女性［19/26 名（73.1%）］でやや高かった。

最も発現割合が高かった有害事象は、男性及び女性共に上咽頭炎［それぞれ 18/82 名（22.0%）及び 6/26 名（23.1%）］であった。

男性と女性で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、男性で高かった事象が転倒［男性：8/82 名（9.8%）、女性：0/26 名（0.0%）］であり、女性で高かった事象が筋痙直［男性：1/82 名（1.2%）、女性 2/26 名（7.7%）］であった。

表 2.7.4-96　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の性別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=82	Female N=26
Subjects with AEs	全体	57 (69.5%)	19 (73.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	27 (32.9%)	8 (30.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	18 (22.0%)	6 (23.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (19.5%)	6 (23.1%)
Contusion	挫傷	7 (8.5%)	2 (7.7%)
Fall	転倒	8 (9.8%)	0 (0.0%)
Wound	創傷	2 (2.4%)	1 (3.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (18.3%)	6 (23.1%)
Back pain	背部痛	5 (6.1%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (4.9%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (3.7%)	1 (3.8%)
Arthralgia	関節痛	2 (2.4%)	1 (3.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14 (17.1%)	2 (7.7%)
Eczema	湿疹	3 (3.7%)	1 (3.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (14.6%)	3 (11.5%)
Diarrhoea	下痢	3 (3.7%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	9 (11.0%)	4 (15.4%)
Muscle spasticity	筋痙直	1 (1.2%)	2 (7.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.9%)	3 (11.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.3%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (3.7%)	1 (3.8%)
Investigations	臨床検査	4 (4.9%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (4.9%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (2.4%)	1 (3.8%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.6.1.1, Table 4.2.6.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での副作用を、性別に表 2.7.4-97 に示す。

副作用の発現割合は、男性［10/82 名（12.2%）］と比較して女性［4/26 名（15.4%）］でやや高かった。

表 2.7.4-97　副作用の性別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=82	Female N=26
Subjects with related AEs	全体	10 (12.2%)	4 (15.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (4.9%)	2 (7.7%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (4.9%)	0 (0.0%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0 (0.0%)	1 (3.8%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	1 (3.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (4.9%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4%)	1 (3.8%)
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (1.2%)	1 (3.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.4%)	1 (3.8%)
Dysarthria	構語障害	1 (1.2%)	1 (3.8%)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (3.8%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (3.8%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.6.1.1, Table 4.3.6.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での重篤な有害事象を、性別に表 2.7.4-98 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、女性［1/26 名（3.8%）］と比較して男性［5/82 名（6.1%）］で高かった。

表 2.7.4-98　重篤な有害事象の性別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=82	Female N=26
Subjects with serious AEs	全体	5 (6.1%)	1 (3.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Volvulus	腸の軸捻転	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (3.8%)
Cholelithiasis	胆石症	0 (0.0%)	1 (3.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Investigation	検査	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (1.2%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC:

system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.6.1.1, Table 4.4.6.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、性別に表 2.7.4-99 に示す。

有害事象の発現割合は、男性［117/271 名（43.2%）］と比較して女性［89/185 名（48.1%）］でやや高かった。

表 2.7.4-99　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の性別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=271	Female N=185
Subjects with AEs	全体	117 (43.2%)	89 (48.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	39 (14.4%)	30 (16.2%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (2.6%)	7 (3.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1.8%)	4 (2.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	37 (13.7%)	25 (13.5%)
Epilepsy	てんかん	13 (4.8%)	4 (2.2%)
Muscle spasticity	筋痙直	11 (4.1%)	5 (2.7%)
Investigations	臨床検査	18 (6.6%)	22 (11.9%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (2.2%)	9 (4.9%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	5 (1.8%)	4 (2.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	5 (1.8%)	4 (2.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20 (7.4%)	13 (7.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (4.8%)	17 (9.2%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.7%)	7 (3.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (2.6%)	16 (8.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (4.1%)	12 (6.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.8%)	6 (3.2%)
Vascular disorders	血管障害	4 (1.5%)	13 (7.0%)
Hypertension	高血圧	2 (0.7%)	9 (4.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (3.0%)	7 (3.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (3.3%)	5 (2.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (3.0%)	4 (2.2%)
Eye disorders	眼障害	4 (1.5%)	6 (3.2%)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (2.6%)	3 (1.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (3.0%)	2 (1.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	6 (2.2%)	4 (2.2%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.6.2.1.1, Table 4.2.6.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での副作用を、性別に表 2.7.4-100 に示す。

副作用の発現割合は、男性［20/271 名（7.4%）］及び女性［14/185 名（7.6%）］で同程度であった。

表 2.7.4-100　副作用の性別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=271	Female N=185
Subjects with related AEs	全体	20 (7.4%)	14 (7.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (1.8%)	8 (4.3%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (1.5%)	3 (1.6%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4%)	4 (2.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (2.2%)	2 (1.1%)
Dry mouth	口内乾燥	3 (1.1%)	1 (0.5%)
Constipation	便秘	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.7%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.5%)	4 (2.2%)
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (1.1%)	1 (0.5%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.7%)	1 (0.5%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Diplopia	複視	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Uveitis	ぶどう膜炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cough	咳嗽	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.6.2.1.1, Table 4.3.6.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での重篤な有害事象を、性別に表 2.7.4-101 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、女性[18/185 名(9.7%)]と比較して男性[39/271 名(14.4%)]で高かった。

表 2.7.4-101　重篤な有害事象の性別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=271	Female N=185
Subjects with serious AEs	全体	39 (14.4%)	18 (9.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (5.5%)	3 (1.6%)
Epilepsy	てんかん	6 (2.2%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	2 (0.7%)	1 (0.5%)
Headache	頭痛	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Hemiparesis	不全片麻痺	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hydrocephalus	水頭症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (3.3%)	3 (1.6%)
Pneumonia	肺炎	4 (1.5%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Endocarditis	心内膜炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Erysipelas	丹毒	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Peritonitis	腹膜炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Sepsis	敗血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.5%)	2 (1.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1%)	2 (1.1%)
Hypertension	高血圧	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (1.1%)	1 (0.5%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	3 (1.6%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0 (0.0%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-101　重篤な有害事象の性別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=271	Female N=185
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7%)	2 (1.1%)
Colon cancer	結腸癌	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal cancer stage I	腎癌第 1 期	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (1.1%)	0 (0.0%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiomyopathy	心筋症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (1.1%)	0 (0.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.7%)	1 (0.5%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Anaemia	貧血	1 (0.4%)	1 (0.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Cardiac death	心臓死	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Death	死亡	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Preternatural anus	肛門位置異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Glaucoma	緑内障	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Anxiety	不安	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Depression	うつ病	0 (0.0%)	1 (0.5%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.6.2.1.1, Table 4.4.6.2.1.2］

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験の反復投与での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）、性別に表 2.7.4-102 に示す。

有害事象の発現割合は、男性［61/104 名（58.7%）］と比較して女性［36/51 名（70.6%）］で高かった。

表 2.7.4-102　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の性別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=104	Female N=51
Subjects with AEs	全体	61 (58.7%)	36 (70.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	18 (17.3%)	13 (25.5%)
Arthralgia	関節痛	7 (6.7%)	3 (5.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (3.8%)	4 (7.8%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.0%)	3 (5.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	19 (18.3%)	11 (21.6%)
Headache	頭痛	3 (2.9%)	4 (7.8%)
Seizure	痙攣発作	2 (1.9%)	3 (5.9%)
Epilepsy	てんかん	3 (2.9%)	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (16.3%)	11 (21.6%)
Fatigue	疲労	3 (2.9%)	3 (5.9%)
Hyperpyrexia	異常高熱	3 (2.9%)	2 (3.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (19.2%)	8 (15.7%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (5.8%)	4 (7.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (1.9%)	2 (3.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (14.4%)	10 (19.6%)
Diarrhoea	下痢	5 (4.8%)	5 (9.8%)
Dysphagia	嚥下障害	4 (3.8%)	1 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.0%)	3 (5.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (15.4%)	2 (3.9%)
Fall	転倒	11 (10.6%)	1 (2.0%)
Contusion	挫傷	5 (4.8%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.9%)	8 (15.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.7%)	2 (3.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (6.7%)	2 (3.9%)
Investigations	臨床検査	4 (3.8%)	4 (7.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (6.7%)	1 (2.0%)
Hyperglycaemia	高血糖	4 (3.8%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	6 (5.8%)	2 (3.9%)
Haematoma	血腫	3 (2.9%)	1 (2.0%)
Eye disorders	眼障害	3 (2.9%)	2 (3.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (3.8%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.6.3.1.1, Table 4.2.6.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での副作用を、性別に表 2.7.4-103 に示す。

副作用の発現割合は、男性［10/104 名（9.6%）］と比較して女性［7/51 名（13.7%）］で高かった。

表 2.7.4-103　副作用の性別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=104	Female N=51
Subjects with related AEs	全体	10 (9.6%)	7 (13.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	5 (9.8%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	3 (5.9%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.0%)	1 (2.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.9%)	2 (3.9%)
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Chest pain	胸痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Injection site nodule	注射部位結節	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.9%)	1 (2.0%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Constipation	便秘	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.0%)	1 (2.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Bradycardia	徐脈	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Drooling	よだれ	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Haematoma	血腫	0 (0.0%)	1 (2.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.6.3.1.1, Table 4.3.6.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での重篤な有害事象を、性別に表 2.7.4-104 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、男性［11/104 名（10.6%）］及び女性［6/51 名（11.8%）］で同程度であった。

表 2.7.4-104　重篤な有害事象の性別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Male N=104	Female N=51
Subjects with serious AEs	全体	11 (10.6%)	6 (11.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (6.7%)	3 (5.9%)
Seizure	痙攣発作	2 (1.9%)	2 (3.9%)
Epilepsy	てんかん	2 (1.9%)	1 (2.0%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.9%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (2.9%)	2 (3.9%)
Pneumonia	肺炎	3 (2.9%)	0 (0.0%)
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Sepsis	敗血症	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (1.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.6.3.1.1, Table 4.4.6.3.1.2］

2.7.4.5.1.2　年齢

2.7.4.5.1.2.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP）

国内 3099 試験 MP での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、年齢区分別に表 2.7.4-105 に示す。

有害事象の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」ではプラセボ群［2/11 名（18.2%）］と比較して NT 201 群［5/10 名（50.0%）］で高く、「51 歳以上 65 歳以下」では NT 201 群［15/32 名（46.9%）］及びプラセボ群［5/11 名（45.5%）］で同程度であり、「66 歳以上」では NT 201 群［12/25 名（48.0%）］及びプラセボ群［5/11 名（45.5%）］で同程度であった。

NT 201 群で最も発現割合が高かった有害事象は、いずれの年齢区分でも上咽頭炎［「18 歳以上 50 歳以下」: 3/10 名（30.0%）、「51 歳以上 65 歳以下」: 5/32 名（15.6%）、「66 歳以上」: 4/25 名（16.0%）］であった。

NT 201 群で、年齢区分間で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、「18 歳以上 50 歳以下」で高かった事象が上咽頭炎［「18 歳以上 50 歳以下」: 3/10 名（30.0%）、「51 歳以上 65 歳以下」: 5/32 名（15.6%）、「66 歳以上」: 4/25 名（16.0%）］、「51 歳以上 65 歳以下」で高かった事象が咽頭炎、筋骨格痛、及びそう痒症［「51 歳以上 65 歳以下」: 2/32 名（6.3%）、

他の年齢区分では発現せず］であり、「66 歳以上」で高かった事象が挫傷［「66 歳以上」：3/25 名（12.0%）、他の年齢区分では発現せず］であった。

表 2.7.4-105　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の年齢区分別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=10	Placebo N=11	NT 201 N=32	Placebo N=11	NT 201 N=25	Placebo N=11
Subjects with AEs	全体	5 (50.0%)	2 (18.2%)	15 (46.9%)	5 (45.5%)	12 (48.0%)	5 (45.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (30.0%)	1 (9.1%)	8 (25.0%)	3 (27.3%)	4 (16.0%)	1 (9.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (30.0%)	0 (0.0%)	5 (15.6%)	1 (9.1%)	4 (16.0%)	1 (9.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0%)	1 (9.1%)	2 (6.3%)	1 (9.1%)	4 (16.0%)	1 (9.1%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (9.1%)	1 (4.0%)	1 (9.1%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	1 (9.1%)	3 (12.0%)	1 (9.1%)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	4 (12.5%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Dysarthria	構語障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-105　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の年齢区分別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=10	Placebo N=11	NT 201 N=32	Placebo N=11	NT 201 N=25	Placebo N=11
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.6.1.1, Table 6.2.6.1.2］

国内 3099 試験 MP での副作用を、年齢区分別に表 2.7.4-106 に示す。

NT 201 群では、「66 歳以上」では副作用は発現せず、「18 歳以上 50 歳以下」［1/10 名（10.0%）］及び「51 歳以上 65 歳以下」［4/32 名（12.5%）］での副作用の発現割合は同程度であった。プラセボ群では、どの年齢区分でも副作用は発現しなかった。

表 2.7.4-106 副作用の年齢区分別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=10	Placebo N=11	NT 201 N=32	Placebo N=11	NT 201 N=25	Placebo N=11
Subjects with related AEs	全体	1 (10.0%)	0 (0.0%)	4 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.3.6.1.1, Table 6.3.6.1.2］

国内 3099 試験 MP での重篤な有害事象を、年齢区分別に表 2.7.4-107 に示す。

「66 歳以上」では、NT 201 群及びプラセボ群でそれぞれ 1/25 名（4.0%）及び 1/11 名（9.1%）に重篤な有害事象が発現した。「51 歳以上 65 歳以下」では NT 201 群で 1/32 名（3.1%）に重篤な有害事象が発現し、プラセボ群では発現しなかった。「18 歳以上 50 歳以下」ではいずれの投与群でも重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-107 重篤な有害事象の年齢区分別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=10	Placebo N=11	NT 201 N=32	Placebo N=11	NT 201 N=25	Placebo N=11
Subjects with serious AEs	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (9.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.4.6.1.1, Table 6.4.6.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、年齢区分別に表 2.7.4-108 に示す。

有害事象は、「18 歳以上 50 歳以下」では NT 201 群で 18/79 名（22.8%）及びプラセボ群で 12/52 名（23.1%）、「51 歳以上 65 歳以下」では NT 201 群で 37/144 名（25.7%）及びプラセボ群で 18/92 名（19.6%）、「66 歳以上」では NT 201 群で 17/60 名（28.3%）及びプラセボ群で 9/38 名（23.7%）に発現し、いずれの年齢区分でも発現割合は投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-108 比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の年齢区分別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=79	Placebo N=52	NT 201 N=144	Placebo N=92	NT 201 N=60	Placebo N=38
Subjects with AEs	全体	18 (22.8%)	12 (23.1%)	37 (25.7%)	18 (19.6%)	17 (28.3%)	9 (23.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (5.1%)	3 (5.8%)	6 (4.2%)	6 (6.5%)	9 (15.0%)	3 (7.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (10.1%)	4 (7.7%)	6 (4.2%)	5 (5.4%)	2 (3.3%)	3 (7.9%)
Epilepsy	てんかん	4 (5.1%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (1.4%)	1 (1.1%)	1 (1.7%)	1 (2.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.5%)	2 (3.8%)	5 (3.5%)	4 (4.3%)	4 (6.7%)	2 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.5%)	2 (3.8%)	5 (3.5%)	2 (2.2%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.5%)	2 (3.8%)	7 (4.9%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.3%)	1 (1.9%)	4 (2.8%)	2 (2.2%)	3 (5.0%)	1 (2.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3%)	2 (3.8%)	2 (1.4%)	1 (1.1%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.2.6.2.3.1, Table 6.2.6.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での副作用を、年齢区分別に表 2.7.4-109 に示す。

副作用は、「18 歳以上 50 歳以下」では NT 201 群で 2/79 名（2.5%）及びプラセボ群で 2/52 名（3.8%）、「51 歳以上 65 歳以下」では NT 201 群で 5/144 名（3.5%）及びプラセボ群で 3/92 名（3.3%）であり、いずれの年齢区分でも発現割合は投与群間で同程度であった。「66 歳以上」では、副作用の発現割合はプラセボ群［0/38 名（0.0%）］と比較して NT 201 群［3/60 名（5.0%）］で高かった。

表 2.7.4-109 副作用の年齢区分別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=79	Placebo N=52	NT 201 N=144	Placebo N=92	NT 201 N=60	Placebo N=38
Subjects with related AEs	全体	2 (2.5%)	2 (3.8%)	5 (3.5%)	3 (3.3%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	2 (2.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (1.1%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3%)	1 (1.9%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.3%)	1 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class

出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.3.6.2.3.1, Table 6.3.6.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での重篤な有害事象を、年齢区分別に表 2.7.4-110 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」では NT 201 群で 2/79 名（2.5%）及びプラセボ群で 0/52 名（0.0%）、「51 歳以上 65 歳以下」では NT 201 群で 6/144 名（4.2%）及びプラセボ群で 1/92 名（1.1%）、並びに「66 歳以上」では NT 201 群で 4/60 名（6.7%）及びプラセボ群で 2/38 名（5.3%）であった。

表 2.7.4-110　重篤な有害事象の年齢区分別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years		51 to 65 years		≥66 years	
		NT 201 N=79	Placebo N=52	NT 201 N=144	Placebo N=92	NT 201 N=60	Placebo N=38
Subjects with serious AEs	全体	2 (2.5%)	0 (0.0%)	6 (4.2%)	1 (1.1%)	4 (6.7%)	2 (5.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (2.6%)
Epilepsy	てんかん	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer	腎癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Calculus bladder	膀胱結石	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.6.2.3.1, Table 6.4.6.2.3.2］

2）海外 0607 試験

有害事象の発現割合は、「51 歳以上 65 歳以下」［31/76 名（40.8%）］及び「66 歳以上」［19/47 名（40.4%）］で高く、「18 歳以上 50 歳以下」［23/69 名（33.3%）］で低かった。［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.6.2.2.2.1］。

副作用の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」［9/69 名（13.0%）］で最も高く、次いで「51 歳以上 65 歳以下」［7/76 名（9.2%）］であり、「66 歳以上」［2/47 名（4.3%）］で最も低かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.6.2.2.2.1］。

重篤な有害事象の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」［2/69 名（2.9%）］及び「51 歳以上 65 歳以下」［4/76 名（5.3%）］と比較して「66 歳以上」［6/47 名（12.8%）］で高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.6.2.2.2.1］。

2.7.4.5.1.2.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、年齢区分別に表 2.7.4-111 に示す。

有害事象は、「18 歳以上 50 歳以下」で 17/24 名（70.8%）、「51 歳以上 65 歳以下」で 34/49 名（69.4%）、「66 歳以上」で 25/35 名（71.4%）に発現し、発現割合は年齢区分間で同程度であった。

最も発現割合が高かった事象は、「18 歳以上 50 歳以下」及び「51 歳以上 65 歳以下」では上咽頭炎［それぞれ 8/24 名（33.3%）及び 11/49 名（22.4%）］、「66 歳以上」では挫傷［6/35 名（17.1%）］であった。

年齢区分別で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、「18 歳以上 50 歳以下」で高かった事象が上咽頭炎［「18 歳以上 50 歳以下」：8/24 名（33.3%）、「51 歳以上 65 歳以下」：11/49 名（22.4%）、「66 歳以上」：5/35 名（14.3%）］、「51 歳以上 65 歳以下」で高かった事象が筋力低下及び筋骨格痛［「51 歳以上 65 歳以下」：4/49 名（8.2%）、他の年齢区分では発現せず］、「66 歳以上」で高かった事象が挫傷［「18 歳以上 50 歳以下」：1/24 名（4.2%）、「51 歳以上 65 歳以下」：2/49 名（4.1%）、「66 歳以上」：6/35 名（17.1%）］であった。

表 2.7.4-111　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の年齢区分別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=24	51 to 65 years N=49	≥66 years N=35
Subjects with AEs	全体	17 (70.8%)	34 (69.4%)	25 (71.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (41.7%)	17 (34.7%)	8 (22.9%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (33.3%)	11 (22.4%)	5 (14.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (29.2%)	6 (12.2%)	9 (25.7%)
Contusion	挫傷	1 (4.2%)	2 (4.1%)	6 (17.1%)
Fall	転倒	2 (8.3%)	2 (4.1%)	4 (11.4%)
Wound	創傷	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (12.5%)	11 (22.4%)	7 (20.0%)
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	3 (6.1%)	2 (5.7%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	4 (8.2%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	4 (8.2%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (4.2%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (12.5%)	10 (20.4%)	3 (8.6%)
Eczema	湿疹	1 (4.2%)	2 (4.1%)	1 (2.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (12.5%)	6 (12.2%)	6 (17.1%)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	2 (4.1%)	1 (2.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (25.0%)	6 (12.2%)	1 (2.9%)
Muscle spasticity	筋痙直	2 (8.3%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	4 (8.2%)	2 (5.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	3 (6.1%)	2 (5.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.2%)	1 (2.0%)	2 (5.7%)
Investigations	臨床検査	1 (4.2%)	3 (6.1%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	3 (6.1%)	1 (2.9%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	2 (4.1%)	1 (2.9%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.5.1.1, Table 4.2.5.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での副作用を、年齢区分別に表 2.7.4-112 に示す。

副作用の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」［2/24 名（8.3%）］及び「66 歳以上」［3/35 名（8.6%）］で同程度であり、「51 歳以上 65 歳以下」［9/49 名（18.4%）］で高かった。

表 2.7.4-112　副作用の年齢区分別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=24	51 to 65 years N=49	≥66 years N=35
Subjects with related AEs	全体	2 (8.3%)	9 (18.4%)	3 (8.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	5 (10.2%)	1 (2.9%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	4 (8.2%)	0 (0.0%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (4.1%)	2 (5.7%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Erythema	紅斑	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (4.2%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.2%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	1 (4.2%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Hypotonia	筋緊張低下	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.5.1.1, Table 4.3.5.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での重篤な有害事象を、年齢区分別に表 2.7.4-113 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」［2/24 名（8.3%）］が最も高く、次いで「51 歳以上 65 歳以下」［3/49 名（6.1%）］であり、「66 歳以上」［1/35 名（2.9%）］で最も低かった。

表 2.7.4-113　重篤な有害事象の年齢区分別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=24	51 to 65 years N=49	≥66 years N=35
Subjects with serious AEs	全体	2 (8.3%)	3 (6.1%)	1 (2.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Volvulus	腸の軸捻転	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Investigation	検査	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.5.1.1, Table 4.4.5.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、年齢区分別に表 2.7.4-114 に示す。

有害事象の発現割合は、「66 歳以上」［49/93 名（52.7%）］で最も高く、次いで「51 歳以上 65 歳以下」［101/232 名（43.5%）］であり、「18 歳以上 50 歳以下」［56/131 名（42.7%）］で最も低かった。

表 2.7.4-114　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の年齢区分別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=131	51 to 65 years N=232	≥66 years N=93
Subjects with AEs	全体	56 (42.7%)	101 (43.5%)	49 (52.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (13.7%)	31 (13.4%)	20 (21.5%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.5%)	5 (2.2%)	7 (7.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (1.5%)	2 (0.9%)	5 (5.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	23 (17.6%)	25 (10.8%)	14 (15.1%)
Epilepsy	てんかん	8 (6.1%)	6 (2.6%)	3 (3.2%)
Muscle spasticity	筋痙直	6 (4.6%)	8 (3.4%)	2 (2.2%)
Investigations	臨床検査	12 (9.2%)	21 (9.1%)	7 (7.5%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (3.1%)	9 (3.9%)	2 (2.2%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (1.5%)	6 (2.6%)	1 (1.1%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	4 (3.1%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (3.8%)	17 (7.3%)	11 (11.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (5.3%)	17 (7.3%)	6 (6.5%)
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.3%)	3 (1.3%)	3 (3.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (6.1%)	8 (3.4%)	7 (7.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (2.3%)	14 (6.0%)	6 (6.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3%)	9 (3.9%)	7 (7.5%)
Vascular disorders	血管障害	5 (3.8%)	7 (3.0%)	5 (5.4%)
Hypertension	高血圧	3 (2.3%)	3 (1.3%)	5 (5.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.1%)	9 (3.9%)	2 (2.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (3.1%)	7 (3.0%)	3 (3.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.5%)	7 (3.0%)	3 (3.2%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.5%)	6 (2.6%)	2 (2.2%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.5%)	5 (2.2%)	3 (3.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.8%)	6 (2.6%)	3 (3.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (1.5%)	6 (2.6%)	2 (2.2%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.5.2.1.1, Table 4.2.5.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での副作用を、年齢区分別に表 2.7.4-115 に示す。

副作用は、「18 歳以上 50 歳以下」で 8/131 名（6.1%）、「51 歳以上 65 歳以下」で 18/232 名（7.8%）、及び「66 歳以上」で 8/93 名（8.6%）に発現し、発現割合は年齢区分間で同程度であった。

表 2.7.4-115　副作用の年齢区分別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=131	51 to 65 years N=232	≥66 years N=93
Subjects with related AEs	全体	8 (6.1%)	18 (7.8%)	8 (8.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (3.1%)	7 (3.0%)	2 (2.2%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.5%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (2.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	4 (1.7%)	4 (4.3%)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0%)	3 (1.3%)	1 (1.1%)
Constipation	便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	6 (2.6%)	1 (1.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.8%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Presyncope	失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Cough	咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.5.2.1.1, Table 4.3.5.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での重篤な有害事象を、年齢区分別に表 2.7.4-116 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、「18 歳以上 50 歳以下」［14/131 名（10.7%）］と比較して「51 歳以上 65 歳以下」［29/232 名（12.5%）］及び「66 歳以上」［14/93 名（15.1%）］で高かった。

表 2.7.4-116　重篤な有害事象の年齢区分別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=131	51 to 65 years N=232	≥66 years N=93
Subjects with serious AEs	全体	14 (10.7%)	29 (12.5%)	14 (15.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (7.6%)	4 (1.7%)	4 (4.3%)
Epilepsy	てんかん	4 (3.1%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Muscle spasticity	筋痙直	1 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	2 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hemiparesis	不全片麻痺	2 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	8 (3.4%)	3 (3.2%)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0%)	3 (1.3%)	1 (1.1%)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Endocarditis	心内膜炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erysipelas	丹毒	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Peritonitis	腹膜炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Septic shock	敗血症性ショック	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	5 (2.2%)	1 (1.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	3 (1.3%)	1 (1.1%)
Hypertension	高血圧	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (1.1%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Subileus	亜イレウス	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)

表 2.7.4-116　重篤な有害事象の年齢区分別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=131	51 to 65 years N=232	≥66 years N=93
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	4 (1.7%)	0 (0.0%)
Colon cancer	結腸癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal cancer stage I	腎癌第 1 期	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (2.2%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Cardiac arrest	心停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Cardiomyopathy	心筋症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)
Cardiac death	心臓死	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Death	死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Preternatural anus	肛門位置異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Glaucoma	緑内障	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Anxiety	不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
Depression	うつ病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC:

system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.5.2.1.1, Table 4.4.5.2.1.2］

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験の反復投与での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、年齢区分別に表 2.7.4-117 に示す。

有害事象の発現割合は、「51 歳以上 65 歳以下」［37/57 名（64.9%）］で最も高く、次いで「18 歳以上 50 歳以下」［40/63 名（63.5%）］であり、「66 歳以上」［20/35 名（57.1%）］で最も低かった。

表 2.7.4-117　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の年齢区分別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=63	51 to 65 years N=57	≥66 years N=35
Subjects with AEs	全体	40 (63.5%)	37 (64.9%)	20 (57.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (20.6%)	12 (21.1%)	6 (17.1%)
Arthralgia	関節痛	3 (4.8%)	5 (8.8%)	2 (5.7%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (4.8%)	4 (7.0%)	1 (2.9%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.2%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (20.6%)	10 (17.5%)	7 (20.0%)
Headache	頭痛	4 (6.3%)	2 (3.5%)	1 (2.9%)
Seizure	痙攣発作	2 (3.2%)	3 (5.3%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	2 (3.2%)	1 (1.8%)	1 (2.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (19.0%)	11 (19.3%)	5 (14.3%)
Fatigue	疲労	2 (3.2%)	2 (3.5%)	2 (5.7%)
Hyperpyrexia	異常高熱	3 (4.8%)	1 (1.8%)	1 (2.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (19.0%)	10 (17.5%)	6 (17.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (7.9%)	4 (7.0%)	1 (2.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (5.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (12.7%)	10 (17.5%)	7 (20.0%)
Diarrhoea	下痢	2 (3.2%)	4 (7.0%)	4 (11.4%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	2 (3.5%)	3 (8.6%)
Vomiting	嘔吐	2 (3.2%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (9.5%)	9 (15.8%)	3 (8.6%)
Fall	転倒	4 (6.3%)	7 (12.3%)	1 (2.9%)
Contusion	挫傷	2 (3.2%)	2 (3.5%)	1 (2.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (7.9%)	3 (5.3%)	2 (5.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	4 (7.0%)	5 (14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (7.9%)	3 (5.3%)	1 (2.9%)
Investigations	臨床検査	5 (7.9%)	2 (3.5%)	1 (2.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	6 (10.5%)	2 (5.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	0 (0.0%)	4 (7.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.6%)	4 (7.0%)	3 (8.6%)
Haematoma	血腫	0 (0.0%)	3 (5.3%)	1 (2.9%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.6%)	4 (7.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (5.7%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.5.3.1.1, Table 4.2.5.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での副作用を、年齢区分別に表 2.7.4-118 に示す。

副作用の発現割合は、「51 歳以上 65 歳以下」［8/57 名（14.0%）］で最も高く、次いで「18 歳以上 50 歳以下」［8/63 名（12.7%）］であり、「66 歳以上」［1/35 名（2.9%）］で最も低かった。

表 2.7.4-118　副作用の年齢区分別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=63	51 to 65 years N=57	≥66 years N=35
Subjects with related AEs	全体	8 (12.7%)	8 (14.0%)	1 (2.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (6.3%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.2%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.8%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Asthenia	無力症	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chest pain	胸痛	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Injection site nodule	注射部位結節	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.2%)	1 (1.8%)	1 (2.9%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (2.9%)
Constipation	便秘	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Bradycardia	徐脈	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Drooling	よだれ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Haematoma	血腫	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.5.3.1.1, Table 4.3.5.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での重篤な有害事象を、年齢区分別に表 2.7.4-119 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、「66 歳以上」［6/35 名（17.1%）］で最も高く、次いで「51 歳以上 65 歳以下」［7/57 名（12.3%）］であり、「18 歳以上 50 歳以下」［4/63 名（6.3%）］で最も低かった。

表 2.7.4-119　重篤な有害事象の年齢区分別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	18 to 50 years N=63	51 to 65 years N=57	≥66 years N=35
Subjects with Serious AEs	全体	4 (6.3%)	7 (12.3%)	6 (17.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (6.3%)	4 (7.0%)	2 (5.7%)
Seizure	痙攣発作	2 (3.2%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	2 (3.2%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Cerebral infarction	脳梗塞	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (2.9%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.8%)	4 (11.4%)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (8.6%)
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.5.3.1.1, Table 4.4.5.3.1.2］

2.7.4.5.1.3　人種

2.7.4.5.1.3.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP/LITP）

国内 3099 試験では、人種別の集計は行わなかった。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、人種別に表 2.7.4-120 に示す。

有害事象は、NT 201 群では白人（White）で 66/248 名（26.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 3/6 名（50.0%）、アジア人（Asian）で 3/27 名（11.1%）に発現し、ハワイ先住民／太平洋諸島系（Hawaiian Pacific Islander）及びその他（Other）の各 1 名では発現しなかった。プラセボ群では白人で 37/166 名（22.3%）、アジア人で

2/13 名（15.4%）に発現し、黒人／アフリカ系アメリカ人の 3 名では発現しなかった。プラセボ群では、ハワイ先住民／太平洋諸島系及びその他の被験者はいなかった。

表 2.7.4-120　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の人種別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White		Black/African American		Asian		Hawaiian Pacific Islander		Other	
		NT 201 N=248	Placebo N=166	NT 201 N=6	Placebo N=3	NT 201 N=27	Placebo N=13	NT 201 N=1	Placebo N=0	NT 201 N=1	Placebo N=0
Subjects with AEs	全体	66 (26.6%)	37 (22 3%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (11.1%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	19 (7.7%)	12 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (6.0%)	12 (7.2%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	6 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	2 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (3.2%)	7 (4.2%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (3.6%)	4 (2.4%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (3.2%)	4 (2.4%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (2.8%)	3 (1.8%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.4%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.8.2.3.1, Table 6.2.8.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での副作用を、人種別に表 2.7.4-121 に示す。

副作用は、NT 201 群では白人（White）で 9/248 名（3.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 1/6 名（16.7%）に発現し、アジア人（Asian）の 27 名、並びにハワイ先住民／太平洋諸島系（Hawaiian Pacific Islander）及びその他（Other）の各 1 名には発現しなかった。プラセボ群では白人で 5/166 名（3.0%）でのみ発現し、黒人／アフリカ系アメリカ人の 3 名、アジア人の 13 名には発現しなかった。プラセボ群では、ハワイ先住民／太平洋諸島系及びその他の被験者はいなかった。

表 2.7.4-121 副作用の人種別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White		Black/African American		Asian		Hawaiian Pacific Islander		Other	
		NT 201 N=248	Placebo N=166	NT 201 N=6	Placebo N=3	NT 201 N=27	Placebo N=13	NT 201 N=1	Placebo N=0	NT 201 N=1	Placebo N=0
Subjects with related AEs	全体	9 (3.6%)	5 (3.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (1.2%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	3 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.3.8.2.3.1, Table 6.3.8.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での重篤な有害事象を、人種別に表 2.7.4-122 に示す。

重篤な有害事象はすべて白人（White）で発現し、NT 201 群で 12/248 名（4.8%）、プラセボ群で 3/166 名（1.8%）の被験者に認められた。

表 2.7.4-122 重篤な有害事象の人種別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］
（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White		Black/African American		Asian		Hawaiian Pacific Islander		Other	
		NT 201 N=248	Placebo N=166	NT 201 N=6	Placebo N=3	NT 201 N=27	Placebo N=13	NT 201 N=1	Placebo N=0	NT 201 N=1	Placebo N=0
Subjects with serious AEs	全体	12 (4.8%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer	腎癌	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Calculus bladder	膀胱結石	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.8.2.3.1, Table 6.4.8.2.3.2］

2）海外 0607 試験

海外 0607 試験の人種別の被験者数は、白人が 154/192 名、黒人／アフリカ系アメリカ人が 1/192 名、及びアジア人が 1/192 名、その他が 2/192 名であり、34/192 名では人種の情報を取らなかった。

有害事象は、白人で 56/154 名（36.4%）、人種の情報を取らなかった被験者で 16/34 名（47.1%）、黒人／アフリカ系アメリカ人で 1/1 名（100.0%）に発現し、アジア人の 1 名及びその他の 2 名では発現しなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.8.2.2.2.1］。

副作用は、白人で 11/154 名（7.1%）、人種の情報を取らなかった被験者で 6/34 名（17.6%）、黒人／アフリカ系アメリカ人で 1/1 名（100.0%）に発現し、アジア人の 1 名及びその他の 2 名では発現しなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.8.2.2.2.1］。

重篤な有害事象は、白人で 12/154 名（7.8%）に発現し、他の人種（人種の情報を取らなかった被験者を含む）では重篤な有害事象は発現しなかった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.8.2.2.2.1］。

2.7.4.5.1.3.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、人種別に表 2.7.4-123 に示す。

有害事象は、白人（White）で 189/410 名（46.1%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 3/9 名（33.3%）、アジア人（Asian）で 13/35 名（37.1%）、その他（Other）で 1/1 名（100.0%）に発現し、ハワイ先住民／太平洋諸島系（Hawaiian Pacific Islander）の 1 名では発現しなかった。

表 2.7.4-123 比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の人種別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White	Black/African American	Asian	Hawaiian Pacific Islander	Other
		N=410	N=9	N=35	N=1	N=1
Subjects with AEs	全体	189 (46.1%)	3 (33.3%)	13 (37.1%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	67 (16.3%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	8 (2.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	60 (14.6%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	17 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	16 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	29 (7.1%)	1 (11.1%)	10 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	4 (1.0%)	0 (0.0%)	5 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	3 (0.7%)	1 (11.1%)	5 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	29 (7.1%)	3 (33.3%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	28 (6.8%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	9 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	22 (5.4%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (5.4%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	17 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	11 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (3.4%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	14 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Eye disorders	眼障害	7 (1.7%)	2 (22.2%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	9 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.7.2.1.1, Table 4.2.7.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での副作用を、人種別に表 2.7.4-124 に示す。

副作用は、白人（White）で 33/410 名（8.0%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 1/9 名（11.1%）に発現し、アジア人（Asian）の 35 名、ハワイ先住民／太平洋諸島系（Hawaiian Pacific Islander）の 1 名、及びその他（Other）の 1 名では発現しなかった。

表 2.7.4-124 副作用の人種別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White	Black/African American	Asian	Hawaiian Pacific Islander	Other
		N=410	N=9	N=35	N=1	N=1
Subjects with related AEs	全体	33 (8.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	7 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	5 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Constipation	便秘	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.2%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-124　副作用の人種別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White	Black/African American	Asian	Hawaiian Pacific Islander	Other
		N=410	N=9	N=35	N=1	N=1
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cough	咳嗽	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.7.2.1.1, Table 4.3.7.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での重篤な有害事象を、人種別に表 2.7.4-125 に示す。

重篤な有害事象は、白人（White）で 55/410 名（13.4%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 1/9 名（11.1%）、アジア人（Asian）で 1/35 名（2.9%）に発現し、ハワイ先住民／太平洋諸島系（Hawaiian Pacific Islander）及びその他（Other）の各 1 名では発現しなかった。

表 2.7.4-125 重篤な有害事象の人種別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White	Black/African American	Asian	Hawaiian Pacific Islander	Other
		N=410	N=9	N=35	N=1	N=1
Subjects with serious AEs	全体	55 (13.4%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	18 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	6 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hemiparesis	不全片麻痺	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (2.4%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.2%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocarditis	心内膜炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erysipelas	丹毒	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Septic shock	敗血症性ショック	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-125 重篤な有害事象の人種別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White	Black/African American	Asian	Hawaiian Pacific Islander	Other
		N=410	N=9	N=35	N=1	N=1
Vascular disorders	血管障害	5 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer stage I	腎癌第 1 期	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiomyopathy	心筋症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-125 重篤な有害事象の人種別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White	Black/African American	Asian	Hawaiian Pacific Islander	Other
		N=410	N=9	N=35	N=1	N=1
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anaemia	貧血	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac death	心臓死	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	死亡	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Preternatural anus	肛門位置異常	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Glaucoma	緑内障	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anxiety	不安	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depression	うつ病	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class

出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.7.2.1.1, Table 4.4.7.2.1.2］

（2）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験の反復投与での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語での発現割合が 2%以上）を、人種別に表 2.7.4-126 に示す。

有害事象は、白人（White）で 77/129 名（59.7%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 4/4 名（100.0%）、アジア人（Asian）で 1/1 名（100.0%）、その他（Other）で 1/2 名（50.0%）、人種の情報を取らなかった被験者で 14/19 名（73.7%）に発現した。

表 2.7.4-126 比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の人種別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White N=129	Black/African American N=4	Asian N=1	Other N=2	Missing N=19
Subjects with AEs	全体	77 (59.7%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)	14 (73.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	25 (19.4%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	4 (21.1%)
Arthralgia	関節痛	8 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.6%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	28 (21.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Headache	頭痛	7 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Seizure	痙攣発作	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	21 (16.3%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	6 (31.6%)
Fatigue	疲労	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (21.0%)
Hyperpyrexia	異常高熱	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	23 (17.8%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	3 (15.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (17.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)
Diarrhoea	下痢	10 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	12 (9.3%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	5 (26.3%)
Fall	転倒	6 (4.7%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	5 (26.3%)
Contusion	挫傷	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	6 (4.7%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	2 (10.5%)
Investigations	臨床検査	4 (3.1%)	2 (50.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (4.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Hyperglycaemia	高血糖	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-126 比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の人種別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White N=129	Black/African American N=4	Asian N=1	Other N=2	Missing N=19
Vascular disorders	血管障害	6 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Haematoma	血腫	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Eye disorders	眼障害	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix C to 2.7.4 Table 4.2.7.3.1.1, Table 4.2.7.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での副作用を、人種別に表 2.7.4-127 に示す。

副作用は、白人（White）で 13/129 名（10.1%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 1/4 名（25.0%）、アジア人（Asian）で 1/1 名（100%）、その他（Other）で 1/2 名（50.0%）、人種の情報を取らなかった被験者で 1/19 名（5.3%）に発現した。

表 2.7.4-127 副作用の人種別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White N=129	Black/African American N=4	Asian N=1	Other N=2	Missing N=19
Subjects with related AEs	全体	13 (10.1%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (3.1%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.8%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asthenia	無力症	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chest pain	胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site nodule	注射部位結節	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Dysphagia	嚥下障害	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Constipation	便秘	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drooling	よだれ	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haematoma	血腫	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.7.3.1.1, Table 4.3.7.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での重篤な有害事象を、人種別に表 2.7.4-128 に示す。
重篤な有害事象は、白人（White）で 16/129 名（12.4%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（Black/African American）で 1/4 名（25.0%）に発現し、アジア人（Asian）の 1 名、その他（Other）の 2 名、及び人種の情報を取らなかった被験者の 19 名では発現しなかった。

表 2.7.4-128　重篤な有害事象の人種別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	White N=129	Black/African American N=4	Asian N=1	Other N=2	Missing N=19
Subjects with serious AEs	全体	16 (12.4%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Seizure	痙攣発作	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	3 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	3 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	心不全	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
Subgroups with no subjects are not shown.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.7.3.1.1, Table 4.4.7.3.1.2］

2.7.4.5.1.4　治験開始前のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無

2.7.4.5.1.4.1　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP）

国内 3099 試験 MP での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4-129 に示す。

有害事象の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群［9/22 名（40.9%）］及びプラセボ群［4/9 名（44.4%）］で同程度であり、「治療歴あり」の被験者ではプラセボ群［8/24 名（33.3%）］と比較して NT 201 群［23/45 名（51.1%）］で高かった。

NT 201 群で最も発現割合が高かった有害事象は、「治療歴なし」の被験者では挫傷及び転倒［各 2/22 名（9.1%）］であり、「治療歴あり」の被験者では上咽頭炎［12/45 名（26.7%）］であった。

NT 201 群で、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、「治療歴なし」の被験者で高かった事象が転倒［治療歴なし：2/22 名（9.1%）、治療歴あり：0/45 名（0.0%）］、「治療歴あり」の被験者で高かった事象が上咽頭炎［治療歴なし：0/22 名（0.0%）、治療歴あり：12/45 名（26.7%）］であった。

表 2.7.4-129　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=22	Placebo N=9	NT 201 N=45	Placebo N=24
Subjects with AEs	全体	9 (40.9%)	4 (44.4%)	23 (51.1%)	8 (33.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (4.5%)	1 (11.1%)	14 (31.1%)	4 (16.7%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (26.7%)	2 (8.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.5%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (18.2%)	1 (11.1%)	4 (8.9%)	2 (8.3%)
Contusion	挫傷	2 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	2 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (9.1%)	0 (0.0%)	6 (13.3%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.7%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (13.6%)	1 (11.1%)	3 (6.7%)	1 (4.2%)
Vomiting	嘔吐	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (11.1%)	4 (8.9%)	3 (12.5%)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	1 (4.2%)
Dysarthria	構語障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (11.1%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Pyrexia	発熱	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)

表 2.7.4-129　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=22	Placebo N=9	NT 201 N=45	Placebo N=24
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.11.1.1, Table 6.2.11.1.2]

国内 3099 試験 MP での副作用を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4-130 に示す。

副作用の発現割合は、NT 201 群では「治療歴なし」の被験者［2/22 名（9.1%）］及び「治療歴あり」の被験者［3/45 名（6.7%）］であり、治療歴の有無間で同程度であった。プラセボ群では副作用は発現しなかった。

表 2.7.4-130　副作用のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=22	Placebo N=9	NT 201 N=45	Placebo N=24
Subjects with related AEs	全体	2 (9.1%)	0 (0.0%)	3 (6.7%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：[5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.11.1.1, Table 6.3.11.1.2]

国内 3099 試験 MP での重篤な有害事象を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4-131 に示す。

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

表 2.7.4-131　重篤な有害事象のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=22	Placebo N=9	NT 201 N=45	Placebo N=24
Subjects with serious AEs	全体	1 (4.5%)	1 (11.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.11.1.1, Table 6.4.11.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4-132 に示す。

有害事象の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者ではプラセボ群［35/172 名（20.3%）］と比較して NT 201 群［72/268 名（26.9%）］で高く、「治療歴あり」の被験者では NT 201 群［0/15 名（0.0%）］と比較してプラセボ群［4/10 名（40.0%）］で高かった。

表 2.7.4-132　比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=268	Placebo N=172	NT 201 N=15	Placebo N=10
Subjects with AEs	全体	72 (26.9%)	35 (20.3%)	0 (0.0%)	4 (40.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	19 (7.1%)	11 (6.4%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (6.0%)	12 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	6 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	3 (1.1%)	4 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (4.1%)	8 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (3.7%)	4 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (3.4%)	4 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (3.0%)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.6%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.11.2.3.1, Table 6.2.11.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での副作用を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4-133 に示す。

副作用の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群［10/268 名（3.7%）］及びプラセボ群［4/172 名（2.3%）］で同程度であった。「治療歴あり」の被験者では、プラセボ群で 1/10 名（10.0%）に副作用が発現したが、NT 201 群の 15 名では発現しなかった。

表 2.7.4-133　副作用のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=268	Placebo N=172	NT 201 N=15	Placebo N=10
Subjects with related AEs	全体	10 (3.7%)	4 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (1.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	3 (1.1%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Feeling hot	熱感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.11.2.3.1, Table 6.3.11.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での重篤な有害事象を、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に表 2.7.4-134 に示す。

重篤な有害事象はボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」の被験者では NT 201 群で 12/268 名（4.5%）及びプラセボ群で 3/172 名（1.7%）に発現し、「治療歴あり」の被験者ではいずれの群においても発現しなかった。

表 2.7.4-134　重篤な有害事象のボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Treatment-naïve		Pre-treated	
		NT 201 N=268	Placebo N=172	NT 201 N=15	Placebo N=10
Subjects with serious AEs	全体	12 (4.5%)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.7%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer	腎癌	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Calculus bladder	膀胱結石	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.11.2.3.1, Table 6.4.11.2.3.2］

2）海外 0607 試験

有害事象の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」の被験者［34/105 名（32.4%）］と比較して「治療歴なし」の被験者［39/87 名（44.8%）］で高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.11.2.2.2.1］。

副作用の発現割合は、「治療歴あり」の被験者［8/105 名（7.6%）］と比較して「治療歴なし」の被験者［10/87 名（11.5%）］で高かった。［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.11.2.2.2.1］。

重篤な有害事象の発現割合は、「治療歴あり」［5/105 名（4.8%）］の被験者と比較して「治療歴なし」［7/87 名（8.0%）］の被験者で高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4

Table 6.4.11.2.2.2.1］。

2.7.4.5.1.4.2　　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での解析は行わなかった。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］では、単回投与での解析で十分と考え、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での解析は行わなかった。

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別での解析は行わなかった。

2.7.4.5.1.5　　ベースライン時の痙縮の重症度別

ベースライン時の痙縮の重症度別の解析において、痙縮の重症度は以下のように定義した。

軽度	MAS／Ashworth scale（AS）の最大スコアが、少なくとも 2 つの評価部位で 3 未満
中等度	MAS／AS の最大スコアが、少なくとも 2 つの評価部位で 3 以上
高度	MAS／AS の最大スコアが、少なくとも 2 つの評価部位で 4

2.7.4.5.1.5.1　　単回投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験 MP）

国内 3099 試験 MP での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、ベースライン時の痙縮の重症度別に表 2.7.4-135 に示す。

有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者では NT 201 群［4/5 名（80.0%）及びプラセボ群［4/7 名（57.1%）］、痙縮の重症度が「中等度」の被験者では NT 201 群［28/62 名（45.2%）］及びプラセボ群［8/26 名（30.8%）］であり、共にプラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。痙縮の重症度が「高度」の被験者はいなかった。

NT 201 群で発現割合が最も高かった有害事象は、「中等度」の被験者で上咽頭炎［12/62 名（19.4%）］であった。「軽度」の被験者では、いずれの有害事象も 1 名に発現した事象のみであった。

NT 201 群で、痙縮の重症度区分間で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、「中等

度」で高かった事象が上咽頭炎［軽度：0/5 名（0.0%）、中等度：12/62 名（19.4%）］であり、「軽度」で高かった事象が熱傷及び下痢［各、軽度：1/5 名（20.0%）、中等度：0/62 名（0.0%）］であった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.9.1.2］。

表 2.7.4-135 比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=5	Placebo N=7	NT 201 N=62	Placebo N=26	NT 201 N=0	Placebo N=0
Subjects with AEs	全体	4 (80.0%)	4 (57.1%)	28 (45.2%)	8 (30.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	2 (28.6%)	15 (24.2%)	3 (11.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	12 (19.4%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0%)	0 (0.0%)	7 (11.3%)	3 (11.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0%)	0 (0.0%)	6 (9.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0%)	1 (14.3%)	5 (8.1%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (20.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (6.5%)	3 (11.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Alopecia	脱毛症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	1 (14.3%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-135 比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=5	Placebo N=7	NT 201 N=62	Placebo N=26	NT 201 N=0	Placebo N=0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pyrexia	発熱	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Internal haemorrhage	内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.2.9.1.1, Table 6.2.9.1.2］

国内 3099 試験 MP での副作用を、ベースライン時の痙縮の重症度別に表 2.7.4-136 に示す。

副作用は、NT 201 群では痙縮の重症度が「軽度」の被験者で 1/5 名（20.0%）、「中等度」の被験者で 4/62 名（6.5%）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。

表 2.7.4-136 副作用のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=5	Placebo N=7	NT 201 N=62	Placebo N=26	NT 201 N=0	Placebo N=0
Subjects with related AEs	全体	1 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.3.9.1.1, Table 6.3.9.1.2］

国内 3099 試験 MP での重篤な有害事象を、ベースライン時の痙縮の重症度別に表 2.7.4-137 に示す。

重篤な有害事象は、NT 201 群では痙縮の重症度が「中等度」の被験者で 2/62 名（3.2%）に発現し、「軽度」の被験者では発現しなかった。プラセボ群では、痙縮の重症度が「中等度」の被験者で 1/26 名（3.8%）に発現し、「軽度」の被験者では発現しなかった。

表 2.7.4-137 重篤な有害事象のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=5	Placebo N=7	NT 201 N=62	Placebo N=26	NT 201 N=0	Placebo N=0
Subjects with serious AEs	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cholelithotomy	胆石摘出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.4.9.1.1, Table 6.4.9.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）

1）海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、ベースライン時の痙縮の重症度別に表 2.7.4-138 に示す。

有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者では NT 201 群［14/76 名（18.4%）］及びプラセボ群［8/46 名（17.4%）］で同程度であり、「中等度」の被験者ではプラセボ群［22/119 名（18.5%）］と比較して NT 201 群［50/187 名（26.7%）］で高く、「高度」の被験者では NT 201 群［8/20 名（40.0%）］と比較してプラセボ群［9/17 名（52.9%）］で高かった。

表 2.7.4-138 比較的よくみられる有害事象（NT 201 群又はプラセボ群のいずれかの群で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=76	Placebo N=46	NT 201 N=187	Placebo N=119	NT 201 N=20	Placebo N=17
Subjects with AEs	全体	14 (18.4%)	8 (17.4%)	50 (26.7%)	22 (18.5%)	8 (40.0%)	9 (52.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (6.6%)	0 (0.0%)	10 (5.3%)	7 (5.9%)	4 (20.0%)	5 (29.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (5.3%)	2 (4.3%)	10 (5.3%)	7 (5.9%)	2 (10.0%)	3 (17.6%)
Epilepsy	てんかん	3 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.3%)	3 (6.5%)	9 (4.8%)	4 (3.4%)	1 (5.0%)	1 (5.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (2.2%)	8 (4.3%)	2 (1.7%)	2 (10.0%)	1 (5.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3%)	0 (0.0%)	8 (4.3%)	3 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.6%)	1 (2.2%)	5 (2.7%)	3 (2.5%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3%)	2 (4.3%)	5 (2.7%)	1 (0.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.2.9.2.3.1, Table 6.2.9.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での副作用を、ベースライン時の痙縮の重症度別に表 2.7.4-139 に示す。

副作用の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者では NT 201 群［0/76 名（0.0%）］と比較してプラセボ群［2/46 名（4.3%）］で高く、「中等度」の被験者では NT 201 群［8/187 名（4.3%）］及びプラセボ群［3/119 名（2.5%）］で同程度であり、「高度」の被験者ではプラセボ群［0/17 名（0.0%）］と比較して NT 201 群［2/20 名（10.0%）］で高かった。

表 2.7.4-139 副作用のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=76	Placebo N=46	NT 201 N=187	Placebo N=119	NT 201 N=20	Placebo N=17
Subjects with related AEs	全体	0 (0.0%)	2 (4.3%)	8 (4.3%)	3 (2.5%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.7%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (4.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.3.9.2.3.1, Table 6.3.9.2.3.2］

海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析での重篤な有害事象を、ベースライン時の痙縮の重症度別に表 2.7.4-140 に示す。

重篤な有害事象は、NT 201 群では痙縮の重症度が「軽度」の被験者で 4/76 名（5.3%）、「中等度」の被験者で 7/187 名（3.7%）、及び「高度」の被験者で 1/20 名（5.0%）に発現した。プラセボ群では、痙縮の重症度が「中等度」の被験者で 3/119 名（2.5%）に発現し、「軽度」及び「高度」の被験者では発現しなかった（それぞれ 0/46 名及び 0/17 名）。

表 2.7.4-140　重篤な有害事象のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild		Moderate		Severe	
		NT 201 N=76	Placebo N=46	NT 201 N=187	Placebo N=119	NT 201 N=20	Placebo N=17
Subjects with serious AEs	全体	4 (5.3%)	0 (0.0%)	7 (3.7%)	3 (2.5%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Epilepsy	てんかん	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intracranial haematoma	頭蓋内血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal cancer	腎癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Calculus bladder	膀胱結石	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.9.2.3.1, Table 6.4.9.2.3.2］

2）海外 0607 試験

有害事象の発現割合は、ベースライン時の痙縮の重症度が「軽度」の被験者［21/62 名（33.9%）］と比較して、「中等度」の被験者［45/113 名（39.8%）］及び「高度」の被験者［7/17 名（41.2%）］で高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.2.9.2.2.2.1］。

副作用は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者で 5/62 名（8.1%）、「中等度」の被験者で 12/113 名（10.6%）、及び「高度」の被験者で 1/17 名（5.9%）に発現した［5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4　Table 6.3.9.2.2.2.1］。

重篤な有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者［2/62 名（3.2%）］及び「中等度」の被験者［7/113 名（6.2%）］と比較して「高度」の被験者［3/17 名（17.6%）］で高かった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 6.4.9.2.2.2.1］。

2.7.4.5.1.5.2　反復投与

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験［国内 3099 試験（MP/LITP 及び OLEX 期）］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-141 に示す。

有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「中等度」の被験者［67/97 名（69.1%）］と比較して「軽度」の被験者［9/11 名（81.8%）］で高く、「高度」の被験者はいなかった。

最も発現割合が高かった有害事象は、「中等度」の被験者では上咽頭炎［23/97 名（23.7%）］であり、「軽度」の被験者では筋力低下［2/11 名（18.2%）］であった。

痙縮の重症度区分間で発現割合の差が最も大きかった有害事象は、「中等度」の被験者で高かった事象が上咽頭炎［軽度：1/11 名（9.1%）、中等度：23/97 名（23.7%）］であり、「軽度」で高かった事象が筋力低下［軽度：2/11 名（18.2%）、中等度：2/97 名（2.1%）］であった。

表 2.7.4-141　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=11	Moderate N=97	Severe N=0
Subjects with AEs	全体	9 (81.8%)	67 (69.1%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (9.1%)	34 (35.1%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (9.1%)	23 (23.7%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2%)	20 (20.6%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	9 (9.3%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	0 (0.0%)	8 (8.2%)	0 (0.0%)
Wound	創傷	0 (0.0%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3%)	18 (18.6%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	5 (5.2%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (18.2%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (9.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (9.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (18.2%)	14 (14.4%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (18.2%)	13 (13.4%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (36.4%)	9 (9.3%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	0 (0.0%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	7 (7.2%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	6 (6.2%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (9.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.11.1.1, Table 4.2.11.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での副作用を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-142 に示す。

副作用の発現割合は、痙縮の重症度が「中等度」の被験者［10/97 名（10.3%）］と比較して「軽度」の被験者［4/11 名（36.4%）］で高かった。重症度が「高度」の被験者はいなかった。

表 2.7.4-142　副作用の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=11	Moderate N=97	Severe N=0
Subjects with related AEs	全体	4 (36.4%)	10 (10.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (18.2%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (9.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Erythema	紅斑	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (9.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.11.1.1, Table 4.3.11.1.2］

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での重篤な有害事象を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-143 に示す。

重篤な有害事象は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者で 1/11 名（9.1%）、「中等度」の被験者で 5/97 名（5.2%）で発現した。重症度が「高度」の被験者はいなかった。

表 2.7.4-143　重篤な有害事象の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［国内3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=11	Moderate N=97	Severe N=0
Subjects with serious AEs	全体	1 (9.1%)	5 (5.2%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Volvulus	腸の軸捻転	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Cholelithiasis	胆石症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigation	検査	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.11.1.1, Table 4.4.11.1.2］

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-144 に示す。

有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者［48/120 名（40.0%）］及び「中等度」の被験者［134/300 名（44.7%）］と比較して「高度」の被験者［24/36 名（66.7%）］で高かった。

表 2.7.4-144　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=120	Moderate N=300	Severe N=36
Subjects with AEs	全体	48 (40.0%)	134 (44.7%)	24 (66.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (10.0%)	47 (15.7%)	10 (27.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.7%)	7 (2.3%)	5 (13.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.8%)	6 (2.0%)	2 (5.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (12.5%)	38 (12.7%)	9 (25.0%)
Epilepsy	てんかん	6 (5.0%)	8 (2.7%)	3 (8.3%)
Muscle spasticity	筋痙直	5 (4.2%)	8 (2.7%)	3 (8.3%)
Investigations	臨床検査	7 (5.8%)	30 (10.0%)	3 (8.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (3.3%)	10 (3.3%)	1 (2.8%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (1.7%)	6 (2.0%)	1 (2.8%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	3 (2.5%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (3.3%)	23 (7.7%)	6 (16.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (3.3%)	21 (7.0%)	5 (13.9%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	7 (2.3%)	2 (5.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.5%)	18 (6.0%)	2 (5.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (3.3%)	15 (5.0%)	4 (11.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.5%)	14 (4.7%)	2 (5.6%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.5%)	13 (4.3%)	1 (2.8%)
Hypertension	高血圧	3 (2.5%)	7 (2.3%)	1 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.3%)	10 (3.3%)	1 (2.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (3.3%)	8 (2.7%)	2 (5.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.5%)	8 (2.7%)	1 (2.8%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	9 (3.0%)	1 (2.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.8%)	6 (2.0%)	3 (8.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.8%)	9 (3.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (1.7%)	7 (2.3%)	1 (2.8%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.11.2.1.1, Table 4.2.11.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での副作用を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-145 に示す。

副作用の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者［6/120 名（5.0%）］及び「中等度」の被験者［23/300 名（7.7%）］と比較して「高度」の被験者［5/36 名（13.9%）］で高かった。

表 2.7.4-145　副作用の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=120	Moderate N=300	Severe N=36
Subjects with related AEs	全体	6 (5.0%)	23 (7.7%)	5 (13.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.7%)	9 (3.0%)	2 (5.6%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (5.6%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	4 (1.3%)	1 (2.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	5 (1.7%)	2 (5.6%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (2.8%)
Constipation	便秘	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (2.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7%)	5 (1.7%)	1 (2.8%)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (1.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Injection site bruising	注射部位内出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Presyncope	失神寸前の状態	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Uveitis	ぶどう膜炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cough	咳嗽	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.11.2.1.1, Table 4.3.11.2.1.2］

海外反復投与［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］の併合解析での重篤な有害事象を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-146 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者［14/120 名（11.7%）］及び「中等度」の被験者［36/300 名（12.0%）］と比較して「高度」の被験者［7/36 名（19.4%）］

で高かった。

表 2.7.4-146　重篤な有害事象の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=120	Moderate N=300	Severe N=36
Subjects with serious AEs	全体	14 (11.7%)	36 (12.0%)	7 (19.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (5.0%)	9 (3.0%)	3 (8.3%)
Epilepsy	てんかん	3 (2.5%)	1 (0.3%)	2 (5.6%)
Muscle spasticity	筋痙直	1 (0.8%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Hemiparesis	不全片麻痺	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hydrocephalus	水頭症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Paraparesis	不全対麻痺	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Post stroke epilepsy	脳卒中後てんかん	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (2.5%)	6 (2.0%)	3 (8.3%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (8.3%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Endocarditis	心内膜炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Erysipelas	丹毒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Peritonitis	腹膜炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Septic shock	敗血症性ショック	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	4 (1.3%)	1 (2.8%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Pancreatic enlargement	膵腫大	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Extradural haematoma	硬膜外血腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4-146　重篤な有害事象の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=120	Moderate N=300	Severe N=36
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (2.8%)
Colon cancer	結腸癌	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Renal cancer stage I	腎癌第 1 期	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiomyopathy	心筋症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.8%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (2.8%)
Cardiac death	心臓死	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Death	死亡	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Preternatural anus	肛門位置異常	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Glaucoma	緑内障	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Anxiety	不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)
Depression	うつ病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.8%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.11.2.1.1, Table 4.4.11.2.1.2］

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験の反復投与での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-147 に示す。

有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者［9/17 名（52.9%）］と比較して「中等度」の被験者［70/110 名（63.6%）］及び「高度」の被験者［18/28 名（64.3%）］で高かった。

表 2.7.4-147　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=17	Moderate N=110	Severe N=28
Subjects with AEs	全体	9 (52.9%)	70 (63.6%)	18 (64.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8%)	25 (22.7%)	4 (14.3%)
Arthralgia	関節痛	1 (5.9%)	9 (8.2%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	7 (6.4%)	1 (3.6%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.9%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.9%)	21 (19.1%)	8 (28.6%)
Headache	頭痛	1 (5.9%)	4 (3.6%)	2 (7.1%)
Seizure	痙攣発作	0 (0.0%)	3 (2.7%)	2 (7.1%)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0%)	1 (0.9%)	3 (10.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9%)	23 (20.9%)	4 (14.3%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	5 (4.5%)	1 (3.6%)
Hyperpyrexia	異常高熱	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (11.8%)	24 (21.8%)	2 (7.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0%)	9 (8.2%)	1 (3.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	17 (15.5%)	8 (28.6%)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	7 (6.4%)	3 (10.7%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	4 (3.6%)	1 (3.6%)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0%)	3 (2.7%)	1 (3.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6%)	12 (10.9%)	3 (10.7%)
Fall	転倒	1 (5.9%)	9 (8.2%)	2 (7.1%)
Contusion	挫傷	1 (5.9%)	3 (2.7%)	1 (3.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (5.9%)	6 (5.5%)	3 (10.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	6 (5.5%)	3 (10.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (11.8%)	5 (4.5%)	2 (7.1%)
Investigations	臨床検査	2 (11.8%)	6 (5.5%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.9%)	5 (4.5%)	2 (7.1%)
Hyperglycaemia	高血糖	0 (0.0%)	3 (2.7%)	1 (3.6%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	6 (5.5%)	2 (7.1%)
Haematoma	血腫	0 (0.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	4 (3.6%)	1 (3.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	3 (2.7%)	1 (3.6%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects, PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.11.3.1.1, Table 4.2.11.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での副作用を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-148 に示す。

副作用の発現割合は、痙縮の重症度が「軽度」の被験者［1/17 名（5.9%）］及び「高度」の被験者［2/28 名（7.1%）］と比較して「中等度」の被験者［14/110 名（12.7%）］で高かった。

表 2.7.4-148　副作用の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=17	Moderate N=110	Severe N=28
Subjects with related AEs	全体	1 (5.9%)	14 (12.7%)	2 (7.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.9%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Chest pain	胸痛	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injection site nodule	注射部位結節	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	2 (1.8%)	2 (7.1%)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (3.6%)
Constipation	便秘	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)
Diplopia	複視	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Bradycardia	徐脈	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Drooling	よだれ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Haematoma	血腫	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.11.3.1.1, Table 4.3.11.3.1.2］

海外 3053 試験の反復投与での重篤な有害事象を、治験のベースラインでの痙縮の重症度別に表 2.7.4-149 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、痙縮の重症度が「中等度」の被験者［12/110 名（10.9%）］と比較して「高度」の被験者［5/28 名（17.9%）］で高かった。痙縮の重症度が「軽度」の被験者 17 名では重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-149　重篤な有害事象の治験のベースライン時の痙縮の重症度別での発現状況（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Mild N=17	Moderate N=110	Severe N=28
Subjects with serious AEs	全体	0 (0.0%)	12 (10.9%)	5 (17.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	6 (5.5%)	4 (14.3%)
Seizure	痙攣発作	0 (0.0%)	2 (1.8%)	2 (7.1%)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0%)	1 (0.9%)	2 (7.1%)
Cerebral infarction	脳梗塞	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)
Meningitis bacterial	細菌性髄膜炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Sepsis	敗血症	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.11.3.1.1, Table 4.4.11.3.1.2］

2.7.4.5.1.6　上肢痙縮の原因疾患別（脳卒中及び脳卒中以外）

海外 0607 試験及び海外 3053 試験では、痙縮の原因が脳卒中以外の疾患の患者も対象とした。両試験での有害事象の発現割合に関する痙縮の原因疾患別（脳卒中及び脳卒中以外）の追加解析を実施した。本追加解析［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4］は NT 201 ICDB version 3.0 に基づいている。なお、NT 201 ICDB version 3.0 は MedDRA version 18.0 を使用しているが、本項の有害事象名は MedDRA version 20.1 に読み替えて記載した。

（1）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 0607 試験）

海外 0607 試験では、192 名中 169 名が脳卒中後の上肢痙縮を有する被験者であり、残りの 23 名が脳卒中以外（脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他）に起因する上肢痙縮を有する被験者であった。

海外 0607 試験での比較的よくみられる有害事象（器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）を、上肢痙縮の原因疾患別に表 2.7.4-150 に示す。

有害事象の発現割合は、脳卒中以外の被験者で 8/23 名（34.78%）、脳卒中後の被験者で 65/169 名（38.46%）であった。最も発現割合が高かった有害事象は、脳卒中後の被験者でてんかん［6/169 名（3.55%）］であった。脳卒中以外の被験者で発現した有害事象は、いず

れも 1 名に認められた事象であった［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4　海外 0607 試験 Table 1］。

表 2.7.4-150　比較的よくみられる有害事象（器官別大分類又は基本語で発現割合が 2%以上）の上肢痙縮の原因疾患別の発現状況（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Non-Stroke N=23	Stroke N=169
Subjects with AEs	全体	8 (34.78%)	65 (38.46%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.35%)	19 (11.24%)
Epilepsy	てんかん	0 (0.00%)	6 (3.55%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (13.04%)	15 (8.88%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.35%)	12 (7.10%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.00%)	4 (2.37%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (8.70%)	10 (5.92%)
Nausea	悪心	1 (4.35%)	3 (1.78%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (8.70%)	9 (5.33%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.35%)	3 (1.78%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.35%)	8 (4.73%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.35%)	6 (3.55%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.00%)	7 (4.14%)
Eye disorders	神経系障害	0 (0.00%)	4 (2.37%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4　海外 0607 試験　Table 1］

海外 0607 試験での副作用を、上肢痙縮の原因疾患別に表 2.7.4-151 に示す。

副作用は、脳卒中後の被験者で 15/169 名（8.88%）、脳卒中以外の被験者で 3/23 名（13.04%）に発現した。

表 2.7.4-151　副作用の上肢痙縮の原因疾患別の発現状況（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Non-Stroke N=23	Stroke N=169
Subjects with related AEs	全体	3 (13.04%)	15 (8.88%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.35%)	7 (4.14%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0 (0.00%)	4 (2.37%)
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (4.35%)	1 (0.59%)
Asthenia	無力症	0 (0.00%)	1 (0.59%)
Injection site erythema	注射部位紅斑	0 (0.00%)	1 (0.59%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.35%)	4 (2.37%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (4.35%)	2 (1.18%)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.00%)	1 (0.59%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.00%)	1 (0.59%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (4.35%)	2 (1.18%)
Nausea	悪心	0 (0.00%)	2 (1.18%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (4.35%)	0 (0.00%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.00%)	2 (1.18%)
Dysaesthesia	異常感覚	0 (0.00%)	1 (0.59%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.00%)	1 (0.59%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.00%)	2 (1.18%)
Haematoma	血腫	0 (0.00%)	2 (1.18%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4　海外 0607 試験　Table 2］

重篤な有害事象は、脳卒中後の被験者で 9/169 名（5.33%）及び脳卒中以外の被験者で 3/23 名（13.04%）に発現した［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Listing 16.2.1.3、Listing 16.2.3.2］。

（2）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験では、155 名中 132 名が脳卒中後の痙縮を有する被験者であり、残りの 23 名が脳卒中以外（脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他）に起因する痙縮を有する被験者であった。

有害事象の発現割合は、全体では脳卒中後の被験者［80/132 名（60.61%）］と比較して脳卒中以外の被験者［17/23 名（73.91%）］で高かった。最も発現割合が高かった有害事象は、脳卒中後の被験者では転倒［11/132 名（8.33%）］であり、脳卒中以外の被験者では上咽頭炎［4/23 名（17.39%）］であった［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4　海外 3053 試験　Table 1.1］。

投与ごとの有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で「脳卒中後の被験者」及び「脳卒中以外の被験者」（以下、同順）でそれぞれ 46/132 名（34.85%）及び 11/23 名（47.83%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 45/130 名（34.62%）及び 10/22 名（45.45%）、並びに反復投与 3 回目でそれぞれ 30/123 名（24.39%）及び 6/17 名（35.29%）であり、いずれの投与においても、脳卒中後の被験者と比較して脳卒中以外の被験者で高かった。基本語別では脳卒中以外の被験者で発現した有害事象は、反復投与 1 回目ではいずれも 1 名ずつ、反復投与 2 回目では上咽頭炎が 2/22 名（9.09%）でそれ以外は 1 名ずつ、反復投与 3 回目では関節痛及び上咽頭炎が 2/17 名（11.76%）でそれ以外は 1 名ずつであり、特に傾向を認めなかった

［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4　海外 3053 試験　Table 1.2、Table 1.3、Table 1.4］。

副作用の発現割合は、脳卒中後の被験者で 11/132 名（8.33%）、脳卒中以外の被験者で 6/23 名（26.09%）であったが、基本語別では、脳卒中以外の被験者で発現した副作用は、いずれも 1 名ずつの発現で、特に傾向を認めなかった。脳卒中後の被験者で最も多く発現した副作用は四肢痛［3/132 名（2.27%）］であった［5.3.5.3-2　Appendix D to 2.7.4　海外 3053 試験　Table 2.1］。

重篤な有害事象の発現割合は、脳卒中後の被験者で 16/132 名（12.12%）及び脳卒中以外の被験者で 1/23 名（4.35%）であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Listing 16.2.1.3.4、Listing 16.2.3.2］

2.7.4.5.1.7　　肩筋肉への投与の有無別

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

反復投与 1 回目（NT 201 を 400 U 投与）では 155 名中 52 名、反復投与 2 回目（NT 201 を 600 U 投与）では 152 名中 69 名、及び反復投与 3 回目（NT 201 を 600～800 U 投与）では 140 名中 84 名の被験者が肩筋肉への投与を受けた［5.3.5.3-2　Appendix E to 2.7.4　Table 2.1、Table 2.2、Table 2.3］。

海外 3053 試験での筋肉ごとの NT 201 の平均投与量を表 2.7.4-152 に示す。全体として、肩筋肉への投与を受けた被験者数、肩筋肉への平均投与量はいずれも、投与回数に応じて増加した。

表 2.7.4-152　サイクル別での投与筋肉及び筋肉あたりの NT 201 の平均投与量（海外 3053 試験）

	Injection cycle 1		Injection cycle 2		Injection cycle 3	
	N	Mean dose (SD)	N	Mean dose (SD)	N	Mean dose (SD)
Musculus pectoralis major	45	53.87 (18.645)	57	64.49 (22.859)	68	71.78 (31.840)
Musculus latissimus dorsi	9	55.33 (20.911)	22	57.73 (19.684)	26	66.46 (27.060)
Musculus deltoideus pars clavicularis	8	44.13 (16.915)	13	56.46 (22.882)	14	54.57 (39.060)
Musculus teres major	7	36.71 (14.080)	17	36.41 (19.381)	20	40.85 (18.751)
Musculus subscapularis	5	37.60 (16.994)	17	49.41 (25.620)	27	65.15 (30.669)

N: number of subjects; SD: standard deviation
出典：［5.3.5.3-2　Appendix E to 2.7.4　Table 1.1］

有害事象は、反復投与 1 回目で「肩筋肉への投与あり」及び「肩筋肉への投与なし」（以下、同順）でそれぞれ 21/52 名（40.38%）及び 36/103 名（34.95%）、並びに反復投与 2 回目でそれぞれ 28/69 名（40.58%）及び 27/83 名（32.53%）に発現し、「肩筋肉への投与なし」の被験者と比較して「肩筋肉への投与あり」の被験者で発現割合が高かった。反復投与 3 回目ではそれぞれ 22/84 名（26.19%）及び 14/56 名（25.00%）に発現し、発現割合は同程度であった［5.3.5.3-2　Appendix E to 2.7.4　Table 2.1、Table 2.2、Table 2.3］。

最も発現割合が高かった有害事象は、反復投与 1 回目では、「肩筋肉への投与あり」の被験者で関節痛、頭痛、上咽頭炎、嚥下障害、嘔吐、転倒、及び徐脈［各 2/52 名（3.85%）］、「肩筋肉への投与なし」の被験者で疲労、転倒、及び呼吸数増加［各 3/103 名（2.91%）］、反復投与 2 回目では、「肩筋肉への投与あり」の被験者で上咽頭炎［4/69 名（5.80%）］、「肩筋肉への投与なし」の被験者で下痢及び腹痛［各 3/83 名（3.61%）］、反復投与 3 回目では、「肩筋肉への投与あり」の被験者で転倒［5/84 名（5.95%）］、「肩筋肉への投与なし」の被験者で関節痛及び下痢［各 4/56 名（7.14%）］であった［5.3.5.3-2　Appendix E to 2.7.4　Table 2.1、Table 2.2、Table 2.3］。

副作用は、反復投与 1 回目で「肩筋肉への投与あり」及び「肩筋肉への投与なし」（以下、同順）でそれぞれ 2/52 名（3.85%）及び 5/103 名（4.85%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 2/69 名（2.90%）及び 6/83 名（7.23%）、反復投与 3 回目で 4/84 名（4.76%）及び 0/56 名（0.00%）に発現した［5.3.5.3-2　Appendix E to 2.7.4　Table 3.1、Table 3.2、Table 3.3］。

重篤な有害事象の発現割合は、反復投与 1 回目で「肩筋肉への投与あり」及び「肩筋肉への投与なし」（以下、同順）でそれぞれ 0/52 名（0.00%）及び 4/103 名（3.88%）、反復投与 2 回目でそれぞれ 8/69 名（11.59%）及び 3/83 名（3.61%）、並びに反復投与 3 回目でそれぞれ 1/84 名（1.19%）及び 2/56 名（3.57%）であった［5.3.5.3-2　Appendix E to 2.7.4　Table 6.1、Table 6.2、Table 6.3］。

2.7.4.5.1.8　抗ボツリヌス毒素抗体が発現した被験者での有害事象の発現状況

（1）上肢痙縮患者を対象とした国内試験（国内 3099 試験）

上肢痙縮患者を対象とした国内試験での抗体発現状況に関しては、［2.7.4.3.4 項］に示した。

国内 3099 試験では、ベースライン時に抗ボツリヌス抗体が「陰性」又は「ボーダーライン」で、NT 201 投与後に「陽性」となった被験者はおらず、HDA が「陽性」であった被験者はいずれもベースライン時の検査で「陽性」であった。このため、抗ボツリヌス毒素抗体の発現と安全性の関係は評価しなかった。

（2）上肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び海外 0607 試験）

上肢痙縮患者を対象とした海外試験での抗体発現状況に関しては、［2.7.4.3.4 項］に示した。

抗ボツリヌス毒素抗体の測定は、海外 SP3001 試験、海外 0410 試験、及び 0528 試験で実施し、海外 0607 試験及び 0307 試験では実施しなかった。

本解析では、「ボーダーライン」はワーストケースアプローチで扱った。すなわち、ベースライン時の「ボーダーライン」は「陰性」と扱い、投与後での「ボーダーライン」は「陽性」と扱った。

ベースライン時に HDA「陰性」又は「ボーダーライン」であり、かつ以降の評価時点で HDA「陽性」又は「ボーダーライン」を示した被験者は 8 名であった。この 8 名はすべて海外 SP3001 試験の被験者であった（4 名は MP、他の 4 名は OLEX 期）。8 名のうち 7 名

はボツリヌス毒素製剤による「治療歴なし」であり、1 名が「治療歴あり」で、MP で「ボーダーライン」となった［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 8.2.1.3、Appendix C to 2.7.4 Table 7.2.1.3］。

ベースライン時に HDA「陰性」又は「ボーダーライン」であり、かつ以降の評価時点で HDA「陽性」又は「ボーダーライン」を示した（ワーストケースアプローチで NT 201 投与後に中和抗体陽性となった）被験者 8 名での有害事象の発現状況を表 2.7.4-153 に示す。

8 名のうち、2 名に有害事象が発現した。有害事象の重症度は、貧血は高度、ウイルス性気道感染は軽度及び中等度と判断された。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、転帰は回復であった。ウイルス性気道感染は MP で抗体が「ボーダーライン」と判定される前に発現した有害事象であった。

投与後に HDA が「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者の叙述は［5.3.5.3-2 Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-153　NT 201 投与後に中和抗体陽性となった被験者（ワーストケースアプローチ）での有害事象の発現状況（海外 SP3001 試験及び海外 0410 試験）

Subject number	Study Period	Treatment-Emergent Adverse Events			
		Event (MedDRA PT)	Intensity	Relationship to treatment [a)]	Outcome
Study SP/3001 Main and OLEX Period					
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	OLEX	Anaemia（貧血）	Severe	Not related	Resolved
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	MP	Respiratory tract infection viral（ウイルス性気道感染） [b)]	Moderate	Not related	Resolved
	OLEX	Respiratory tract infection viral（ウイルス性気道感染） [b)]	Mild	Not related	Resolved
		Respiratory tract infection viral（ウイルス性気道感染） [b)]	Moderate	Not related	Resolved
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.
b）This AE was reported for this subject once during the MP of Study SP/3001, where the subject had negative HDA-AB results, and again during the SP/3001 OLEX Period, where the subject showed borderline HDA-AB results.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA: not applicable; OLEX: open-label extension; PT: preferred term
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Listing 16.2.3.2.1.1, Listing 16.2.3.2.1.2］

（3）上肢及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験（海外 3053 試験）

海外 3053 試験での抗体発現の状況は、［2.7.4.3.4 項］に示した。

ワーストケースアプローチに基づいた解析で、ベースライン時に HDA「陰性」又は「ボーダーライン」若しくはベースライン時の HDA が欠測であり、かつ以降の評価時点で HDA「陽性」又は「ボーダーライン」を示した被験者は 8 名であり、全員がボツリヌス毒素製剤による「治療歴あり」の被験者であった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 7.3.1.3］。

ベースライン時に HDA「陰性」又は「ボーダーライン」若しくはベースライン時の HDA

が欠測であり、かつ以降の評価時点で HDA「陽性」又は「ボーダーライン」を示した（ワーストケースアプローチで NT 201 投与後に中和抗体陽性となった）被験者 8 名での有害事象の発現状況を表 2.7.4-154 に示す。

8 名のうち、6 名に有害事象が発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、四肢痛以外はすべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。いずれの有害事象も、転帰は回復であった。これらの事象のいくつかは、HDA で「ボーダーライン」と判定される前に発現した事象であった。

投与後に HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」を示した被験者の叙述は［5.3.5.3-2 Appendix H to 2.7.4］に示した。

表 2.7.4-154　NT 201 投与後に中和抗体陽性となった被験者（ワーストケースアプローチ）での有害事象の発現状況（海外 3053 試験）

Subject number	Study Period	Treatment-Emergent Adverse Events			
		Event (investigator's term / MedDRA PT)	Intensity	Relationship to treatment [a]	Outcome
Study 3053					
[redacted]	NA	Nasopharyngitis（上咽頭炎） [b]	Mild	Not related	Resolved
		Fall（転倒）	Moderate		
		Fall（転倒）	Mild		
		Oedema peripheral（末梢性浮腫）	Moderate		
		Haematoma（血腫）	Moderate		
		Back pain（背部痛）	Moderate		
		Dysphagia（嚥下障害）	Mild		
		Hyperglycaemia（高血糖）	Mild		
		Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	Mild		
		Limb injury（四肢損傷）	Mild		
[redacted]	NA	Needle track marks（注射痕） [c]	Mild	Not related	Resolved
		Neck pain（頚部痛） [c]			
		Nasopharyngitis（上咽頭炎） [d]			
[redacted]	NA	Anxiety（不安） [c]	Mild	Not related	Resolved
		Depressed mood（抑うつ気分）			
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）			
[redacted]	NA	Bronchitis（気管支炎）	Mild	Not related	Resolved
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	NA	no AEs reported	NA	NA	NA
[redacted]	NA	Injection site pruritus（注射部位そう痒感）	Mild	Not related	Resolved
		Ligament sprain（靭帯捻挫）	Moderate		
[redacted]	NA	Blister（水疱）	Moderate	Not related	Resolved
		Fungal infection（真菌感染）	Mild		
		Weight decreased（体重減少）	Moderate		
		Respiratory rate increased（呼吸数増加）	Mild		
		Pain in extremity（四肢痛）	Moderate	Related	Resolved
		Bipolar disorder（双極性障害）	Mild	Not related	Resolved

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.
b）This AE was reported for this subject twice.
c）This AE occurred before the subject became borderline for antibodies.
d）This AE was reported for this subject twice, once before the subject became borderline for antibodies, and once after.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA: not applicable; PT: preferred term
出典：[5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Listing 16.2.3.2]

2.7.4.5.1.9　投与間隔別

国内 3099 試験の OLEX 期での OLEX サイクルでの投与間隔別の解析を行った。OLEX サイクル 1 及び OLEX サイクル 2 の観察期間が共に「10 週間以内（67～73 日）」、「10 週間超 12 週間以内（74～87 日）」、又は「12 週間超 14 週間以内（88～101 日）」に該当する被験者を各観察期間での集計対象とした（すなわち、OLEX サイクル 1 と OLEX サイクル 2 で観察期間のカテゴリーが異なる被験者は除外した）。「10 週間以内（67～73 日）」の区分は、ちょうど 10 週間が 70 日でありその許容範囲 ± 3 日を含むことから 10 週間隔で投与した被験者が中心であり、「10 週間超 12 週間以内（74～87 日）」の区分は、12 週間が 84 日でありその許容範囲 ± 3 日を含むことから 12

週間隔で投与した被験者が中心であり、「12 週間超 14 週間以内（88～101 日）」の区分は、14 週間が 98 日でありその許容範囲 ±3 日を含むことから 14 週間隔で投与した被験者が中心であった。

国内 3099 試験の反復投与（MP/LITP 及び OLEX 期）での比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で基本語の発現割合が 2%以上）[表 2.7.4-37]の観察期間区分別の発現割合を表 2.7.4-155 に示す。被験者数が多かった「10 週間以内（67～73 日）」の区分と、反復投与全体の被験者との有害事象の発現割合を比較すると、湿疹が同程度［全体 3.7%（4/108 名）、10 週間以内 3.6%（2/55 名）］であった以外は、「10 週間以内（67～73 日）」の区分の被験者の方が有害事象の発現割合は低く、10 週間以内の投与間隔で発現割合の高くなる有害事象は認められなかった。

「10 週間以内（67～73 日）」、「10 週間超 12 週間以内（74～87 日）」、及び「12 週間超 14 週間以内（88～101 日）」での有害事象の発現割合は、それぞれ 63.6%（35/55 名）、77.8%（7/9 名）、及び 83.3%（5/6 名）であった。

基本語では、上咽頭炎の発現割合がいずれの観察期間区分でも最も高く、「10 週間以内（67～73 日」、「10 週間超 12 週間以内（74～87 日）」、及び「12 週間超 14 週間以内（88～101 日）」でそれぞれ 10.9%（6/55 名）、44.4%（4/9 名）、及び 50.0%（3/6 名）であった。

表 2.7.4-155　比較的よくみられる有害事象（反復投与全体で基本語での発現割合が 2%以上）の観察期間区分別の発現状況（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	基本語	Total N=108	≤10 weeks (67-73 days) N=55 a)	>10-12 weeks (74-87 days) N=9 a)	>12-14 weeks (88-101 days) N=6 a)
Subjects with AEs	全体	76 (70.4%)	35 (63.6%)	7 (77.8%)	5 (83.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	24 (22.2%)	6 (10.9%)	4 (44.4%)	3 (50.0%)
Contusion	挫傷	9 (8.3%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Fall	転倒	8 (7.4%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Wound	創傷	3 (2.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	5 (4.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscular weakness	筋力低下	4 (3.7%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (3.7%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Arthralgia	関節痛	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	4 (3.7%)	2 (3.6%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	3 (2.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muscle spasticity	筋痙直	3 (2.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

a）Subjects who had the same injection interval (≤10 weeks, >10-12 weeks, or >12-14 weeks) in both OLEX1 and OLEX2.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects; OLEX: open-label extension; PT: preferred term

出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.2.1.1.2; Appendix F to 2.7.4　Table 1.2.1, Table 1.2.2, Table 1.2.3］

副作用の発現割合は、全体で 13.0%（14/108 名）、「10 週間以内（67～73 日）」で 5.5%（3/55 名）であり、「10 週間超 12 週間以内（74～87 日）」及び「12 週間超 14 週間以内（88～101 日）」では発現しなかった［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.3.1.1.1; Appendix F to 2.7.4　Table 1.1.1、Table 1.1.2、Table 1.1.3、Table 1.3.1、Table 1.3.2、Table 1.3.3］。

重篤な有害事象は、全体で 6/108 名（5.6%）、「12 週間超 14 週間以内（88～101 日）」では発現せず、「10 週間以内（67～73 日）」で 1/55 名（1.8%）、「10 週間超 12 週間以内（74～87 日）」で

1/9 名（11.1%）に認められた［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.1.1.1; Appendix F to 2.7.4 Table 1.1.1、Table 1.1.2、Table 1.1.3、Table 1.4.1、Table 1.4.2、Table 1.4.3］。

2.7.4.5.2　　外因性要因

国内及び海外の臨床試験において、外因性要因について解析を実施していない。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

上肢痙縮の治療は長期間に及ぶため、多種類の薬剤が併用投与される可能性が考えられる。ボツリヌス毒素の有効性は、アミノグリコシド系抗生物質又は他の神経筋伝達を阻害する薬剤（ツボクラリンタイプの筋弛緩薬など）により増強される可能性が示唆されている[3)、4)、5)]。このため、NT 201 の臨床試験では、それらの薬剤の併用を禁止とした。

有害事象の発現プロファイルに対する影響を検討するために、発現した有害事象の器官別大分類別に、併用薬（ATC 分類でのレベル 2）との関連を解析した。

上肢痙縮患者を対象とした国内試験の単回投与（国内 3099 試験 MP）で使用頻度が高かった併用薬 10 分類との薬物相互作用を、全体で発現割合が高かった有害事象の器官別大分類 9 分類における発現割合から検討した結果を表 2.7.4-156 に示す。

国内 3099 試験 MP の NT 201 群で最も発現割合が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（22.4%）であり、使用頻度が高かった 10 分類の併用薬ごとに器官別大分類別で集計した場合でも「感染症および寄生虫症」は最も又は 2 番目（10.8%～61.5%）に発現割合が高かった有害事象であった。プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

上肢痙縮患者を対象とした海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析で使用頻度が高かった併用薬 10 分類との薬物相互作用を、全体で発現割合が高かった有害事象の器官別大分類 10 分類における発現割合から検討した結果を表 2.7.4-157 に示す。

NT 201 群で最も発現割合が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（6.8%）であり、使用頻度が高かった 10 分類の薬剤ごとに器官別大分類別で集計した場合でもカルシウム拮抗剤（Calcium channel blockers）を除く 9 分類で「感染症および寄生虫症」の発現割合は最も又は 2 番目（5.8%～12.3%）に高い有害事象であった。また、プラセボ群でも同様に発現割合が最も高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（6.7%）であり、使用頻度が高かった 10 分類の併用薬ごとに器官別大分類別で集計した場合でも「感染症および寄生虫症」は最も又は 2 番目（4.2%～11.4%）に多い有害事象であった。

全体として、併用薬の分類別での有害事象の発現の解析からは、薬物相互作用に関する明確な傾向や明らかなリスクは示されなかった。

表 2.7.4-156　薬物相互作用（使用頻度が高かった併用薬 10 分類と全体で発現割合が高かった器官別大分類 9 分類における発現割合）（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

WHO ATC level 2 drug class	Subjects with medication		Subjects with AEs		AEs (MedDRA SOC)							
					感染症および寄生虫症（Infections and infestations）		傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）		筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）		胃腸障害（Gastrointestinal disorders）	
	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Total	67	32	32 (47.8%)	11 (34.4%)	15 (22.4%)	5 (15.6%)	8 (11 9%)	2 (6.3%)	8 (11.9%)	0 (0.0%)	6 (9.0%)	2 (6.3%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	37	22	16 (43.2%)	7 (31.8%)	4 (10.8%)	2 (9.1%)	7 (18.9%)	2 (9.1%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)	1 (4.5%)
Drugs for acid related disorders	37	17	19 (51.4%)	9 (52.9%)	11 (29.7%)	4 (23.5%)	4 (10.8%)	2 (11.8%)	4 (10.8%)	0 (0.0%)	3 (8.1%)	1 (5.9%)
Calcium channel blockers	29	16	14 (48.3%)	5 (31.3%)	6 (20.7%)	2 (12.5%)	4 (13.8%)	1 (6.3%)	4 (13.8%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	0 (0.0%)
Antithrombotic agents	31	12	18 (58.1%)	5 (41.7%)	8 (25.8%)	2 (16.7%)	5 (16.1%)	1 (8.3%)	3 (9.7%)	0 (0.0%)	5 (16.1%)	2 (16.7%)
Lipid modifying agents	30	13	12 (40.0%)	5 (38.5%)	5 (16.7%)	2 (15.4%)	3 (10.0%)	1 (7.7%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)
Drugs for constipation	27	14	15 (55.6%)	7 (50.0%)	7 (25.9%)	4 (28.6%)	3 (11 1%)	1 (7.1%)	5 (18.5%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	1 (7.1%)
Topical products for joint and muscular pain	24	9	13 (54.2%)	3 (33.3%)	6 (25.0%)	3 (33.3%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)	5 (20.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	14	8	9 (64.3%)	5 (62.5%)	8 (57.1%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
Muscle relaxants	15	7	7 (46.7%)	4 (57.1%)	3 (20.0%)	4 (57.1%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (14.3%)
Analgetics	13	8	9 (69.2%)	5 (62.5%)	8 (61.5%)	3 (37.5%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	3 (23.1%)	2 (25.0%)

表 2.7.4-156　薬物相互作用（使用頻度が高かった併用薬 10 分類と全体で発現割合が高かった器官別大分類 9 分類における発現割合）（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

WHO ATC level 2 drug class	Subjects with medication		AEs (MedDRA SOC)									
			皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）		神経系障害（Nervous system disorders）		耳および迷路障害（Ear and labyrinth disorders）		腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）		一般・全身障害および投与部位の状態（General disorders and administration site conditions）	
	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Total	67	32	4 (6.0%)	4 (12.5%)	4 (6.0%)	1 (3.1%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (3.1%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	37	22	3 (8.1%)	1 (4.5%)	1 (2.7%)	1 (4.5%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)
Drugs for acid related disorders	37	17	2 (5.4%)	3 (17.6%)	4 (10.8%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
Calcium channel blockers	29	16	3 (10.3%)	1 (6.3%)	2 (6.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Antithrombotic agents	31	12	1 (3.2%)	2 (16.7%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lipid modifying agents	30	13	2 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drugs for constipation	27	14	1 (3.7%)	4 (28.6%)	2 (7.4%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (7.1%)
Topical products for joint and muscular pain	24	9	0 (0.0%)	3 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	14	8	2 (14.3%)	2 (25.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
Muscle relaxants	15	7	0 (0.0%)	3 (42.9%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Analgetics	13	8	2 (15.4%)	1 (12.5%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
The 9 most common SOCs were shown as all remaining SOCs only occurred in 1 subject each.
AE: adverse event; ATC: Anatomic Therapeutic Chemical (Class); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; WHO: World Health Organization.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 11.1］

表 2.7.4-157　薬物相互作用（使用頻度が高かった併用薬 10 分類と全体で発現割合が高かった器官別大分類 10 分類における発現割合）［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）

WHO ATC level 2 drug class	Subjects with medication		Subjects with AE		AEs (MedDRA SOC)							
					感染症および寄生虫症（Infections and infestations）		神経系障害（Nervous system disorders）		胃腸障害（Gastrointestinal disorders）		筋骨格系および結合組織障害（Musculoskeletal and connective tissue disorders）	
	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Total	280	179	71 (25.4%)	38 (21.2%)	19 (6.8%)	12 (6.7%)	15 (5.4%)	12 (6.7%)	11 (3.9%)	8 (4 5%)	10 (3.6%)	4 (2.2%)
Antithrombotic agents	220	127	57 (25.9%)	24 (18.9%)	15 (6.8%)	7 (5.5%)	12 (5.5%)	8 (6.3%)	9 (4.1%)	6 (4.7%)	7 (3.2%)	3 (2.4%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	165	92	36 (21.8%)	18 (19.6%)	13 (7.9%)	5 (5.4%)	6 (3.6%)	4 (4.3%)	6 (3.6%)	3 (3 3%)	4 (2.4%)	1 (1.1%)
Lipid modifying agents	164	91	44 (26.8%)	18 (19.8%)	14 (8.5%)	7 (7.7%)	10 (6 1%)	6 (6.6%)	8 (4.9%)	6 (6.6%)	6 (3.7%)	3 (3.3%)
Psychoanaleptics	138	77	37 (26.8%)	22 (28.6%)	8 (5.8%)	6 (7.8%)	11 (8.0%)	8 (10.4%)	4 (2.9%)	5 (6 5%)	5 (3.6%)	1 (1.3%)
Muscle relaxants	84	63	22 (26.2%)	17 (27.0%)	7 (8.3%)	5 (7.9%)	3 (3.6%)	4 (6.3%)	4 (4.8%)	2 (3 2%)	4 (4.8%)	1 (1.6%)
Beta blocking agents	93	48	25 (26.9%)	6 (12.5%)	6 (6.5%)	2 (4.2%)	5 (5.4%)	0 (0.0%)	5 (5.4%)	2 (4 2%)	2 (2.2%)	1 (2.1%)
Calcium channel blockers	74	48	14 (18.9%)	4 (8.3%)	1 (1.4%)	2 (4.2%)	2 (2.7%)	1 (2.1%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Antiepileptics	63	42	23 (36.5%)	12 (28.6%)	4 (6.3%)	2 (4.8%)	10 (15.9%)	6 (14.3%)	4 (6.3%)	2 (4.8%)	2 (3.2%)	2 (4.8%)
Drugs for acid related disorders	68	35	10 (14.7%)	10 (28.6%)	4 (5.9%)	4 (11.4%)	4 (5 9%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
Diuretics	57	42	16 (28.1%)	13 (31.0%)	7 (12.3%)	4 (9.5%)	2 (3 5%)	3 (7.1%)	2 (3.5%)	3 (7 1%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

表 2.7.4-157　薬物相互作用（使用頻度が高かった併用薬 10 分類と全体で発現割合が高かった器官別大分類 10 分類における発現割合）［海外プラセボ対照単回投与（海外 SP3001 試験 MP 及び海外 0410 試験 MP）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

WHO ATC level 2 drug class	Subjects with medication		AEs (MedDRA SOC)											
			傷害、中毒および処置合併症（Injury, poisoning and procedural complications）		代謝および栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）		一般・全身障害および投与部位の状態（General disorders and administration site conditions）		臨床検査（Investigations）		呼吸器、胸郭および縦隔障害（Respiratory, thoracic and mediastinal disorders）		血管障害（Vascular disorders）	
	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Total	280	179	9 (3.2%)	4 (2.2%)	8 (2.9%)	4 (2.2%)	7 (2.5%)	3 (1.7%)	5 (1.8%)	3 (1.7%)	5 (1.8%)	3 (1.7%)	5 (1.8%)	2 (1.1%)
Antithrombotic agents	220	127	7 (3.2%)	3 (2.4%)	8 (3.6%)	3 (2.4%)	7 (3.2%)	1 (0.8%)	4 (1.8%)	2 (1.6%)	5 (2.3%)	1 (0.8%)	4 (1.8%)	1 (0.8%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	165	92	3 (1.8%)	1 (1.1%)	3 (1.8%)	3 (3.3%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)	3 (3.3%)	4 (2.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (1.1%)
Lipid modifying agents	164	91	6 (3.7%)	3 (3.3%)	6 (3.7%)	1 (1.1%)	6 (3.7%)	1 (1.1%)	4 (2.4%)	2 (2.2%)	2 (1.2%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)	1 (1.1%)
Psychoanaleptics	138	77	7 (5.1%)	2 (2.6%)	7 (5.1%)	3 (3.9%)	3 (2.2%)	2 (2.6%)	2 (1.4%)	2 (2.6%)	2 (1.4%)	2 (2.6%)	3 (2.2%)	2 (2.6%)
Muscle relaxants	84	63	5 (6.0%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	3 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (1.2%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (2.4%)	1 (1.6%)
Beta blocking agents	93	48	1 (1.1%)	2 (4.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	1 (2.1%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	3 (3.2%)	0 (0.0%)
Calcium channel blockers	74	48	1 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (2.1%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
Antiepileptics	63	42	2 (3.2%)	3 (7.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	3 (7.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)
Drugs for acid related disorders	68	35	2 (2.9%)	1 (2.9%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (2.9%)
Diuretics	57	42	1 (1.8%)	1 (2.4%)	3 (5.3%)	1 (2.4%)	3 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

Data are presented as number of subjects (percent of subjects).
The NT 201 treatment group included 283 subjects, the placebo treatment group included 182 subjects.
AE: adverse event; ATC: Anatomic Therapeutic Chemical (Class); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: system organ class; WHO: World Health Organization.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 11.2］

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

NT 201 の妊娠中の被験者への投与経験は限られている。

NT 201 の臨床試験で、21 名で妊娠が報告されている。

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

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

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

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

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

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

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

2.7.4.5.5　過量投与

体重 70 kg のヒトに対する A 型ボツリヌス毒素の致死量は､静脈内又は筋肉内投与で約 0.09 μg、経口投与で 70 μg とされている [6)]。体重 70 kg のヒトに投与したときの 50%致死量（lethal dose, 50% : LD_{50}）は約 2800 マウス U と同等とされており、ボツリヌス毒素の力価に依存する。この量は、100 U を含有するバイアル数で 28 個に相当する。

A 型ボツリヌス毒素の投与量が増えるに従って、投与部位から離れたところで明らかな神経筋の麻痺が現れる可能性がある。

NT 201 の過量投与の徴候及び症状は、投与後直ちに現れるわけではない。Working Group on Civilian Biodefense が 2001 年に公表した声明 [6)] では、ボツリヌス毒素に曝露された可能性がある場合は、数週間は厳重に監視すべきであり、過量投与の徴候がある患者には速やかな抗毒素による治療を行うと共に、数週間又は数ヵ月間にわたる換気補助を含む補助療法が必要であるとしている。微生物学的検査のために抗毒素による治療を遅らせてはならない。

ボツリヌス毒素の過量投与による徴候には、脱力感、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、言語障害、呼吸筋の麻痺、誤嚥性肺炎を引き起こす可能性のある嚥下困難などがあり、これらの症状は一般的に曝露から 12～72 時間後に発現する [6)]。過量投与の症状が認められた時点では、すでに神経毒素が伝達物質放出を不可逆的に遮断しているため、抗毒素による治療はもはや有効ではない。過量投与に対し、アセチルコリンを放出する化合物（フィゾスチグミン、グアニジン、3,4-ジアミノピ

リジンなど）が有用となる可能性があるが、ボツリヌス毒素に対する特異的な解毒剤は存在しない。Marchini は、ボツリヌス毒素の投与を受けた後に、口腔咽頭の衰弱及び嚥下障害を含む毒性症状を発現した患者が、ネオスチグミンの経鼻投与によって回復したことを報告している[7)]。

現在までに、臨床試験での NT 201 の過量投与は報告されていない。

他のボツリヌス毒素製剤では、次のような過量投与の報告がされている。2004 年 11 月に、4 名の患者に未承認の高濃縮 A 型ボツリヌス毒素が投与され、注射での推定ヒト致死量の 2857 倍の用量が投与された可能性があった[8)]。この毒素は製造許可を受けた業者に発注され出荷されたものであったが、研究を目的としたものであった。4 名の患者は、それぞれ審美目的のために両側の目尻の表情皺、鼻梁、及び前額部の顔面部に、ボツリヌス毒素を約 4～6 回筋肉内に投与された。4 名のうち 3 名では、治療前の血清毒素濃度が推定ヒト致死量の 21～43 倍であり、もう 1 名の治療前の血清毒素濃度の情報はなかった。ボツリヌス毒素の過量投与による症状は、投与直後には発現せず数日後に現れ、嚥下障害、口内乾燥、構語障害、上肢及び下肢の筋力低下、頻呼吸、疲労など、進行性の筋力低下及び脳神経障害を訴えて入院した。人工呼吸器を装着し、抗毒素による治療で、全員が回復し退院した。

この例の他に、2006 年 8 月にパーキンソン病の基礎疾患を有し、流涎症に対して左右それぞれの耳下腺に 50 U の NT 201（合計 100 U）を投与された男性患者が自発報告された。この患者は、進行性の嚥下障害を発現した。この患者は投与 6 ヵ月後にも回復せず、嚥下障害は基礎疾患であるパーキンソン病に基づく症状である可能性も考えられた。嚥下障害の進行経過及び症状が投与から 6 ヵ月経過しても回復しないことから、嚥下障害は基礎疾患であるパーキンソン病に基づくものであり、NT 201 の投与との因果関係は「関連なし」と判断された。2010 年の Reddihough らの報告では、ボツリヌス毒素製剤 100 U は、流涎症に対して使用する際の推奨用量の範囲内であるとされている[9)]。

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

一度投与した NT 201 を体内から取り除くことは不可能なため、NT 201 治療での離脱症状の考慮は不要である。臨床試験で反跳現象の効果は収集していない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

NT 201 の投与により、無力症、筋力低下、めまい、視力障害、又は両目の眼瞼下垂が生じ、自動車運転又は機械操作で危険が生じる可能性がある。これらの事象のうち、めまいは痙性斜頸に対する治験、視力障害及び両目の眼瞼下垂は眼瞼痙攣に対する治験では認められているが、上肢

痙縮に対する治験では発現割合がいずれも 2%未満である。したがって、上肢痙縮患者では無力症及び筋力低下を発現する可能性があるため、自動車運転及び機械操作に従事する際には患者に注意喚起する必要がある。

2.7.4.6　市販後データ

NT 201 は、2005 年 5 月 31 日に、最初にドイツで承認され、現在までに EU/EEA の 31 ヵ国、及び米国、カナダを含む 60 ヵ国以上の国で承認されている。国によって承認された適応症は異なるが、眼瞼痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、流涎症、眉間の表情皺、目尻の表情皺、及び顔面上部の皺の効能で承認を得ている。NT 201 は、Xeomin®、Bocouture®（EU/EEA 及びスイスのみ）、Xeomin® Cosmetic（カナダのみ、審美目的で使用）、及び Xeomeen®（ベルギー及びメキシコのみ）の商品名で販売されている。

市販後の安全性データは、不明確な大きさの集団から自発的に報告されるため、事象の発現頻度を正確に見積もることや薬剤の曝露量との関係を確立することはほぼ不可能である。

2005 年 5 月 31 日（国際誕生日）以降、3 百万人を超える患者が NT 201 の治療を受けてきた。最新の PSUR No. 17（調査期間：2018 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）を、［5.3.6　PSUR］に添付した。

上肢痙縮の成人における NT 201 の安全性の要約は、添付文書案に記載した［1.8　添付文書案］。

2005 年 5 月 31 日のドイツでの承認以降、2018 年 12 月 31 日までの市販後データ［自発報告（世界中の当局報告及び文献報告）及び非介入の製造販売後調査及び他の非自発的な情報源］で収集された重篤な副作用を表 2.7.4-158 に示す。

重篤な副作用は、自発報告で 841 件、非介入の製造販売後調査で 25 件報告された。自発報告で最も多かった重篤な副作用は、適応外使用（36 件）であり、次いで嚥下障害（28 件）、呼吸困難（25 件）、筋力低下（22 件）、及びボツリヌス中毒（19 件）の順に多かった。非介入の製造販売後調査及び他の非自発的な情報源では、不全片麻痺、慢性閉塞性肺疾患、及び筋肉痛が各 2 件で、他の事象は 1 件のみの報告であった。

PSUR No.17 の報告対象期間では自発報告で 94 件の重篤な副作用が報告されているが、NT 201 の安全性プロファイルを変えるようなものではなかった。

適応外使用の大部分は審美目的であり、適応のない部分の皺や眉への使用であった。ほかに繰り返し報告されているものは、頭痛又は片頭痛、及び多汗症への使用であった。PSUR No. 17 での報告対象期間での適応外使用も同様の内容であり、適応外使用で報告された副作用の多くは薬効不足や投与部位反応で、NT 201 でこれまでに知られている安全性プロファイルとして知られているものであった。

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
TOTAL	全体	841	25
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	64	5
Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群	0	1
Atypical mycobacterial infection	非定型マイコバクテリア感染	1	0
Botulism	ボツリヌス中毒	19	0
Bronchitis	気管支炎	1	0
Cellulitis	蜂巣炎	2	0
Ear infection	耳感染	1	0
Encephalitis	脳炎	3	0
Escherichia infection	大腸菌感染	1	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3	0
Herpes zoster oticus	耳帯状疱疹	1	0
Infective aneurysm	感染性動脈瘤	1	0
Injection site infection	注射部位感染	1	0
Liver abscess	肝膿瘍	2	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1	1
Mediastinitis	縦隔炎	4	0
Mycobacterial infection	マイコバクテリア感染	1	0
Myelitis	脊髄炎	1	0
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	1	0
Oesophageal infection	食道感染	1	0
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	1	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1	0
Paraoesophageal abscess	傍食道膿瘍	1	0
Pelvic abscess	骨盤膿瘍	1	0
Pneumonia	肺炎	2	1
Pyoderma	膿皮症	1	0
Sepsis	敗血症	1	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	1
Sialoadenitis	唾液腺炎	1	0
Skin infection	皮膚感染	1	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1	0
Streptococcal abscess	レンサ球菌性膿瘍	1	0
Transmission of an infectious agent via product	製品を介する感染因子の伝播	1	0
Urinary tract infection	尿路感染	3	1
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1	0
Viral infection	ウイルス感染	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1
Astrocytoma	星細胞腫	0	1
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1	0
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Immune system disorders	免疫系障害	15	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	2	0
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1	0
Autoimmune disorder	自己免疫障害	1	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	2	0
Hypersensitivity	過敏症	8	0
Immune system disorder	免疫系障害	1	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4	0
Decreased appetite	食欲減退	2	0
Feeding disorder	栄養補給障害	1	0
Hypoglycaemia	低血糖	1	0
Psychiatric disorders	精神障害	24	0
Abnormal dreams	異常な夢	1	0
Anger	怒り	1	0
Anxiety	不安	3	0
Claustrophobia	閉所恐怖症	1	0
Confusional state	錯乱状態	1	0
Depressed mood	抑うつ気分	1	0
Disorientation	失見当識	1	0
Drug use disorder	薬物使用障害	2	0
Eating disorder	摂食障害	1	0
Helplessness	無力	1	0
Insomnia	不眠症	5	0
Nervousness	神経過敏	1	0
Panic attack	パニック発作	1	0
Restlessness	落ち着きのなさ	1	0
Selective eating disorder	選択的摂食障害	1	0
Stress	ストレス	1	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1	0
Nervous system disorders	神経系障害	108	8
Burning sensation	灼熱感	3	1
Central nervous system lesion	中枢神経系病変	2	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	1
Disturbance in attention	注意力障害	1	0
Dizziness	浮動性めまい	5	0
Dysaesthesia	異常感覚	1	0
Dysarthria	構語障害	2	0
Dysgeusia	味覚異常	1	0
Dysstasia	起立障害	1	0
Epilepsy	てんかん	2	1

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Facial paralysis	顔面麻痺	6	0
Facial paresis	顔面不全麻痺	2	0
Facial spasm	顔面痙攣	1	0
Glossopharyngeal nerve disorder	舌咽神経障害	1	0
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	1	0
Head discomfort	頭部不快感	1	0
Headache	頭痛	11	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	2
Hemiplegia	片麻痺	0	1
Hyperaesthesia	知覚過敏	2	0
Hypertonia	筋緊張亢進	1	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	8	0
IIIrd nerve paralysis	第 3 脳神経麻痺	1	0
Intensive care unit acquired weakness	ICU 関連筋力低下	1	0
Lethargy	嗜眠	1	0
Loss of consciousness	意識消失	1	0
Memory impairment	記憶障害	1	0
Migraine	片頭痛	1	0
Miller Fisher syndrome	ミラー・フィッシャー症候群	1	0
Monoparesis	不全単麻痺	1	0
Movement disorder	運動障害	1	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	3	0
Myelitis transverse	横断性脊髄炎	1	0
Neuralgia	神経痛	1	0
Neuritis	神経炎	1	0
Neuromuscular pain	神経筋痛	1	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1	0
Optic neuritis	視神経炎	1	0
Paraesthesia	錯感覚	9	0
Paralysis	麻痺	3	0
Quadriparesis	四肢不全麻痺	1	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1	0
Seizure	痙攣発作	1	0
Sensory disturbance	感覚障害	1	0
Sensory loss	感覚消失	1	0
Somnolence	傾眠	4	0
Speech disorder	会話障害	6	1
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1
Syncope	失神	2	0
Tremor	振戦	4	0
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛	1	0
Unresponsive to stimuli	刺激無反応	1	0
VIth nerve paralysis	第 6 脳神経麻痺	1	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Eye disorders	眼障害	82	0
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1	0
Asthenopia	眼精疲労	2	0
Chromatopsia	色視症	1	0
Diplopia	複視	8	0
Dry eye	ドライアイ	2	0
Exophthalmos	眼球突出症	1	0
Extraocular muscle paresis	外眼筋不全麻痺	1	0
Eye disorder	眼の障害	2	0
Eye inflammation	眼の炎症	1	0
Eye irritation	眼刺激	3	0
Eye pain	眼痛	3	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1	0
Eye swelling	眼部腫脹	2	0
Eyelid disorder	眼瞼障害	1	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	12	0
Eyelid retraction	眼瞼後退	1	0
Lacrimation increased	流涙増加	3	0
Lagophthalmos	兎眼	1	0
Mydriasis	散瞳	2	0
Ocular discomfort	眼部不快感	2	0
Ocular hyperaemia	眼充血	3	0
Optic ischaemic neuropathy	虚血性視神経症	1	0
Optic neuropathy	視神経症	3	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1	0
Retinal detachment	網膜剥離	2	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	1	0
Retinal tear	網膜裂孔	2	0
Strabismus	斜視	10	0
Vision blurred	霧視	3	0
Visual acuity reduced	視力低下	1	0
Visual impairment	視力障害	2	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	1	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	11	0
Deafness unilateral	片耳難聴	2	0
Ear discomfort	耳不快感	1	0
Ear pain	耳痛	2	0
Hypoacusis	聴力低下	1	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1	0
Tinnitus	耳鳴	3	0
Vertigo	回転性めまい	1	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Cardiac disorders	心臓障害	25	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1	0
Arrhythmia	不整脈	2	0
Atrioventricular block	房室ブロック	1	0
Bradycardia	徐脈	1	0
Cardiac arrest	心停止	2	0
Cardiac disorder	心障害	1	0
Cardiac failure	心不全	1	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	2	0
Cardiomegaly	心拡大	1	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	3	0
Palpitations	動悸	6	0
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1	0
Tachycardia	頻脈	2	0
Vascular disorders	血管障害	14	0
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	1	0
Circulatory collapse	循環虚脱	1	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2	0
Flushing	潮紅	2	0
Haematoma	血腫	1	0
Hypertension	高血圧	1	0
Hypotension	低血圧	1	0
Pallor	蒼白	5	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	73	2
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1	0
Apnoea	無呼吸	1	0
Aspiration	誤嚥	5	0
Asthma	喘息	3	0
Choking	息詰まり	1	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	2
Cough	咳嗽	1	0
Diaphragm muscle weakness	横隔膜筋力低下	1	0
Diaphragmatic disorder	横隔膜障害	1	0
Dry throat	咽喉乾燥	1	0
Dysphonia	発声障害	6	0
Dyspnoea	呼吸困難	25	0
Epistaxis	鼻出血	1	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Haemoptysis	喀血	1	0
Hyperventilation	過換気	1	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	1	0
Laryngeal discomfort	喉頭不快感	1	0
Nasal congestion	鼻閉	1	0
Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹	1	0
Pharyngeal disorder	咽頭障害	1	0
Pharyngeal haematoma	咽頭血腫	1	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1	0
Pulmonary pain	肺痛	1	0
Respiratory disorder	呼吸障害	3	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	1	0
Respiratory failure	呼吸不全	4	0
Sinus disorder	副鼻腔障害	1	0
Stridor	上気道性喘鳴	1	0
Suffocation feeling	窒息感	1	0
Tachypnoea	頻呼吸	1	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1	0
Yawning	あくび	1	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	81	1
Abdominal discomfort	腹部不快感	2	0
Abdominal distension	腹部膨満	3	0
Abdominal pain	腹痛	1	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	1	0
Anal incontinence	肛門失禁	1	0
Diarrhoea	下痢	4	0
Dry mouth	口内乾燥	2	0
Dyspepsia	消化不良	1	0
Dysphagia	嚥下障害	28	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2	0
Gingival discomfort	歯肉不快感	1	0
Gingival pain	歯肉痛	1	0
Glossodynia	舌痛	1	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	2	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	1	0
Intestinal perforation	腸管穿孔	1	0
Mouth swelling	口腔腫脹	1	0
Nausea	悪心	13	0
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	1	0
Oral discomfort	口腔内不快感	1	0
Oral pain	口腔内痛	1	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Oral submucosal fibrosis	口腔粘膜下線維症	1	0
Palatal disorder	口蓋障害	1	0
Portal venous gas	門脈ガス血症	1	0
Salivary gland calculus	唾液腺結石	1	0
Swollen tongue	舌腫脹	2	0
Tooth disorder	歯の障害	1	0
Toothache	歯痛	1	0
Vomiting	嘔吐	3	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	45	0
Angioedema	血管浮腫	3	0
Blister	水疱	1	0
Brow ptosis	眉毛下垂	1	0
Cutaneous contour deformity	皮膚輪郭変形	1	0
Cutaneous sarcoidosis	皮膚サルコイドーシス	1	0
Cutaneous vasculitis	皮膚血管炎	1	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1	0
Eczema	湿疹	1	0
Erythema	紅斑	4	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1	0
Hyperhidrosis	多汗症	2	0
Hypersensitivity vasculitis	過敏性血管炎	2	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1	0
Pruritus	そう痒症	3	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1	0
Rash	発疹	6	0
Rash generalised	全身性皮疹	1	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	1	0
Skin necrosis	皮膚壊死	1	0
Skin tightness	皮膚のつっぱり感	2	0
Swelling face	顔面腫脹	3	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1	0
Urticaria	蕁麻疹	3	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	66	3
Arthritis	関節炎	1	0
Atlantoaxial instability	環軸椎不安定	1	0
Back pain	背部痛	1	0
Facial asymmetry	顔面非対称	1	0
Limb discomfort	四肢不快感	3	0
Mobility decreased	運動性低下	0	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Muscle atrophy	筋萎縮	4	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	0
Muscle disorder	筋障害	1	0
Muscle fatigue	筋肉疲労	1	0
Muscle spasms	筋痙縮	10	0
Muscle twitching	筋攣縮	2	0
Muscular weakness	筋力低下	22	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1	0
Myalgia	筋肉痛	0	2
Neck deformity	頚変形	1	0
Neck pain	頚部痛	3	1
Pain in extremity	四肢痛	11	0
Pain in jaw	顎痛	1	0
Posture abnormal	姿勢異常	1	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7	0
Azotaemia	高窒素血症	1	0
Bladder disorder	膀胱障害	1	0
Incontinence	失禁	1	0
Renal pain	腎臓痛	1	0
Urinary incontinence	尿失禁	2	0
Urinary retention	尿閉	1	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1	0
Abortion spontaneous	自然流産	1	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	155	2
Adverse drug reaction	医薬品副作用	2	0
Application site oedema	適用部位浮腫	1	0
Application site pain	適用部位疼痛	2	0
Asthenia	無力症	14	0
Atrophy	萎縮	1	0
Chest discomfort	胸部不快感	5	0
Chest pain	胸痛	4	0
Condition aggravated	状態悪化	3	1
Death	死亡	6	0
Discomfort	不快感	3	0
Disease progression	疾患進行	1	0
Drug ineffective	薬効欠如	10	0
Facial pain	顔面痛	1	0
Fatigue	疲労	9	0
Feeling abnormal	異常感	4	0
Feeling cold	冷感	2	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Gait disturbance	歩行障害	3	0
Gait inability	歩行不能	1	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	7	0
Injection site bruising	注射部位内出血	1	0
Injection site discomfort	注射部位不快感	1	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	6	0
Injection site hypersensitivity	注射部位過敏反応	4	0
Injection site induration	注射部位硬結	1	0
Injection site inflammation	注射部位炎症	2	0
Injection site necrosis	注射部位壊死	1	0
Injection site nodule	注射部位結節	1	0
Injection site oedema	注射部位浮腫	3	0
Injection site pain	注射部位疼痛	14	0
Injection site paraesthesia	注射部位知覚異常	1	0
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	3	0
Injection site rash	注射部位発疹	1	0
Injection site swelling	注射部位腫脹	8	0
Injection site urticaria	注射部位蕁麻疹	1	0
Injection site warmth	注射部位熱感	1	0
Malaise	倦怠感	12	0
Necrosis	壊死	1	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	0
Pain	疼痛	3	0
Pyrexia	発熱	2	0
Sense of oppression	苦悶感	1	0
Swelling	腫脹	4	1
Therapeutic response decreased	治療効果減弱	2	0
Unevaluable event	評価不能の事象	1	0
Investigations	臨床検査	8	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1	0
Nerve stimulation test abnormal	神経刺激検査異常	1	0
Pulmonary function test abnormal	肺機能検査異常	1	0
Weight decreased	体重減少	3	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	53	3
Accidental exposure to product	偶発的製品曝露	2	0
Fall	転倒	1	1
Incorrect route of product administration	誤った製品適用経路	1	0
Maternal exposure during pregnancy	妊娠時の母体の曝露	3	0

表 2.7.4-158　市販後データで収集された重篤な副作用一覧（対象期間：2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、MedDRA バージョン：21.1）（続き）

MedDRA SOC PT	器官別大分類 基本語	Spontaneous including competent authorities (worldwide) and literature	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources
Medication error	投薬過誤	1	0
Nerve injury	神経損傷	1	0
Off label use	適応外使用	36	0
Overdose	過量投与	6	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1
Radius fracture	橈骨骨折	0	1
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤	2	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1	0
Caesarean section	帝王切開	1	0
Social circumstances	社会環境	2	0
Impaired work ability	就労能力障害者	1	0
Wheelchair user	車椅子使用者	1	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class
出典：［5.3.6-1　PSUR　Appendix 3］

参考文献

1）Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke. 2009;40(4):1082-90.
2）Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.
3）Santos JI, Swensen P, Glasgow LA. Potentiation of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. Pediatrics. 1981;68(1):50-4.
4）Wang YC, Burr DH, Korthals GJ, Sugiyama H. Acute toxicity of aminoglycoside antibiotics as an aid in detecting botulism. Appl Environ Microbiol. 1984;48(5):951-5.
5）Yamada S, Kuno Y, Iwanaga H. Effects of aminoglycoside antibiotics on the neuromuscular junction: Part I. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24(3):130-8.
6）Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA. 2001;285(8):1059-70.
7）Marchini C. Intranasal neostigmine therapy of botulinum toxin (BTX) treatment dysphagia. Clin Neuropharmacol. 1997;20(3):279-80.
8）Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. JAMA. 2006;296(20):2476-9.
9）Reddihough D, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GM, Jongerius PH. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. Eur J Neurol. 2010;17 Suppl 2:109-21.

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　5.3.5.3-2 に添付した Appendix to 2.7.4

［Appendix A to 2.7.4: Statistical Analysis Plan for Integrated Clinical Data Base (including Appendix 1: Tables, Figures, Listings)］

［Appendix B: Safety analysis of pooled single-dose data］

［Appendix C: Safety analysis of pooled repeated-dose data］

［Appendix D: Post hoc Safety Analyses by Etiology (Stroke vs. Non-Stroke)］

［Appendix E: Post hoc Safety Analyses of Study 3053/1 by Shoulder Treatment］

［Appendix F: Post hoc Safety Analyses by length of injection cycle］

［Appendix G: Narrative summaries of studies not included in Module 2, Section 2.7.6］

［Appendix H: Narratives of fatal events, non-fatal SAEs, premature discontinuations, subjects who developed antibodies and subjects with pregnancies］

2.7.4.7.2　　付録表

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, Asian, Treatment-naïve	Placebo	Cheilitis（口唇炎）	[redacted] 1	21	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Cholelithotomy（胆石摘出）	[redacted] 21	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Rhinorrhoea（鼻漏）	[redacted] 107	6	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Gingivitis（歯肉炎）	[redacted] 246	3	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], male, Asian, Treatment-naïve	NT 201, 250 U	Stomatitis（口内炎）	[redacted] 49	8	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Fall（転倒）	[redacted] 32	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 32	154	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Hyperlipidaemia（高脂血症）	[redacted] 88	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Back pain（背部痛）	[redacted] 155	4	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Dermatophytosis（皮膚糸状菌症）	[redacted] 169	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Eczema（湿疹）	[redacted] 169	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, Asian, Pre-treated	NT 201, 400 U	Gastrointestinal haemorrhage（胃腸出血）	[redacted] 70	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Infusion site swelling（注入部位腫脹）	[redacted] 69	10	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Pyrexia（発熱）	[redacted] 67	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Drug-induced liver injury（薬物性肝障害）	[redacted] 70	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 41	3	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 55	3	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Dehydration（脱水）	[redacted] 67	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Hyponatraemia（低ナトリウム血症）	[redacted] 76	2	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Polymyalgia rheumatica（リウマチ性多発筋痛）	[redacted] 63	- [b]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving [c]
		Urinary incontinence（尿失禁）	[redacted] 67	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象を発現した症例一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a)]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, Asian, Pre-treated	NT 201, 400 U	Wound（創傷）	[redacted] 113	1	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Tenosynovitis（腱鞘炎）	[redacted] 87	- [b)]	Not related	Moderate	No	NA	Resolving [c)]
		Procedural pain（処置による疼痛）	[redacted] 195	4	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Wound（創傷）	[redacted] 194	86	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）	[redacted] 176	- [b)]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving [c)]

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, Asian, Pre-treated	NT 201, 400 U	Vomiting（嘔吐）	[redacted] 43	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 21	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Insomnia（不眠症）	[redacted] 40	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Pollakiuria（頻尿）	[redacted] 40	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Pruritus（そう痒症）	[redacted] 54	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 112	10	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 150	10	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Chillblains（凍瘡）	[redacted] 88	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Volvulus（腸の軸捻転）	[redacted] 223	27	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted] female, Asian, Pre-treated	Placebo	Candida infection（カンジダ感染）	[redacted] 30	6	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Pseudomonas infection（シュードモナス感染）	[redacted] 55	139	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Uterine cervical pain（子宮頚部痛）	[redacted] 29	9	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Rash（発疹）	[redacted] 55	280	Not related	Mild	No	NA	Resolved

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a)]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, Asian, Pre-treated（続き）	NT 201, 400 U	Cholelithiasis（胆石症）	[redacted] 134	11	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Cholelithiasis（胆石症）	[redacted] 144	22	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
		Candida infection（カンジダ感染）	[redacted] 103	4	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Mumps（ムンプス）	[redacted] 100	11	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Laceration（裂傷）	[redacted] 154	2	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Wound complication（創合併症）	[redacted] 155	11	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Eczema（湿疹）	[redacted] 145	4	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 228	66	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Enterocolitis（腸炎）	[redacted] 195	8	Not related	Mild	No	NA	Resolved

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象を発現した症例一覧（国内 3099 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted] female, Asian, Pre-treated（続き）	NT 201, 400 U	Stomatitis（口内炎）	[redacted] 228	5	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 189	14	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Oral herpes（口腔ヘルペス）	[redacted] 215	8	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Dysgeusia（味覚異常）	[redacted] 228	107	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], male, Asian, Pre-treated	Placebo	Rhinitis（鼻炎）	[redacted] 59	251	Not related	Mild	No	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Investigation（検査）	[redacted] 197	3	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.
b）No stop date or duration is available for this AE.
c）Reported as resolving at close of trial database.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; NA: not applicable
MedDRA Version 20.1
出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.7］

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a)]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted] male, African American, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Fall（転倒）	[redacted] 95	1	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Gout（痛風）	[redacted] 43	15	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 130	43	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 351	22	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Sepsis（敗血症）	[redacted] 351	22	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Diarrhoea（下痢）	[redacted] 357	3	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Candida infection（カンジダ感染）	[redacted] 359	7	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Dizziness（浮動性めまい）	[redacted] 372	3	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	[redacted] 187	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted] female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Contusion（挫傷）	- [b] - [b]	172	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Headache（頭痛）	[redacted] 105	68	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Hyperglycaemia（高血糖）	[redacted] 113	60	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Neurectomy（神経切断）	[redacted] 130	1	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Incision site pain（切開部位痛）	[redacted] 146	188	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Nausea（悪心）	[redacted] 251	1	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 263	12	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Diarrhoea（下痢）	[redacted] 263	12	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 273	8	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Diverticulum（憩室）	[redacted] 274	60	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Anaemia（貧血）	[redacted] 297	48	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Postmenopausal haemorrhage（閉経後出血）	[redacted] 297	31	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Ovarian adenoma（卵巣腺腫）	[redacted] 318	10	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
		Dyspnoea（呼吸困難）	[redacted] 313	10	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Peripheral ischaemia（末梢性虚血）	[redacted] 26	- [c]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 30	9	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Hyperlipidaemia（高脂血症）	[redacted] 30	221	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 30	1	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Cardiac death（心臓死）	[redacted] 250	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Upper respiratory tract infection（上気道感染）	[redacted] 19	5	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Dry mouth（口内乾燥）	[redacted] 29	- [c]	Related	Moderate	No	Dose not changed	Not Resolved
		Peripheral ischaemia（末梢性虚血）	[redacted] 35	10	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Pain in extremity（四肢痛）	[redacted] 44	247	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Urinary retention（尿閉）	[redacted] 44	- [c]	Related	Moderate	No	Dose not changed	Not Resolved
		Pruritus（そう痒症）	[redacted] 170	101	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 110	31	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Diabetes mellitus（糖尿病）	[redacted] 342	3	Not related	Mild	No	NA	Resolved

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	Placebo	Upper respiratory tract infection（上気道感染）	[redacted] 38	7	Not related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 55	7	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Carotid endarterectomy（頚動脈内膜剥離術）	[redacted] 50	6	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Rash（発疹）	[redacted] 52	10	Not related	Mild	No	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 111	1	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	[redacted] 111	10	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved with sequelae
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Tooth fracture（歯牙破折）	[redacted] 310	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 104	- [c]	Not related	Moderate	Yes	NA	Not Resolved
		Dermatitis allergic（アレルギー性皮膚炎）	[redacted] 169	1	Related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		International normalised ratio increased（国際標準比増加）	[redacted] 250	7	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Tachypnoea（頻呼吸）	[redacted] 28	30	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Glaucoma（緑内障）	[redacted] 298	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 195	- [c]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）	[redacted] 106	57	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Post thrombotic syndrome（血栓後症候群）	[redacted] 285	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Gamma-glutamyltransferase increased（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）	[redacted] 254	- [c]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Not Resolved
		Pancreatitis acute（急性膵炎）	[redacted] 279	45	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Erysipelas（丹毒）	[redacted] 288	11	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Pneumonia（肺炎）	[redacted] 288	11	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	[redacted] 288	11	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	Placebo	Renal cancer（腎癌）	[redacted] 57	15	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Urinary retention（尿閉）	[redacted] 84	22	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Respiratory tract infection（気道感染）	[redacted] 238	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not resolved
		Pseudobulbar palsy（仮性球麻痺）	[redacted] 236	25	Not related	Severe	Yes	Drug withdrawn	Fatal
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Pancreatic enlargement（膵腫大）	[redacted] 56	3	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Oedema peripheral（末梢性浮腫）	[redacted] 56	121	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted] female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Microcytic anaemia（小球性貧血）	[redacted] 276	21	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Thrombocytopenia（血小板減少症）	[redacted] 276	21	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Pulmonary embolism（肺塞栓症）	[redacted] 276	21	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted] male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 40	10	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted] female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Urosepsis（尿路性敗血症）	[redacted] 80	38	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted] male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Endocarditis（心内膜炎）	[redacted] 111	38	Not related	Moderate	Yes	Drug withdrawn	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 190	18	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
		Cerebral haemorrhage（脳出血）	[redacted] 190	234	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	[redacted] 190	18	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject # Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	Placebo	Influenza（インフルエンザ）	[redacted] 43	10	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Calculus bladder（膀胱結石）	[redacted] 11	270	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	[redacted] 11	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Diarrhoea（下痢）	[redacted] 34	6	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Insomnia（不眠症）	[redacted] 57	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
	NT 201, 400 U	Anaemia（貧血）	[redacted] 94	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 267	14	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Phimosis（包茎）	[redacted] 267	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Dysuria（排尿困難）	[redacted] 267	22	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Bladder calculus removal（膀胱結石除去）	[redacted] 280	1	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Coma（昏睡）	[redacted] 281	2	Not related	Severe	No	NA	Resolved
[redacted] female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Anaemia（貧血）	[redacted] 122	7	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	Placebo	Weight decreased（体重減少）	[redacted] 77	100	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
	NT 201, 400 U	Glaucoma（緑内障）	[redacted] 107	- [c]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Not Resolved
		Constipation（便秘）	[redacted] 138	179	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Anxiety（不安）	[redacted] 158	19	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
			[redacted] 166	11	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Depression（うつ病）	[redacted] 158	19	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
			[redacted] 166	11	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Head injury（頭部損傷）	[redacted] 169	8	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Weight decreased（体重減少）	[redacted] 169	- [c]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Not Resolved
		Dermatitis（皮膚炎）	[redacted] 171	- [c]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Partial seizures（部分発作）	[redacted] 152	1	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Humerus fracture（上腕骨骨折）	[redacted] 172	48	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Hypertension（高血圧）	[redacted] 189	5	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）	[redacted] 87	166	Not related	Severe	Yes	Drug withdrawn	Resolved

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, Asian, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Skin ulcer（皮膚潰瘍）	[redacted] 61	234	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Weight decreased（体重減少）	[redacted] 30	281	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Cellulitis（蜂巣炎）	[redacted] 295	16	Not related	Moderate	Yes	NA	Fatal
			[redacted] 310	1	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
		Septic shock（敗血症性ショック）	[redacted] 309	2	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
		Acute kidney injury（急性腎障害）	[redacted] 309	2	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 113	4	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 185	17	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Biliary colic（胆道仙痛）	[redacted] 49	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Cholecystectomy（胆嚢切除）	[redacted] 50	1	Not related	Moderate	No	NA	Resolved

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.
b）No onset date is available for this AE.
c）No stop date or duration is available for this AE.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; NA: not applicable
MedDRA Version 20.1
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Listing 16.2.1.3.5、Listing 16.2.3.2.1.1、Listing 16.2.3.2.1.2］

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Nasopharyngitis（上咽頭炎）	[redacted] 202	07-FEB-2007	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Hydrocephalus（水頭症）	[redacted] 402	04-SEP-2007	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	Placebo	Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	[redacted] 86	19-OCT-2006	Not related	Mild	No	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Hemiparesis（不全片麻痺）	[redacted] 90	08-NOV-2006	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Coronary artery bypass（冠動脈バイパス）	[redacted] 251	02-MAY-2007	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 380 U	Bronchitis chronic（慢性気管支炎）	[redacted] 38	06-SEP-2006	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 400 U	Depression（うつ病）	[redacted] 372	29-Aug-2007	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）	[redacted] 153	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Diabetes mellitus inadequate control（コントロール不良の糖尿病）	[redacted] 177	02-FEB-2007	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 178	07-FEB-2007	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Myalgia（筋肉痛）	[redacted] 198	24-FEB-2007	Related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Hypertension（高血圧）	[redacted] 372	31-OCT-2007	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	- [c]	Radius fracture（橈骨骨折）	[redacted] 108	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 138	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	- [c]	Depression（うつ病）	[redacted] 303	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
	NT 201, 370 U	Blood glucose increased（血中ブドウ糖増加）	[redacted] 205	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Tracheobronchitis（気管気管支炎）	[redacted] 205	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 360 U	Cough（咳嗽）	[redacted] 414	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted] male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Rehabilitation therapy（リハビリテーション療法）	[redacted] 183	[redacted]	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
	NT 201, 320 U	Anaemia（貧血）	[redacted] 398	- [b]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 424	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Large intestine polyp（大腸ポリープ）	[redacted] 424	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
		Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	[redacted] 424	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Gastric ulcer（胃潰瘍）	[redacted] 424	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	- [c]	Hyperlipidaemia（高脂血症）	- [d]	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 365 U	Extradural haematoma（硬膜外血腫）	[redacted] 322	[redacted]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae
	NT 201, 180 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 447	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	Placebo	Injection site haematoma（注射部位血腫）	[redacted] 1	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 541	[redacted]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 170 U	Cellulitis（蜂巣炎）	[redacted] 63	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 375 U	Death（死亡）	[redacted] 222	[redacted]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Fatal
		Depression（うつ病）	[redacted] 107	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Known
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 180	- [b]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Not Known
		Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	[redacted] 211	- [b]	Not related	Severe	Yes	NA	Not Resolved
		Pulmonary embolism（肺塞栓症）	[redacted] 160	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Cardiac arrest（心停止）	[redacted] 268	[redacted]	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Nephrolithiasis（腎結石症）	[redacted] 311	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Resolving
			[redacted] 338	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Ureterolithiasis（尿管結石症）	[redacted] 341	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 338	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Subileus（亜イレウス）	[redacted] 235	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Neutropenia（好中球減少症）	[redacted] 172	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	Placebo	Intracranial haematoma（頭蓋内血腫）	[redacted] 18	- [b]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 24	[redacted]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Fatal
[redacted], male, White, Treatment-naïve	- [c]	Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）	[redacted] 51	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Pyuria（膿尿）	[redacted] 51	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 300 U	Prostate cancer（前立腺癌）	[redacted] 173	[redacted]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
		Renal Cancer stage I（腎細胞癌第 1 期）	[redacted] 118	[redacted]	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	Placebo	Dysphagia（嚥下障害）	[redacted] 2	- [b]	Related	Mild	No	NA	Not Resolved
			[redacted] 63	[redacted]	Related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Rhinitis（鼻炎）	[redacted] 12	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
		Syncope（失神）	[redacted] 84	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 84	- [b]	Not related	Moderate	No	Dose increased	Not Resolved
			[redacted] 272	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose reduced	Resolved
		Cardiomyopathy（心筋症）	[redacted] 224	- [b]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 230	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
		Cardiovascular insufficiency（心血管不全）	[redacted] 224	- [b]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Not Resolved
			[redacted] 230	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
		Gastroenteritis（胃腸炎）	[redacted] 230	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve（続き）	NT 201, 400 U	Rhinitis（鼻炎）	[redacted] 268	[redacted]	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Syncope（失神）	[redacted] 272	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 170 U	Anaemia（貧血）	[redacted] 100	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 129	- [b]	Not related	Moderate	Yes	NA	Not Resolved
		Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	[redacted] 1	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Thrombocytosis（血小板増加症）	[redacted] 100	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
		Constipation（便秘）	[redacted] 38	[redacted]	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Paraparesis（不全対麻痺）	[redacted] 32	- [b]	Not related	Moderate	Yes	NA	Not Resolved
		Status epilepticus（てんかん重積状態）	[redacted] 32	[redacted]	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	- [c]	Malaise（倦怠感）	[redacted] 1	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 59	[redacted]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
			[redacted] 111	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
			[redacted] 114	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Mood disorder due to a general medical condition（身体疾患による気分障害）	[redacted] 245	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
		Dizziness（浮動性めまい）	[redacted] 358	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Headache（頭痛）	[redacted] 358	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 395 U	Malaise（倦怠感）	[redacted] 85	[redacted]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved with sequelae
		Polydipsia（多飲症）	[redacted] 180	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Polyuria（多尿）	[redacted] 180	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Hyperhidrosis（多汗症）	[redacted] 180	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
			[redacted] 215	[redacted]	Not related	Moderate	No	NA	Resolved with sequelae

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve（続き）	NT 201, 400 U	Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	[redacted] 302	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
			[redacted] 304	- [b]	Not related	Severe	Yes	NA	Not Resolved
			[redacted] 350	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
		Malaise（倦怠感）	[redacted] 222	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Pharyngitis（咽頭炎）	[redacted] 385	[redacted]	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	- [c]	Wrist fracture（手首関節骨折）	[redacted] 34	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 300 U	Colonoscopy（結腸内視鏡検査）	[redacted] 447	[redacted]	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 310 U	Rehabilitation therapy（リハビリテーション療法）	[redacted] 188	[redacted]	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Contusion（挫傷）	[redacted] 194	[redacted]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
	- [c]	Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	- [d]	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Muscle spasticity（筋痙直）	- [d]	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Muscular weakness（筋力低下）	- [d]	[redacted]	Related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 375 U	Parathyroid tumour benign（良性副甲状腺腫瘍）	[redacted] 356	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Hyperparathyroidism（副甲状腺機能亢進症）	[redacted] 279	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
			[redacted] 393	[redacted]	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
			[redacted] 396	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race	Treatment Group, Dose (in the respective session) *BoNT Pre-Treatment Status*	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve（続き）	NT 201, 375 U	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 225	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
		Muscular weakness（筋力低下）	[redacted] 226	- [b]	Related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	- [c]	Muscular weakness（筋力低下）	- [d]	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
	NT 201, 330 U	Muscular weakness（筋力低下）	[redacted] 108	- [b]	Related	Mild	No	NA	Not Resolved
	NT 201, 400 U	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 207	[redacted]	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 340 U	Dysaesthesia（異常感覚）	[redacted] 1	[redacted]	Related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Hypertension（高血圧）	[redacted] 33	[redacted]	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Vertigo（回転性めまい）	[redacted] 33	[redacted]	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
	NT 201, 400 U	Hemiparesis（不全片麻痺）	[redacted] 174	[redacted]	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Femur fracture（大腿骨骨折）	[redacted] 183	- [b]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 210	- [b]	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 413	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Gastrointestinal infection（消化管感染）	[redacted] 100	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	- [c]	Rhinorrhoea（鼻漏）	[redacted] - [d]	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
	NT 201, 390 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 228	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Rhinorrhoea（鼻漏）	[redacted] 235	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 275 U	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 379	[redacted]	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 340 U	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 267	[redacted]	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 175	- [b]	Not related	Moderate	No	Dose increased	Resolving
		Cerebrovascular accident（脳血管発作）	[redacted] 366	[redacted]	Not related	Severe	Yes	NA	Fatal

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 400 U	Rectal cancer（直腸癌）	[redacted] 413	- [b]	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolving
[redacted], male, White, Treatment-naïve	- [c]	Partial seizures（部分発作）	[redacted] 96	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 400 U	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 310	[redacted]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Glucose tolerance impaired（耐糖能障害）	[redacted] 310	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Affect lability（感情不安定）	[redacted] 310	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Oesophagitis（食道炎）	[redacted] 310	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Eosinophilia（好酸球増加症）	[redacted] 444	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
			[redacted] 584	[redacted]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved

表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a)]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	- [c)]	Headache（頭痛）	[redacted] 19	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 25	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 29	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
		Hypoaesthesia（感覚鈍麻）	[redacted] 28	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
		Feeling hot（熱感）	[redacted] 2	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 18	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 23	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 23	[redacted]	Related	Mild	No	NA	Resolved

表 2.7.4.7-3 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Stop date	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve（続き）	NT 201, 400 U	Preternatural anus（肛門位置異常）	[redacted] 218	[redacted]	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Pyrexia（発熱）	[redacted] 214	[redacted]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
		Peritonitis（腹膜炎）	[redacted] 218	- [b]	Not related	Severe	Yes	NA	Resolving
			[redacted] 226	[redacted]	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Colon cancer（結腸癌）	[redacted] 218	- [b]	Not related	Severe	Yes	NA	Resolving
			[redacted] 226	[redacted]	Not related	Severe	Yes	Drug withdrawn	Resolved with sequelae
		Respiratory tract infection（気道感染）	[redacted] 185	[redacted]	Not related	Mild	No	NA	Resolved

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.
b）No stop date is available for this AE.
c）No dose information is available for this AE.
d）No onset date is available for this AE.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; NA: not applicable
MedDRA Version 20.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 0410/1 試験 Listing 16.2.3.1.1.1、Listing 16.2.3.1.1.2、Listing 16.2.3.1.1.3、5.3.5.1-4 海外 0410/2 試験 Listing 16.2.1.3.1.1、Listing 16.2.1.3.1.2、Listing 16.2.1.3.1.3、Listing 16.2.3.1.1.1、Listing 16.2.3.1.1.2、Listing 16.2.3.1.1.3、Listing 16.2.3.2.1、5.3.5.3-2 Appendix B to 2.7.4 Table 6.4.14.2］

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 130 U	Myocardial infarction（心筋梗塞）	[redacted] 105	5	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
[redacted], female, White, Treatment-naïve	NT 201, 250 U	Cachexia（悪液質）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Moderate	No	NA	Resolving
		Anal incontinence（肛門失禁）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Moderate	No	NA	Resolving
		Malnutrition（栄養障害）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Moderate	No	NA	Resolving
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
			[redacted] 86	- [c]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving
			[redacted] 104	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 250 U	Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	[redacted] 64	11	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Cerebral haemorrhage（脳出血）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved with sequelae
			[redacted] 124	- [c]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved with sequelae
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 300 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 126	1	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted] male, White, Pre-treated	NT 201, 320 U	Loss of consciousness（意識消失）	[redacted] 1	1	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Syncope（失神）	[redacted] 86	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Joint swelling（関節腫脹）	[redacted] 32	2	Related	Mild	No	NA	Resolved
		Diabetic eye disease（糖尿病性眼病変）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
[redacted], female, White, Pre-treated	NT 201, 340 U	Acarodermatitis（ダニ皮膚炎）	[redacted] 73	- [c]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
			[redacted] 106	- [c]	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolving
			[redacted] 113	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 350 U	Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）	[redacted] 28	9	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 375 U	Nausea（悪心）	[redacted] 81	2	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Impaired gastric emptying（胃排出不全）	[redacted] 86	80	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Bronchitis（気管支炎）	[redacted] 132	12	Not related	Moderate	No	NA	Resolved with sequelae
		Fall（転倒）	[redacted] 139	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved with sequelae

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 390 U	Implant site infection（埋込み部位感染）	[redacted] 21	4	Not related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 25	- [c]	Not related	Severe	Yes	NA	Not Resolved
		Arthralgia（関節痛）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
			[redacted] 21	16	Not related	Severe	No	NA	Resolved
		Pain in extremity（四肢痛）	[redacted] 21	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 82	10	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 88	7	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Petechiae（点状出血）	[redacted] - [b]	- [c]	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Faecaloma（糞塊）	[redacted] 26	6	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 0607 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 90 U	Visual impairment（視力障害）	[redacted] 122	4	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Seizure（痙攣発作）	[redacted] 108	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Epileptic aura（てんかんの前兆）	[redacted] 24	1	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
			[redacted] 25	1	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
			[redacted] 26	3	Not related	Moderate	No	NA	Resolving
		Appendicitis（虫垂炎）	[redacted] 12	2	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.
b）No onset date is available for this AE.
c）No stop date or duration is available for this AE.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; NA: not applicable
MedDRA Version 20.1
出典：［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Listing 16.2.1.3.1、Listing 16.2.1.3.4、Listing 16.2.3.1.2、Listing 16.2.3.2.1］

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 570 U	Epilepsy（てんかん）	[redacted] 101	1	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
[redacted] female, White, Pre-treated	NT 201, 580 U	Seizure（痙攣発作）	[redacted] 163	5	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Vomiting（嘔吐）	[redacted] 163	2	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	[redacted] 163	5	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 395 U	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 25	12	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
		Sepsis（敗血症）	[redacted] 25	12	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Asthma（喘息）	[redacted] 25	8	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
			[redacted] 112	47	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Dyspnoea（呼吸困難）	[redacted] 26	1	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Hypertension（高血圧）	[redacted] 47	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Pre-treated（続き）	NT 201, 580 U	Cardiac failure（心不全）	154	36	Not related	Mild	Yes	NA	Not Resolved
			189	- [b]	Not related	Moderate	Yes	NA	Not Resolved
		Neuralgia（神経痛）	141	13	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
			160	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Asthma（喘息）	155	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved
		Cholelithiasis（胆石症）	156	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
		Hepatic steatosis（脂肪肝）	156	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Not Resolved
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 580 U	Seizure（痙攣発作）	146	3	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Dysarthria（構語障害）	146	3	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Epilepsy（てんかん）	33	1	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
			67	1	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
		Somnolence（傾眠）	74	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Not Resolved

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 800 U	Dysphagia（嚥下障害）	[redacted] 172	3	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Mastication disorder（咀嚼障害）	[redacted] 172	3	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Fall（転倒）	[redacted] 220	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 226	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
			[redacted] 231	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Hypertension（高血圧）	[redacted] 233	1	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Pneumonia（肺炎）	[redacted] 255	2	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
			[redacted] 256	8	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Cerebral infarction（脳梗塞）	[redacted] 255	9	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Cardiomegaly（心拡大）	[redacted] 256	8	Not related	Moderate	No	NA	Resolved

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Pre-treated	NT 201, 600 U	Diarrhoea（下痢）	[redacted] 110	2	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 147	5	Not related	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
			[redacted] 151	11	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Nausea（悪心）	[redacted] 153	25	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Depression（うつ病）	[redacted] 153	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolving
			[redacted] 177	- [b]	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolving
[redacted], female, White, Pre-treated	NT 201, 600 U	Sinusitis（副鼻腔炎）	[redacted] 196	46	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 196	68	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Diabetes mellitus（糖尿病）	[redacted] 196	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Not Resolved
		Diarrhoea（下痢）	[redacted] 259	3	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Seizure（痙攣発作）	[redacted] 31	5	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Treatment-naïve	NT 201, 800 U	Hand fracture（手骨折）	[redacted] 276	32	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
		Ischaemic stroke（虚血性脳卒中）	[redacted] 276	32	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
		Diarrhoea（下痢）	[redacted] 296	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Hyperpyrexia（異常高熱）	[redacted] 296	1	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Citrobacter infection（シトロバクター感染）	[redacted] 296	12	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Oedema peripheral（末梢性浮腫）	[redacted] 12	1	Not related	Mild	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 600 U	Cholecystitis（胆嚢炎）	[redacted] 183	7	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
		Hyperglycaemia（高血糖）	[redacted] 184	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Unknown
		Muscle spasticity（筋痙直）	[redacted] 184	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Unknown
			[redacted] 197	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Unknown

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], female, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Immunoglobulins abnormal（免疫グロブリン異常）	[redacted] 86	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Unknown
		Seizure（痙攣発作）	[redacted] 86	1	Not related	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
		Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	[redacted] 113	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Unknown
	NT 201, 600 U	Gamma-glutamyltransferase increased（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）	[redacted] 113	- [b]	Not related	Mild	No	Dose not changed	Unknown
[redacted], female, White, Pre-treated	NT 201, 400 U	Headache（頭痛）	[redacted] 8	2	Not related	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
	NT 201, 600 U	Back pain（背部痛）	[redacted] 99	10	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
			[redacted] 106	3	Not related	Severe	No	NA	Resolved
		Hypertension（高血圧）	[redacted] 147	- [b]	Not related	Moderate	No	NA	Unknown
		Epilepsy（てんかん）	[redacted] 161	2	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved with sequelae
[redacted], male, Black or African American, Pre-treated	NT 201, 389 U	Gout（痛風）	[redacted] 58	- [b]	Not related	Mild	No	NA	Resolving
	NT 201, 600 U	Prostate cancer（前立腺癌）	[redacted] 157	130	Not related	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved with sequelae

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象を発現した症例一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID Age (years), Gender, Race, BoNT Pre-Treatment Status	Treatment Group, Dose (in the respective session)	Event (MedDRA PT)	Date of onset; time since first injection (Days)	Duration (Days)	Relationship to Treatment [a]	Intensity	Serious	Action taken	Outcome
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 600 U	Pneumonia（肺炎）	[redacted] 101	4	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved
		Urinary tract infection（尿路感染）	[redacted] 101	4	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], female, White, Pre-treated	NT 201, 600 U	Meningitis bacterial（細菌性髄膜炎）	[redacted] 156	15	Not related	Severe	Yes	NA	Resolved
		Seizure（痙攣発作）	[redacted] 156	19	Not related	Mild	No	NA	Resolved
[redacted], male, White, Pre-treated	NT 201, 600 U	Diarrhoea（下痢）	[redacted] 190	32	Not related	Moderate	No	Drug interrupted	Resolved
		Abdominal pain（腹痛）	[redacted] 212	10	Not related	Moderate	No	Drug interrupted	Resolved
	NT 201, 800 U	Muscular weakness（筋力低下）	[redacted] 263	2	Not related	Moderate	Yes	NA	Resolved
		Cerebral infarction（脳梗塞）	[redacted] 263	13	Not related	Mild	Yes	NA	Resolved with sequelae
		Synovial cyst（滑液嚢腫）	[redacted] 267	73	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Rash（発疹）	[redacted] 269	27	Not related	Mild	No	NA	Resolved
		Tendonitis（腱炎）	[redacted] 288	52	Not related	Moderate	No	NA	Resolved
		Arthralgia（関節痛）	[redacted] 309	31	Not related	Moderate	No	NA	Resolved

a）The relationship to treatment was determined by the investigator.

b）No stop date or duration is available for this AE.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; NA: not applicable

MedDRA Version 20.1

出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Listing 16.2.1.3.5、Listing 16.2.3.1.2、Listing 16.2.3.2、5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 4.4.12.3.1］

表 2.7.4.7-6　血液学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の NT 201 群］（安全性解析対象集団）

Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Basophils (10^9/L)					
Baseline	475	280	0.024	0.025	0.00, 0.18
Control Visit	475	72	0.011	0.032	0.00, 0.10
Baseline – Control Visit	475	72	0.000	0.044	-0.10, 0.10
Final Visit	475	260	0.026	0.028	0.00, 0.20
Baseline – Final Visit	475	259	0.002	0.029	-0.16, 0.20
Eosinophils (10^9/L)					
Baseline	475	280	0.1591	0.1324	0.000, 1.080
Control Visit	475	72	0.1806	0.1380	0.000, 0.800
Baseline – Control Visit	475	72	0.0208	0.1034	-0.300, 0.500
Final Visit	475	260	0.1692	0.1479	0.000, 1.370
Baseline – Final Visit	475	259	0.0113	0.1019	-0.550, 0.420
Erythrocytes (10^{12}/L)					
Baseline	475	472	4.5992	0.4541	3.310, 6.260
Control Visit	475	72	4.6379	0.4567	3.700, 5.570
Baseline – Control Visit	475	72	0.0092	0.1692	-0.470, 0.370
Final Visit	475	438	4.6130	0.4623	3.250, 6.070
Baseline – Final Visit	475	435	0.0211	0.2358	-0.640, 1.440
Hematocrit (fraction of 1)					
Baseline	475	283	0.4371	0.0460	0.316, 0.563
Control Visit	475	72	0.4293	0.0385	0.350, 0.510
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0021	0.0194	-0.050, 0.050
Final Visit	475	267	0.4316	0.0436	0.314, 0.561
Baseline – Final Visit	475	267	-0.0051	0.0259	-0.105, 0.080
Hemoglobin (mmol/L)					
Baseline	475	472	8.684	0.887	5.09, 11.54
Control Visit	475	72	8.888	0.767	7.32, 10.74
Baseline – Control Visit	475	72	0.021	0.368	-0.81, 0.93
Final Visit	475	438	8.720	0.908	4.66, 11.61
Baseline – Final Visit	475	435	0.039	0.445	-1.36, 1.68
Leucocytes (10^9/L)					
Baseline	475	470	6.796	2.006	3.20, 17.90
Control Visit	475	72	6.854	1.643	3.80, 12.30
Baseline – Control Visit	475	72	-0.167	1.135	-3.50, 3.40
Final Visit	475	434	6.722	1.914	1.60, 14.60
Baseline – Final Visit	475	430	-0.092	1.709	-10.50, 7.00
Lymphocytes (10^9/L)					
Baseline	475	280	1.8236	0.5624	0.600, 3.780
Control Visit	475	72	1.9042	0.5393	0.900, 3.200
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0500	0.4853	-1.600, 1.200
Final Visit	475	260	1.7757	0.5587	0.600, 3.580
Baseline – Final Visit	475	259	-0.0604	0.4019	-2.200, 1.170
Monocytes (10^9/L)					
Baseline	475	280	0.4433	0.1848	0.000, 1.400
Control Visit	475	72	0.3542	0.1394	0.100, 0.800
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0153	0.1589	-0.300, 0.500
Final Visit	475	260	0.4533	0.1858	0.060, 1.070
Baseline – Final Visit	475	259	0.0019	0.1609	-0.470, 0.700
Neutrophils (10^9/L)					
Baseline	475	280	4.142	1.450	1.16, 9.80
Control Visit	475	72	4.411	1.384	1.90, 8.30
Baseline – Control Visit	475	72	-0.129	1.031	-3.10, 2.80
Final Visit	475	260	4.066	1.504	0.22, 11.03
Baseline – Final Visit	475	259	-0.094	1.333	-4.70, 5.71

表 2.7.4.7-6　血液学的検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の NT 201 群］（安全性解析対象集団）（続き）

Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Platelets (10^9/L)					
Baseline	475	467	248.9	71.0	59, 643
Control Visit	475	72	264.2	79.2	157, 671
Baseline – Control Visit	475	72	1.4	32.0	-70, 169
Final Visit	475	436	247.9	69.1	37, 595
Baseline – Final Visit	475	429	-1.3	43.9	-229, 378
Reticulocytes/Erythrocytes (%)					
Baseline	475	55	0.0142	0.0060	0.006, 0.027
Control Visit	475	53	0.0136	0.0052	0.006, 0.025
Baseline – Control Visit	475	45	-0.0007	0.0049	-0.013, 0.009
Final Visit	475	57	0.0128	0.0046	0.005, 0.025
Baseline – Final Visit	475	44	-0.0019	0.0058	-0.015, 0.011

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
L: liter; Max: maximum; Min: minimum; mmol/L: millimoles per liter; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation; SP: spasticity.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.1.1.4, Table 7.2.1.1.1.5, Table 7.2.1.1.1.6, Table 7.2.1.1.1.7, Table 7.2.1.1.1.8, Table 7.2.1.1.1.10, Table 7.2.1.1.3.1, Table 7.2.1.1.3.3, Table 7.2.1.1.3.5, Table 7.2.1.1.3.7, Table 7.2.1.1.3.9］

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Basophils (10^9/L)						
	Baseline	456	450	0.023	0.025	0.00, 0.18
	Control	456	74	0.012	0.031	0.00, 0.10
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	0.000	0.044	-0.10, 0.10
	Final	456	420	0.026	0.030	0.00, 0.20
	Baseline – Final Visit	456	419	0.003	0.032	-0.16, 0.20
	Baseline	429	424	0.023	0.025	0.00, 0.18
	Control	429	2	0.030	0.028	0.01, 0.05
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	0.010	0.014	0.00, 0.02
	Final	429	388	0.023	0.025	0.00, 0.20
	Baseline – Final Visit	429	385	0.000	0.026	-0.10, 0.20
	Baseline	390	385	0.022	0.023	0.00, 0.10
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	361	0.023	0.024	0.00, 0.11
	Baseline – Final Visit	390	357	0.001	0.026	-0.10, 0.10
	Baseline	268	266	0.020	0.023	0.00, 0.10
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	252	0.021	0.025	0.00, 0.13
	Baseline – Final Visit	268	251	0.001	0.024	-0.10, 0.10
	Baseline	51	51	0.010	0.030	0.00, 0.10
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	0.027	0.045	0.00, 0.10
	Baseline – Final Visit	51	49	0.016	0.043	-0.10, 0.10
	Baseline	7	7	0.000	0.000	0.00, 0.00
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.000	0.000	0.00, 0.00
	Baseline – Final Visit	7	7	0.000	0.000	0.00, 0.00
Eosinophils (10^9/L)						
	Baseline	456	450	0.1603	0.1297	0.000, 1.080
	Control	456	74	0.1789	0.1365	0.000, 0.800
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	0.0177	0.1040	-0.300, 0.500
	Final	456	420	0.1695	0.1411	0.000, 1.370
	Baseline – Final Visit	456	419	0.0112	0.1032	-0.550, 0.500
	Baseline	429	424	0.1577	0.1282	0.000, 1.080
	Control	429	2	0.1400	0.0707	0.090, 0.190
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	0.000	0.0141	-0.010, 0.010
	Final	429	388	0.1639	0.1228	0.000, 1.020
	Baseline – Final Visit	429	385	0.0128	0.0909	-0.360, 0.500
	Baseline	390	385	0.1532	0.1219	0.000, 1.080
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	361	0.1633	0.1226	0.000, 0.760
	Baseline – Final Visit	390	357	0.0105	0.1141	-0.880, 0.540
	Baseline	268	266	0.1547	0.1181	0.000, 1.080
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	252	0.1711	0.1344	0.000, 1.040
	Baseline – Final Visit	268	251	0.0167	0.1184	-0.560, 0.850

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	51	51	0.1725	0.1041	0.000, 0.600
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	0.1735	0.1132	0.000, 0.500
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.0020	0.1145	-0.300, 0.400
	Baseline	7	7	0.1857	0.1069	0.000, 0.300
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.1714	0.0951	0.100, 0.300
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.0143	0.1345	-0.200, 0.200
Erythrocytes (10^{12}/L)						
	Baseline	456	456	4.6751	0.4619	3.250, 6.260
	Control	456	74	4.6434	0.4542	3.700, 5.570
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.0039	0.1866	-0.640, 0.370
	Final	456	432	4.6913	0.4628	3.380, 6.080
	Baseline – Final Visit	456	432	0.0042	0.2708	-0.940, 1.440
	Baseline	429	429	4.6790	0.4618	3.250, 6.260
	Control	429	2	4.9350	0.1485	4.830, 5.040
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	-0.0900	0.3818	-0.360, 0.180
	Final	429	399	4.6550	0.4729	3.320, 6.710
	Baseline – Final Visit	429	399	-0.0102	0.2980	-1.470, 1.340
	Baseline	390	390	4.6770	0.4631	3.250, 6.260
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	368	4.6608	0.4680	3.450, 6.560
	Baseline – Final Visit	390	368	-0.0168	0.3027	-1.470, 1.400
	Baseline	268	268	4.6612	0.4425	3.370, 6.260
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	260	4.6787	0.4464	3.330, 6.080
	Baseline – Final Visit	268	260	0.0152	0.2952	-1.180, 1.480
	Baseline	51	51	4.6433	0.4504	3.580, 5.700
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	4.6937	0.4455	3.530, 5.620
	Baseline – Final Visit	51	49	0.0184	0.2091	-0.420, 0.430
	Baseline	7	7	4.9771	0.3609	4.630, 5.700
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	4.9171	0.2898	4.510, 5.430
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.0600	0.1585	-0.270, 0.180
Hematocrit (fraction of 1)						
	Baseline	456	456	0.4380	0.0460	0.290, 0.596
	Control	456	74	0.4300	0.0403	0.350, 0.533
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.0035	0.0211	-0.063, 0.050
	Final	456	432	0.4334	0.0445	0.309, 0.561
	Baseline – Final Visit	456	432	-0.0048	0.0330	-0.135, 0.147
	Baseline	429	429	0.4379	0.0458	0.290, 0.596
	Control	429	2	0.4625	0.0375	0.436, 0.489
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	-0.0455	0.0785	-0.101, 0.010
	Final	429	399	0.4333	0.0450	0.300, 0.559
	Baseline – Final Visit	429	399	-0.0017	0.0385	-0.130, 0.136

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	390	390	0.4375	0.0456	0.290, 0.596
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	368	0.4383	0.0459	0.315, 0.603
	Baseline – Final Visit	390	368	0.0018	0.0359	-0.118, 0.144
	Baseline	268	268	0.4355	0.0437	0.316, 0.563
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	260	0.4368	0.0431	0.320, 0.568
	Baseline – Final Visit	268	260	0.0017	0.0322	-0.110, 0.098
	Baseline	51	51	0.4292	0.0406	0.340, 0.530
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	0.4318	0.0343	0.350, 0.500
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.0002	0.0223	-0.070, 0.050
	Baseline	7	7	0.4557	0.0305	0.420, 0.500
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.4586	0.0254	0.440, 0.500
	Baseline – Final Visit	7	7	0.0029	0.0189	-0.020, 0.020
Hemoglobin (mmol/L)						
	Baseline	456	456	8.699	0.886	5.09, 11.05
	Control	456	74	8.863	0.807	6.52, 10.74
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.004	0.393	-0.99, 0.93
	Final	456	432	8.730	0.923	4.66, 11.92
	Baseline – Final Visit	456	432	0.005	0.513	-1.93, 2.60
	Baseline	429	429	8.708	0.886	5.09, 11.05
	Control	429	2	8.695	0.177	8.57, 8.82
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	-0.220	0.750	-0.75, 0.31
	Final	429	400	8.664	0.964	5.59, 11.43
	Baseline – Final Visit	429	400	-0.030	0.613	-2.97, 2.17
	Baseline	390	390	8.714	0.891	5.09, 11.05
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	368	8.685	0.936	5.59, 11.99
	Baseline – Final Visit	390	368	-0.018	0.602	-2.36, 2.29
	Baseline	268	268	8.706	0.865	5.09, 10.74
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	260	8.782	0.895	5.28, 10.98
	Baseline – Final Visit	268	260	0.055	0.597	-2.05, 2.60
	Baseline	51	51	8.871	0.755	6.95, 10.43
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	48	9.020	0.745	7.32, 10.36
	Baseline – Final Visit	51	48	0.103	0.406	-0.69, 0.93
	Baseline	7	7	9.479	0.552	8.87, 10.43
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	9.469	0.460	9.00, 10.24
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.010	0.368	-0.50, 0.43

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Leucocytes (10^9/L)						
	Baseline	456	451	6.770	1.966	3.00, 19.50
	Control	456	74	6.834	1.630	3.80, 12.30
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.214	1.159	-3.50, 3.40
	Final	456	425	6.572	1.978	1.60, 15.30
	Baseline – Final Visit	456	423	-0.237	1.493	-5.50, 6.70
	Baseline	429	425	6.784	1.978	3.00, 19.50
	Control	429	2	6.100	0.707	5.60, 6.60
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	0.250	0.071	0.20, 0.30
	Final	429	396	6.484	1.792	2.90, 18.10
	Baseline – Final Visit	429	393	-0.292	1.442	-8.10, 4.70
	Baseline	390	386	6.781	1.998	3.00, 19.50
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	366	6.510	1.737	2.70, 13.20
	Baseline – Final Visit	390	363	-0.252	1.489	-6.00, 4.60
	Baseline	268	267	6.730	1.814	3.30, 13.00
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	256	6.498	1.663	2.80, 14.50
	Baseline – Final Visit	268	256	-0.247	1.554	-7.40, 8.20
	Baseline	51	51	6.924	1.698	4.20, 11.80
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	6.392	1.658	2.70, 10.90
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.594	1.402	-4.30, 3.30
	Baseline	7	7	7.171	2.257	5.40, 11.80
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	7.829	1.676	5.90, 10.20
	Baseline – Final Visit	7	7	0.657	1.307	-1.60, 2.50
Lymphocytes (10^9/L)						
	Baseline	456	450	1.8529	0.6155	0.600, 4.800
	Control	456	74	1.9059	0.5408	0.900, 3.200
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.0443	0.4825	-1.600, 1.200
	Final	456	420	1.7954	0.5918	0.600, 4.500
	Baseline – Final Visit	456	419	-0.0596	0.4030	-2.200, 1.280
	Baseline	429	424	1.8475	0.6243	0.600, 4.800
	Control	429	2	1.8300	0.5515	1.440, 2.220
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	0.2150	0.1202	0.130, 0.300
	Final	429	388	1.7933	0.5647	0.400, 3.920
	Baseline – Final Visit	429	385	-0.0443	0.4196	-2.200, 1.610
	Baseline	390	385	1.8441	0.6129	0.600, 4.800
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	361	1.8123	0.6517	0.600, 4.800
	Baseline – Final Visit	390	357	-0.0395	0.4390	-1.700, 2.240
	Baseline	268	266	1.8489	0.6060	0.600, 3.780
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	252	1.8057	0.5667	0.700, 4.400
	Baseline – Final Visit	268	251	-0.0507	0.4300	-2.100, 1.320

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	51	51	1.8961	0.5786	0.900, 3.400
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	1.7265	0.5302	0.700, 2.800
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.1837	0.5562	-2.400, 0.800
	Baseline	7	7	1.8000	0.5228	1.100, 2.700
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	1.8286	0.7064	0.700, 2.900
	Baseline – Final Visit	7	7	0.0286	0.3773	-0.500, 0.600
Monocytes (10^9/L)						
	Baseline	456	450	0.4339	0.1852	0.000, 1.400
	Control	456	74	0.3547	0.1420	0.100, 0.800
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.0134	0.1579	-0.300, 0.500
	Final	456	420	0.4505	0.1841	0.060, 1.070
	Baseline – Final Visit	456	419	0.0094	0.1670	-0.700, 0.700
	Baseline	429	424	0.4382	0.1883	0.000, 1.400
	Control	429	2	0.3300	0.1838	0.200, 0.460
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	0.0850	0.1344	-0.010, 0.180
	Final	429	388	0.4328	0.1801	0.000, 1.800
	Baseline – Final Visit	429	385	-0.0082	0.1768	-0.840, 1.200
	Baseline	390	385	0.4411	0.1901	0.000, 1.400
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	361	0.4235	0.1678	0.090, 1.040
	Baseline – Final Visit	390	357	-0.0197	0.1552	-0.620, 0.500
	Baseline	268	266	0.4366	0.1866	0.000, 1.400
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	252	0.4430	0.2228	0.000, 2.800
	Baseline – Final Visit	268	251	0.0046	0.2210	-0.530, 2.500
	Baseline	51	51	0.3765	0.1739	0.000, 0.900
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	0.3776	0.1806	0.000, 0.800
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.0061	0.1864	-0.800, 0.400
	Baseline	7	7	0.4143	0.1574	0.200, 0.600
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.3857	0.1464	0.200, 0.500
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.0286	0.1254	-0.200, 0.200
Neutrophils (10^9/L)						
	Baseline	456	450	4.304	1.650	1.15, 17.40
	Control	456	74	4.389	1.372	1.90, 8.30
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	-0.180	1.063	-3.10, 2.80
	Final	456	420	4.122	1.597	0.22, 13.00
	Baseline – Final Visit	456	419	-0.203	1.364	-6.10, 5.71
	Baseline	429	424	4.322	1.658	1.15, 17.40
	Control	429	2	3.765	1.181	2.93, 4.60
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	-0.070	0.042	-0.10, -0.04
	Final	429	388	4.039	1.502	1.25, 16.10
	Baseline – Final Visit	429	385	-0.283	1.284	-6.26, 5.73

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	390	385	4.325	1.684	1.15, 17.40
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	361	4.092	1.371	0.73, 10.35
	Baseline – Final Visit	390	357	-0.221	1.341	-6.10, 5.21
	Baseline	268	266	4.272	1.522	1.16, 11.60
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	252	4.050	1.314	1.21, 10.40
	Baseline – Final Visit	268	251	-0.223	1.375	-6.40, 6.80
	Baseline	51	51	4.473	1.551	2.10, 9.80
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	4.112	1.547	0.90, 7.90
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.400	1.145	-3.80, 3.10
	Baseline	7	7	4.757	2.027	3.40, 9.20
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	5.443	1.239	4.00, 7.50
	Baseline – Final Visit	7	7	0.686	1.244	-1.70, 2.00
Platelets (10^9/L)						
	Baseline	456	450	248.5	68.0	59, 643
	Control	456	74	264.3	79.9	157, 671
1st injection	Baseline – Control Visit	456	74	0.2	32.6	-70, 169
	Final	456	428	245.0	63.6	106, 550
	Baseline – Final Visit	456	424	-2.8	43.2	-229, 251
	Baseline	429	424	247.4	65.8	59, 492
	Control	429	2	250.5	30.4	229, 272
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	2	7.5	30.4	-14, 29
	Final	429	396	244.7	62.8	124, 518
	Baseline – Final Visit	429	394	-2.6	45.3	-202, 244
	Baseline	390	387	246.8	66.3	59, 492
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	366	246.8	68.8	111, 698
	Baseline – Final Visit	390	364	-1.3	47.8	-208, 390
	Baseline	268	266	247.7	66.2	59, 475
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	259	248.8	65.6	128, 551
	Baseline – Final Visit	268	257	1.1	44.8	-174, 239
	Baseline	51	51	259.5	68.4	59, 454
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	48	264.5	63.1	183, 462
	Baseline – Final Visit	51	48	0.7	42.6	-100, 168
	Baseline	7	7	270.4	70.6	193, 376
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	264.0	56.1	177, 347
	Baseline – Final Visit	7	7	-6.4	25.0	-36, 34

表 2.7.4.7-7　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Reticulocytes/Erythrocytes (fraction of 1)						
	Baseline	456	108	0.0146	0.0061	0.005, 0.031
	Control	456	53	0.0136	0.0052	0.006, 0.025
1st injection	Baseline – Control Visit	456	45	-0.0007	0.0049	-0.013, 0.009
	Final	456	104	0.0132	0.0052	0.005, 0.029
	Baseline – Final Visit	456	83	-0.0020	0.0060	-0.017, 0.015
	Baseline	429	100	0.0148	0.0062	0.005, 0.031
	Control	429	-	-	-	-
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	-	-	-	-
	Final	429	103	0.0128	0.0057	0.004, 0.036
	Baseline – Final Visit	429	83	-0.0020	0.0053	-0.014, 0.013
	Baseline	390	90	0.0147	0.0062	0.006, 0.031
	Control	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	101	0.0110	0.0049	0.000, 0.031
	Baseline – Final Visit	390	79	-0.0032	0.0051	-0.018, 0.008
	Baseline	268	75	0.0147	0.0060	0.006, 0.031
	Control	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	84	0.0108	0.0049	0.004, 0.032
	Baseline – Final Visit	268	65	-0.0039	0.0052	-0.018, 0.005
	Baseline	51	41	0.0134	0.0054	0.006, 0.027
	Control	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	41	0.0100	0.0042	0.003, 0.020
	Baseline – Final Visit	51	33	-0.0035	0.0043	-0.011, 0.006
	Baseline	7	7	0.0109	0.0034	0.007, 0.018
	Control	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	4	0.0113	0.0019	0.010, 0.014
	Baseline – Final Visit	7	4	-0.0010	0.0050	-0.008, 0.003

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
L: liter; Max: maximum; Min: minimum; mmol/L: millimoles per liter; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.1.1.4, Table 6.2.1.1.1.5, Table 6.2.1.1.1.6, Table 6.2.1.1.1.7, Table 6.2.1.1.1.8, Table 6.2.1.1.1.10, Table 6.2.1.1.3.1, Table 6.2.1.1.3.3, Table 6.2.1.1.3.5, Table 6.2.1.1.3.7, Table 6.2.1.1.3.9］

表 2.7.4.7-8　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Basophils (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	152	0.030	0.035	0.01, 0.42
	Final	155	152	0.030	0.036	0.00, 0.42
	Baseline – Final Visit	155	149	-0.001	0.012	-0.04, 0.04
2nd injection	Baseline	152	149	0.030	0.035	0.01, 0.42
	Final	152	140	0.033	0.043	0.00, 0.50
	Baseline – Final Visit	152	137	0.002	0.015	-0.03, 0.08
3rd injection	Baseline	140	138	0.031	0.037	0.01, 0.42
	Final	140	134	0.031	0.040	0.00, 0.45
	Baseline – Final Visit	140	132	0.000	0.012	-0.05, 0.04
Eosinophils (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	152	0.1616	0.1586	0.000, 1.300
	Final	155	152	0.1722	0.1922	0.000, 1.830
	Baseline – Final Visit	155	149	0.0110	0.1118	-0.560, 0.790
2nd injection	Baseline	152	149	0.1550	0.1296	0.000, 0.920
	Final	152	140	0.1636	0.1467	0.000, 1.030
	Baseline – Final Visit	152	137	0.0055	0.1187	-0.630, 0.780
3rd injection	Baseline	140	138	0.1600	0.1324	0.000, 0.920
	Final	140	134	0.1646	0.1404	0.000, 1.070
	Baseline – Final Visit	140	132	0.0031	0.1084	-0.580, 0.540
Erythrocytes (10^{12}/L)						
1st injection	Baseline	155	154	4.7904	0.4503	3.800, 6.730
	Final	155	154	4.7975	0.4435	3.580, 6.280
	Baseline – Final Visit	155	153	0.0048	0.2013	-0.680, 0.560
2nd injection	Baseline	152	151	4.7881	0.4518	3.800, 6.730
	Final	152	143	4.7905	0.4484	3.780, 5.760
	Baseline – Final Visit	152	142	0.0020	0.2188	-1.230, 0.500
3rd injection	Baseline	140	139	4.7986	0.4544	3.800, 6.730
	Final	140	134	4.7673	0.4408	3.370, 5.910
	Baseline – Final Visit	140	133	-0.0305	0.2589	-1.070, 0.750
Hematocrit (fraction of 1)						
1st injection	Baseline	155	154	0.4442	0.0442	0.313, 0.560
	Final	155	154	0.4429	0.0457	0.280, 0.582
	Baseline – Final Visit	155	153	-0.0009	0.0319	-0.110, 0.099
2nd injection	Baseline	152	151	0.4443	0.0433	0.313, 0.560
	Final	152	143	0.4457	0.0469	0.269, 0.575
	Baseline – Final Visit	152	142	0.0015	0.0348	-0.080, 0.100
3rd injection	Baseline	140	139	0.4442	0.0436	0.313, 0.560
	Final	140	134	0.4506	0.0439	0.288, 0.560
	Baseline – Final Visit	140	133	0.0069	0.0306	-0.076, 0.089
Hemoglobin (mmol/L)						
1st injection	Baseline	155	154	8.902	0.864	5.78, 10.31
	Final	155	154	8.899	0.889	5.15, 10.62
	Baseline – Final Visit	155	153	-0.009	0.396	-1.18, 1.12
2nd injection	Baseline	152	151	8.914	0.849	5.78, 10.31
	Final	152	143	8.917	0.948	4.78, 10.68
	Baseline – Final Visit	152	142	-0.009	0.424	-1.62, 1.43
3rd injection	Baseline	140	139	8.928	0.859	5.78, 10.31
	Final	140	134	8.871	0.891	4.84, 10.62
	Baseline – Final Visit	140	133	-0.077	0.462	-1.49, 1.12

表 2.7.4.7-8　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Leucocytes (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	153	6.644	1.869	2.80, 13.80
	Final	155	152	6.490	1.590	3.20, 11.60
	Baseline – Final Visit	155	150	-0.131	1.382	-5.90, 6.10
2nd injection	Baseline	152	150	6.617	1.868	2.80, 13.80
	Final	152	141	6.423	1.647	3.20, 13.20
	Baseline – Final Visit	152	139	-0.253	1.589	-5.60, 3.70
3rd injection	Baseline	140	138	6.634	1.812	2.80, 13.80
	Final	140	134	6.312	1.627	3.30, 12.00
	Baseline – Final Visit	140	132	-0.272	1.438	-6.50, 3.60
Lymphocytes (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	152	1.7237	0.5324	0.670, 3.700
	Final	155	152	1.7209	0.4870	0.670, 3.560
	Baseline – Final Visit	155	149	-0.0063	0.3845	-1.390, 0.970
2nd injection	Baseline	152	149	1.7215	0.5374	0.670, 3.700
	Final	152	140	1.7084	0.4560	0.600, 3.140
	Baseline – Final Visit	152	137	-0.0093	0.3735	-1.280, 0.870
3rd injection	Baseline	140	138	1.7286	0.5411	0.670, 3.700
	Final	140	134	1.6852	0.4990	0.620, 3.730
	Baseline – Final Visit	140	132	-0.0276	0.3775	-1.470, 1.250
Monocytes (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	152	0.4882	0.1753	0.060, 1.180
	Final	155	152	0.4932	0.1658	0.060, 1.070
	Baseline – Final Visit	155	149	0.0009	0.1534	-0.810, 0.580
2nd injection	Baseline	152	149	0.4911	0.1729	0.060, 1.180
	Final	152	140	0.4941	0.1682	0.170, 0.970
	Baseline – Final Visit	152	137	-0.0031	0.1767	-0.890, 0.420
3rd injection	Baseline	140	138	0.4882	0.1643	0.060, 0.920
	Final	140	134	0.4706	0.1549	0.150, 1.040
	Baseline – Final Visit	140	132	-0.0196	0.1338	-0.410, 0.560
Neutrophils (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	152	4.191	1.535	1.09, 10.30
	Final	155	152	4.066	1.323	1.10, 9.56
	Baseline – Final Visit	155	149	-0.114	1.130	-5.15, 5.48
2nd injection	Baseline	152	149	4.169	1.539	1.09, 10.30
	Final	152	140	4.049	1.410	1.14, 11.26
	Baseline – Final Visit	152	137	-0.181	1.283	-4.33, 2.94
3rd injection	Baseline	140	138	4.215	1.548	1.09, 10.30
	Final	140	134	3.953	1.396	0.99, 10.22
	Baseline – Final Visit	140	132	-0.224	1.271	-6.15, 2.46

表 2.7.4.7-8　血液学的検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Platelets (10^9/L)						
1st injection	Baseline	155	152	230.2	59.7	76, 469
	Final	155	152	229.8	58.4	37, 438
	Baseline – Final Visit	155	150	-1.8	40.5	-249, 188
2nd injection	Baseline	152	149	231.0	59.8	76, 469
	Final	152	141	231.8	61.8	87, 460
	Baseline – Final Visit	152	139	0.9	39.0	-120, 205
3rd injection	Baseline	140	137	232.9	60.5	76, 469
	Final	140	133	226.0	58.1	86, 441
	Baseline – Final Visit	140	131	-6.3	35.3	-121, 105

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
L: liter; Max: maximum; Min: minimum; mmol/L: millimoles per liter; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.1.1.4, Table 6.3.1.1.1.5, Table 6.3.1.1.1.6, Table 6.3.1.1.1.7, Table 6.3.1.1.1.8, Table 6.3.1.1.3.1, Table 6.3.1.1.3.3, Table 6.3.1.1.3.5, Table 6.3.1.1.3.7, Table 6.3.1.1.3.9］

表 2.7.4.7-9　血液生化学検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の NT 201 群］（安全性解析対象集団）

Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Albumin (g/L)					
Baseline	475	265	45.7	3.1	28, 54
Control Visit	475	72	46.8	2.6	40, 54
Baseline – Control Visit	475	72	-0.3	2.3	-5, 5
Final Visit	475	246	45.3	3.5	23, 54
Baseline – Final Visit	475	246	-0.4	3.0	-23, 7
Alkaline phosphatase (µkat/L)					
Baseline	475	473	1.26765	0.43793	0.5000, 3.7833
Control Visit	475	274	1.26362	0.44849	0.5167, 3.6167
Baseline – Control Visit	475	274	-0.00724	0.15012	-0.6000, 0.7667
Final Visit	475	445	1.26116	0.43534	0.4833, 3.7667
Baseline – Final Visit	475	443	-0.00700	0.19757	-0.9334, 0.8167
Bilirubin (µmol/L)					
Baseline	475	470	6.928	4.516	1.70, 47.90
Control Visit	475	72	6.934	4.057	2.05, 30.10
Baseline – Control Visit	475	72	-0.017	3.212	-16.08, 10.26
Final Visit	475	446	7.052	4.357	1.70, 35.60
Baseline – Final Visit	475	441	0.153	3.213	-18.80, 22.30
Blood urea nitrogen (mmol/L)					
Baseline	475	208	5.3438	2.0275	1.780, 15.350
Control Visit	475	-	-	-	-
Baseline – Control Visit	475	-	-	-	-
Final Visit	475	200	5.1796	1.7791	2.140, 16.060
Baseline – Final Visit	475	198	-0.1798	1.2623	-4.640, 3.930
Calcium (mmol/L)					
Baseline	475	73	2.3260	0.1184	2.080, 2.640
Control Visit	475	72	2.3108	0.1076	2.120, 2.730
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0132	0.0786	-0.220, 0.170
Final Visit	475	71	2.2932	0.0853	2.090, 2.540
Baseline – Final Visit	475	71	-0.0352	0.0826	-0.270, 0.120
Cholesterol HDL (mmol/L)					
Baseline	475	73	1.4410	0.4671	0.720, 2.950
Control Visit	475	72	1.4038	0.4292	0.590, 2.700
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0213	0.1551	-0.440, 0.440
Final Visit	475	71	1.3976	0.4302	0.710, 2.680
Baseline – Final Visit	475	71	-0.0486	0.2481	-1.480, 0.390
Cholesterol LDL (mmol/L)					
Baseline	475	73	3.2307	0.8714	0.230, 5.300
Control Visit	475	72	3.2028	0.7558	1.760, 5.090
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0696	0.6039	-2.040, 2.170
Final Visit	475	71	3.1930	0.8670	0.280, 5.070
Baseline – Final Visit	475	71	-0.0475	0.5906	-2.170, 1.780
Cholesterol total (mmol/L)					
Baseline	475	281	4.8818	1.2413	2.410, 13.700
Control Visit	475	72	5.0564	0.9183	3.210, 7.270
Baseline – Control Visit	475	72	-0.0931	0.6948	-2.380, 2.120
Final Visit	475	271	4.8346	1.0669	2.820, 7.770
Baseline – Final Visit	475	269	-0.0408	0.8248	-6.060, 2.270
Creatinine (µmol/L)					
Baseline	475	473	76.3	20.8	33, 171
Control Visit	475	72	80.9	18.7	46, 143
Baseline – Control Visit	475	72	-0.9	9.0	-16, 37
Final Visit	475	446	75.7	19.3	34, 178
Baseline – Final Visit	475	444	-0.7	11.3	-53, 37

表 2.7.4.7-9　血液生化学検査値の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の NT 201 群］（安全性解析対象集団）（続き）

Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Gamma-glutamyltransferase (µkat/L)					
Baseline	475	473	0.74954	1.02265	0.0833, 13.8500
Control Visit	475	72	0.78102	1.44284	0.1333, 12.0667
Baseline – Control Visit	475	72	0.03565	0.36101	-0.8667, 2.3167
Final Visit	475	446	0.71495	0.89351	0.1000, 8.7667
Baseline – Final Visit	475	444	-0.02917	0.42770	-5.2500, 2.6000
Glucose (mmol/L)					
Baseline	475	472	5.86	2.40	1.8, 26.3
Control Visit	475	273	6.08	2.50	2.9, 31.6
Baseline – Control Visit	475	272	0.10	1.66	-7.7, 6.2
Final Visit	475	443	6.02	2.70	2.9, 32.2
Baseline – Final Visit	475	440	0.22	1.83	-9.6, 11.5
Potassium (mmol/L)					
Baseline	475	473	4.337	0.401	3.10, 6.60
Control Visit	475	72	4.292	0.320	3.20, 4.80
Baseline – Control Visit	475	72	-0.104	0.295	-0.80, 0.70
Final Visit	475	443	4.318	0.390	2.90, 5.50
Baseline – Final Visit	475	441	-0.016	0.378	-2.40, 1.30
Aspartate aminotransferase (µkat/L)					
Baseline	475	473	0.39619	0.26575	0.1833, 4.7000
Control Visit	475	72	0.34699	0.09851	0.2000, 0.7167
Baseline – Control Visit	475	72	0.00278	0.05408	-0.1333, 0.1500
Final Visit	475	443	0.39277	0.29151	0.0817, 5.2667
Baseline – Final Visit	475	441	-0.00314	0.12102	-0.9167, 0.6000
Alanine aminotransferase (µkat/L)					
Baseline	475	473	0.43503	0.32874	0.0667, 4.2000
Control Visit	475	72	0.39745	0.19551	0.1333, 0.9500
Baseline – Control Visit	475	72	0.01481	0.09339	-0.2334, 0.2667
Final Visit	475	443	0.43085	0.35737	0.0667, 5.1333
Baseline – Final Visit	475	441	-0.00288	0.21004	-1.2666, 1.8167
Urea (mmol/L)					
Baseline	475	265	5.823	1.804	2.00, 13.70
Control Visit	475	72	5.565	1.679	2.50, 12.30
Baseline – Control Visit	475	72	-0.225	1.191	-2.50, 4.00
Final Visit	475	246	5.878	1.907	1.80, 16.70
Baseline – Final Visit	475	246	0.049	1.312	-4.20, 4.10
Sodium (mmol/L)					
Baseline	475	473	142.7	3.0	129, 152
Control Visit	475	72	142.8	3.1	131, 150
Baseline – Control Visit	475	72	-0.7	3.0	-10, 6
Final Visit	475	445	142.3	3.2	119, 152
Baseline – Final Visit	475	443	-0.4	3.3	-21, 13

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
g/L: grams per liter; Max: maximum; Min: minimum; mmol/L: millimoles per liter; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; µmol/L: micromoles per liter; SD: standard deviation; µkat/L: microkatal, units of catalytic activity per liter.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.1.2.1, Table 7.2.1.1.2.2, Table 7.2.1.1.2.3, Table 7.2.1.1.2.6, Table 7.2.1.1.2.7, Table 7.2.1.1.2.8, Table 7.2.1.1.2.9, Table 7.2.1.1.2.11, Table 7.2.1.1.2.13, Table 7.2.1.1.2.14, Table 7.2.1.1.2.15, Table 7.2.1.1.2.16, Table 7.2.1.1.2.18, Table 7.2.1.1.2.20, Table 7.2.1.1.2.22, Table 7.2.1.1.2.26］

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Albumin (g/L)						
	Baseline	456	147	47.2	2.6	41, 53
	Control Visit	456	72	46.8	2.6	40, 54
1st injection	Baseline – Control Visit	456	72	-0.3	2.3	-5, 5
	Final	456	142	46.8	2.9	37, 56
	Baseline – Final Visit	456	142	-0.4	2.5	-8, 7
	Baseline	429	136	47.2	2.6	41, 53
	Control Visit	429	-	-	-	-
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	-	-	-	-
	Final	429	132	46.6	3.3	35, 55
	Baseline – Final Visit	429	132	-0.6	2.8	-11, 6
	Baseline	390	121	47.2	2.7	41, 53
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	117	45.9	2.9	38, 53
	Baseline – Final Visit	390	117	-1.3	2.8	-9, 5
	Baseline	268	100	47.0	2.7	41, 53
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	98	45.8	2.9	35, 53
	Baseline – Final Visit	268	98	-1.2	2.4	-8, 4
	Baseline	51	51	46.7	2.7	41, 52
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	45.7	2.9	38, 51
	Baseline – Final Visit	51	49	-1.1	2.5	-10, 5
	Baseline	7	7	47.1	3.4	41, 51
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	44.7	3.2	38, 48
	Baseline – Final Visit	7	7	-2.4	1.4	-4, 0
Alkaline phosphatase (μkat/L)						
	Baseline	456	453	1.27973	0.45398	0.4833, 3.7833
	Control Visit	456	372	1.27424	0.45505	0.4000, 3.6167
1st injection	Baseline – Control Visit	456	371	-0.01042	0.18032	-0.7500, 0.8834
	Final	456	439	1.27586	0.46821	0.4167, 3.7667
	Baseline – Final Visit	456	436	-0.00263	0.24452	-1.3000, 2.4334
	Baseline	429	426	1.28263	0.45323	0.4833, 3.7833
	Control Visit	429	280	1.31720	0.57105	0.4833, 6.5000
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	277	0.02612	0.41394	-1.3666, 4.8667
	Final	429	411	1.26760	0.45932	0.4667, 4.7667
	Baseline – Final Visit	429	408	-0.00486	0.28305	-1.2000, 3.1334
	Baseline	390	388	1.28209	0.46263	0.4833, 3.7833
	Control Visit	390	254	1.26896	0.54909	0.1167, 6.6833
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	253	-0.01660	0.40150	-1.4166, 5.050
	Final	390	372	1.23486	0.44629	0.4667, 4.0333
	Baseline – Final Visit	390	370	-0.03716	0.26719	-1.4167, 2.4000
	Baseline	268	267	1.25181	0.45200	0.4833, 3.7833
	Control Visit	268	164	1.22927	0.43639	0.4167, 3.0333
4th injection	Baseline – Control Visit	268	163	-0.03221	0.27649	-1.3500, 1.3333
	Final	268	262	1.20452	0.42217	0.1333, 3.1167
	Baseline – Final Visit	268	261	-0.03582	0.23352	-1.3833, 0.7834

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	51	51	1.18333	0.44189	0.4833, 2.7500
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	1.20782	0.43444	0.5833, 2.7833
	Baseline – Final Visit	51	49	0.01327	0.18114	-0.4833, 0.6500
	Baseline	7	7	1.54524	0.65749	0.8500, 2.7500
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	1.53807	0.57605	0.9333, 2.5833
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.00717	0.11422	-0.1667, 0.1500
Bilirubin (μmol/L)						
	Baseline	456	453	6.520	3.941	1.70, 32.50
	Control Visit	456	73	6.980	4.047	2.05, 30.10
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	-0.133	3.341	-16.08, 10.26
	Final	456	439	6.846	4.066	1.70, 29.75
	Baseline – Final Visit	456	436	0.359	3.125	-18.80, 22.30
	Baseline	429	426	6.503	3.982	1.70, 32.50
	Control Visit	429	1	3.400	-	3.40, 3.40
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	1.700	-	1.70, 1.70
	Final	429	410	6.839	4.103	1.70, 32.50
	Baseline – Final Visit	429	407	0.360	3.244	-17.10, 13.70
	Baseline	390	388	6.468	3.713	1.70, 32.50
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	372	6.825	3.960	1.70, 28.73
	Baseline – Final Visit	390	370	0.390	3.111	-17.10, 10.30
	Baseline	268	267	6.475	3.570	1.70, 22.20
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	261	7.288	3.887	1.70, 25.70
	Baseline – Final Visit	268	260	0.775	3.098	-15.40, 13.22
	Baseline	51	51	6.706	3.051	2.05, 19.84
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	8.556	3.406	4.10, 19.60
	Baseline – Final Visit	51	49	1.856	2.468	-4.30, 6.52
	Baseline	7	7	5.567	2.306	2.39, 9.75
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	6.400	1.512	4.10, 8.70
	Baseline – Final Visit	7	7	0.833	1.790	-2.75, 2.72
Blood urea nitrogen (mmol/L)						
	Baseline	456	306	5.4474	1.9182	1.780, 15.350
	Control Visit	456	1	3.2100	-	3.210, 3.210
1st injection	Baseline – Control Visit	456	1	0.0000	-	0.000, 0.000
	Final	456	297	5.2740	1.7639	2.140, 16.060
	Baseline – Final Visit	456	294	-0.1829	1.3088	-4.640, 3.930
	Baseline	429	290	5.4907	1.9333	1.780, 15.350
	Control Visit	429	1	2.8600	-	2.860, 2.860
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	-2.4900	-	-2.490, -2.490
	Final	429	279	5.3519	1.9247	1.430, 15.710
	Baseline – Final Visit	429	276	-0.1508	1.3997	-4.290, 5.360

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	390	267	5.4904	1.9175	1.780, 15.350
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	255	5.2999	1.7305	1.780, 14.280
	Baseline – Final Visit	390	253	-0.1914	1.3582	-4.640, 3.930
	Baseline	268	167	5.4352	1.9983	1.780, 15.350
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	164	5.1455	1.6805	2.140, 12.140
	Baseline – Final Visit	268	163	-0.2798	1.5041	-6.070, 3.930
Calcium (mmol/L)						
	Baseline	456	147	2.3254	0.1111	2.080, 2.700
	Control Visit	456	72	2.3108	0.1076	2.120, 2.730
1st injection	Baseline – Control Visit	456	72	-0.0132	0.0786	-0.220, 0.170
	Final	456	142	2.3025	0.0929	2.090, 2.550
	Baseline – Final Visit	456	142	-0.0252	0.0895	-0.270, 0.280
	Baseline	429	136	2.3264	0.1126	2.080, 2.700
	Control Visit	429	-	-	-	-
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	-	-	-	-
	Final	429	132	2.3147	0.1276	1.850, 2.730
	Baseline – Final Visit	429	132	-0.0123	0.1088	-0.430, 0.310
	Baseline	390	121	2.3256	0.1152	2.080, 2.700
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	117	2.3369	0.1288	1.860, 2.880
	Baseline – Final Visit	390	117	0.0108	0.1142	-0.380, 0.290
	Baseline	268	100	2.3212	0.1132	2.080, 2.700
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	98	2.3530	0.1249	1.980, 2.800
	Baseline – Final Visit	268	98	0.0282	0.1225	-0.340, 0.420
	Baseline	51	51	2.3141	0.1162	2.080, 2.540
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	2.3771	0.1151	1.910, 2.580
	Baseline – Final Visit	51	49	0.0580	0.1119	-0.300, 0.330
	Baseline	7	7	2.3643	0.0993	2.210, 2.480
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	2.3971	0.1036	2.250, 2.560
	Baseline – Final Visit	7	7	0.0329	0.1380	-0.230, 0.160
Cholesterol HDL (mmol/L)						
	Baseline	456	147	1.3929	0.4104	0.620, 2.950
	Control Visit	456	72	1.4038	0.4292	0.590, 2.700
1st injection	Baseline – Control Visit	456	72	-0.0213	0.1551	-0.440, 0.440
	Final	456	142	1.3777	0.4064	0.710, 2.810
	Baseline – Final Visit	456	142	-0.0180	0.2158	-1.480, 0.530
	Baseline	429	136	1.3834	0.4081	0.620, 2.950
	Control Visit	429	-	-	-	-
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	-	-	-	-
	Final	429	132	1.3768	0.4050	0.760, 2.670
	Baseline – Final Visit	429	132	-0.0192	0.1949	-0.630, 0.590

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	390	121	1.4042	0.4164	0.780, 2.950
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	117	1.3674	0.4248	0.770, 2.940
	Baseline – Final Visit	390	117	-0.0383	0.1878	-0.640, 0.610
	Baseline	268	100	1.4081	0.4222	0.780, 2.950
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	98	1.3374	0.4084	0.720, 2.540
	Baseline – Final Visit	268	98	-0.0672	0.2135	-0.650, 0.520
	Baseline	51	51	1.5243	0.4995	0.880, 2.950
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	1.4239	0.5297	0.160, 3.200
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.0849	0.2499	-1.040, 0.300
	Baseline	7	7	1.3300	0.2770	0.960, 1.670
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	1.3029	0.2921	0.890, 1.720
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.0271	0.1218	-0.260, 0.100
Cholesterol LDL (mmol/L)						
	Baseline	456	147	3.2924	0.9417	0.230, 5.870
	Control Visit	456	72	3.2028	0.7558	1.760, 5.090
1st injection	Baseline – Control Visit	456	72	-0.069	0.6039	-2.040, 2.170
	Final	456	142	3.3148	0.8812	0.280, 6.260
	Baseline – Final Visit	456	142	0.0085	0.7677	-2.170, 2.690
	Baseline	429	136	3.2552	0.8894	0.230, 5.840
	Control Visit	429	-	-	-	-
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	-	-	-	-
	Final	429	132	3.2839	0.9404	0.230, 6.000
	Baseline – Final Visit	429	132	0.0360	0.7724	-2.480, 2.510
	Baseline	390	121	3.2692	0.8834	0.230, 5.840
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	116	3.1700	0.7885	1.460, 5.040
	Baseline – Final Visit	390	116	-0.0900	0.8431	-3.000, 2.300
	Baseline	268	100	3.2727	0.8505	1.860, 5.840
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	98	3.0252	0.7821	1.280, 5.090
	Baseline – Final Visit	268	98	-0.2534	0.8565	-3.000, 2.890
	Baseline	51	51	3.0910	0.6320	2.150, 5.040
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	2.7233	0.7316	1.270, 4.540
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.3773	0.7965	-2.380, 1.680
	Baseline	7	7	2.8957	0.3429	2.510, 3.470
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	2.8400	1.1152	1.760, 4.940
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.0557	1.0314	-1.030, 2.020

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Cholesterol total (mmol/L)						
	Baseline	456	453	4.9124	1.2340	2.410, 13.700
	Control Visit	456	73	5.0347	0.9306	3.210, 7.270
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	-0.1110	0.7067	-2.380, 2.120
	Final	456	439	4.9018	1.1243	2.400, 8.990
	Baseline – Final Visit	456	436	-0.0079	0.9232	-6.060, 3.910
	Baseline	429	426	4.9078	1.2209	2.410, 13.700
	Control Visit	429	1	6.2700	-	6.270, 6.270
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	-0.1300	-	-0.130, -0.130
	Final	429	411	4.8108	1.0854	2.360, 8.300
	Baseline – Final Visit	429	408	-0.0832	0.9220	-5.700, 2.820
	Baseline	390	388	4.9176	1.2177	2.410, 13.700
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	372	4.8164	1.1074	2.610, 9.560
	Baseline – Final Visit	390	370	-0.0930	1.0362	-5.000, 3.760
	Baseline	268	267	4.9041	1.2296	2.410, 13.700
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	262	4.8470	1.0970	2.410, 9.740
	Baseline – Final Visit	268	261	-0.0528	1.0885	-7.510, 4.430
	Baseline	51	51	4.9427	0.8179	3.620, 6.780
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	4.8390	0.9641	3.050, 7.430
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.1055	0.9127	-1.940, 2.590
	Baseline	7	7	4.8200	0.8690	4.030, 6.540
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	5.3029	1.3973	3.630, 7.410
	Baseline – Final Visit	7	7	0.4829	1.2381	-0.530, 3.120
Creatinine (μmol/L)						
	Baseline	456	453	79.9	21.1	34, 177
	Control Visit	456	73	81.1	18.6	46, 143
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	-1.2	9.1	-17, 37
	Final	456	439	79.1	19.3	43, 157
	Baseline – Final Visit	456	436	-0.9	11.8	-53, 37
	Baseline	429	426	80.2	21.2	34, 177
	Control Visit	429	1	53.0	-	53, 53
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	3.0	-	3, 3
	Final	429	411	79.4	20.4	41, 170
	Baseline – Final Visit	429	408	-0.3	12.3	-44, 48
	Baseline	390	388	79.8	21.7	34, 177
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	372	78.8	21.7	33, 181
	Baseline – Final Visit	390	370	-0.9	13.3	-54, 39
	Baseline	268	267	80.1	21.5	34, 171
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	262	79.3	22.2	37, 189
	Baseline – Final Visit	268	261	-0.6	12.9	-36, 59

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	51	51	82.1	17.0	55, 129
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	79.9	22.6	49, 187
	Baseline – Final Visit	51	49	-2.0	13.6	-28, 58
	Baseline	7	7	87.7	24.1	64, 123
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	79.4	19.8	61, 106
	Baseline – Final Visit	7	7	-8.3	9.6	-24, 1
Gamma-glutamyltransferase (μkat/L)						
	Baseline	456	453	0.69327	0.77205	0.1167, 9.7500
	Control Visit	456	73	0.80183	1.44377	0.1333, 12.0667
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	0.03607	0.35851	-0.8667, 2.3167
	Final	456	439	0.67339	0.74053	0.1167, 8.7667
	Baseline – Final Visit	456	436	-0.01445	0.33226	-2.9666, 1.8667
	Baseline	429	426	0.69605	0.78257	0.1167, 9.7500
	Control Visit	429	1	0.58330	-	0.5833, 0.5833
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	-0.13340	-	-0.1334, -0.1334
	Final	429	411	0.69087	0.87799	0.1000, 9.1833
	Baseline – Final Visit	429	408	0.01062	0.59875	-4.3833, 5.6167
	Baseline	390	388	0.68376	0.77662	0.1167, 9.7500
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	372	0.66429	0.83283	0.1000, 9.9667
	Baseline – Final Visit	390	370	-0.01901	0.43563	-2.2666, 3.2500
	Baseline	268	267	0.68146	0.86219	0.1167, 9.7500
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	262	0.64338	0.77865	0.1167, 7.1167
	Baseline – Final Visit	268	261	-0.02184	0.51016	-2.8500, 4.1000
	Baseline	51	51	0.74837	1.36474	0.1333, 9.7500
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	0.75373	1.10725	0.1333, 5.7333
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.01498	0.83557	-4.0167, 3.7000
	Baseline	7	7	0.91191	0.60804	0.3167, 1.8667
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.67619	0.40947	0.2000, 1.3500
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.23573	0.29243	-0.8834, -0.0833
Glucose (mmol/L)						
	Baseline	456	452	5.92	2.24	3.1, 26.3
	Control Visit	456	370	5.99	2.35	2.9, 31.6
1st injection	Baseline – Control Visit	456	368	0.06	1.72	-7.7, 9.6
	Final	456	438	6.10	2.63	2.9, 32.2
	Baseline – Final Visit	456	434	0.19	1.79	-8.4, 10.6
	Baseline	429	425	5.92	2.24	3.1, 26.3
	Control Visit	429	278	6.13	2.70	2.7, 26.7
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	275	0.14	1.70	-6.9, 13.3
	Final	429	410	5.97	2.19	2.8, 23.1
	Baseline – Final Visit	429	406	0.08	1.63	-7.5, 10.7

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	390	388	5.83	2.11	3.1, 26.3
	Control Visit	390	252	6.18	2.52	3.2, 26.2
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	251	0.24	2.17	-13.2, 11.2
	Final	390	371	5.94	2.14	2.7, 25.2
	Baseline – Final Visit	390	369	0.08	1.93	-14.7, 9.9
	Baseline	268	267	5.88	2.34	3.1, 26.3
	Control Visit	268	164	6.21	2.73	3.9, 23.8
4th injection	Baseline – Control Visit	268	163	0.14	2.23	-12.5, 13.6
	Final	268	260	6.12	2.59	3.0, 28.4
	Baseline – Final Visit	268	259	0.27	1.94	-14.6, 8.9
	Baseline	51	51	5.41	1.14	3.6, 11.4
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	48	5.64	1.64	0.8, 10.9
	Baseline – Final Visit	51	48	0.21	1.63	-5.4, 5.0
	Baseline	7	7	5.74	1.11	4.0, 7.1
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	9.19	7.07	5.3, 25.1
	Baseline – Final Visit	7	7	3.44	6.96	-1.5, 18.9
Potassium (mmol/L)						
	Baseline	456	453	4.312	0.406	2.90, 6.10
	Control Visit	456	73	4.299	0.323	3.20, 4.80
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	-0.101	0.294	-0.80, 0.70
	Final	456	438	4.292	0.445	2.90, 8.40
	Baseline – Final Visit	456	435	-0.020	0.434	-1.60, 4.20
	Baseline	429	426	4.312	0.409	2.90, 6.10
	Control Visit	429	1	4.600	-	4.60, 4.60
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	0.200	-	0.20, 0.20
	Final	429	411	4.273	0.661	3.10, 15.00
	Baseline – Final Visit	429	408	-0.035	0.634	-1.40, 10.40
	Baseline	390	388	4.306	0.413	2.90, 6.10
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	372	4.235	0.380	3.10, 5.70
	Baseline – Final Visit	390	370	-0.067	0.371	-1.60, 1.70
	Baseline	268	267	4.302	0.413	2.90, 6.10
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	261	4.218	0.399	2.90, 5.40
	Baseline – Final Visit	268	260	-0.088	0.403	-1.50, 1.20
	Baseline	51	51	4.324	0.369	3.30, 5.00
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	4.208	0.348	3.30, 5.00
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.106	0.297	-0.80, 0.50
	Baseline	7	7	4.371	0.407	3.70, 4.80
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	4.286	0.555	3.70, 5.10
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.086	0.534	-0.90, 0.50

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Aspartate aminotransferase (μkat/L)						
	Baseline	456	453	0.38418	0.13588	0.1667, 1.2500
	Control Visit	456	73	0.35343	0.11222	0.2000, 0.8167
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	0.00411	0.05490	-0.1333, 0.1500
	Final	456	439	0.39203	0.15711	0.1167, 2.0833
	Baseline – Final Visit	456	436	0.00841	0.14968	-0.9167, 1.8833
	Baseline	429	426	0.38408	0.13462	0.1667, 1.2500
	Control Visit	429	1	0.31670	-	0.3167, 0.3167
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	0.03340	-	0.0334, 0.0334
	Final	429	411	0.40057	0.14776	0.1500, 1.6500
	Baseline – Final Visit	429	408	0.01389	0.14761	-1.0333, 1.3500
	Baseline	390	388	0.38690	0.13770	0.1667, 1.2500
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	371	0.38693	0.13324	0.1500, 1.3167
	Baseline – Final Visit	390	369	-0.00059	0.13055	-0.9833, 0.8334
	Baseline	268	267	0.39126	0.14856	0.2000, 1.2500
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	262	0.37818	0.15737	0.1667, 1.5833
	Baseline – Final Visit	268	261	-0.01181	0.15482	-1.0000, 1.0000
	Baseline	51	51	0.34248	0.09203	0.2000, 0.6167
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	47	0.38689	0.19318	0.2167, 1.1500
	Baseline – Final Visit	51	47	0.03937	0.16512	-0.1833, 0.6834
	Baseline	7	7	0.40237	0.07098	0.3000, 0.5333
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.33810	0.10440	0.2000, 0.4833
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.06427	0.09350	-0.1833, 0.0667
Alanine aminotransferase (μkat/L)						
	Baseline	456	453	0.42373	0.25848	0.0667, 2.5333
	Control Visit	456	73	0.41073	0.22486	0.1333, 1.3667
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	0.01940	0.10070	-0.2334, 0.3500
	Final	456	439	0.42863	0.29141	0.0667, 3.1500
	Baseline – Final Visit	456	436	0.00409	0.24641	-1.2666, 2.9833
	Baseline	429	426	0.42590	0.26123	0.0667, 2.5333
	Control Visit	429	1	0.26670	-	0.2667, 0.2667
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	0.01670	-	0.0167, 0.0167
	Final	429	411	0.42583	0.25597	0.0667, 2.5000
	Baseline – Final Visit	429	408	-0.00225	0.21863	-1.1833, 1.2000
	Baseline	390	388	0.42904	0.26586	0.0667, 2.5333
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	371	0.41639	0.30864	0.0333, 4.8167
	Baseline – Final Visit	390	369	-0.01495	0.27421	-1.5333, 3.5167
	Baseline	268	267	0.43015	0.28104	0.0667, 2.5333
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	261	0.39847	0.25752	0.0167, 2.4000
	Baseline – Final Visit	268	260	-0.03070	0.25712	-1.5500, 1.5666

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	51	51	0.37222	0.19283	0.1167, 0.9667
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	48	0.42778	0.29473	0.1500, 1.6500
	Baseline – Final Visit	51	48	0.05001	0.27108	-0.6333, 1.1167
	Baseline	7	7	0.59047	0.22767	0.3000, 0.9500
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	0.42381	0.18705	0.2500, 0.7500
	Baseline – Final Visit	7	7	-0.16666	0.23765	-0.6333, 0.1500
Urea (mmol/L)						
	Baseline	456	147	5.535	1.731	2.30, 11.50
	Control Visit	456	72	5.565	1.679	2.50, 12.30
1st injection	Baseline – Control Visit	456	72	-0.225	1.191	-2.50, 4.00
	Final	456	142	5.532	1.550	2.80, 11.20
	Baseline – Final Visit	456	142	-0.037	1.226	-4.20, 2.90
	Baseline	429	136	5.601	1.756	2.30, 11.50
	Control Visit	429	-	-	-	-
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	-	-	-	-
	Final	429	132	5.354	1.556	2.50, 10.50
	Baseline – Final Visit	429	132	-0.204	1.324	-5.00, 2.50
	Baseline	390	121	5.661	1.771	2.30, 11.50
	Control Visit	390	-	-	-	-
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	117	5.630	1.568	2.50, 9.70
	Baseline – Final Visit	390	117	-0.042	1.388	-3.20, 4.00
	Baseline	268	100	5.674	1.666	2.30, 9.80
	Control Visit	268	-	-	-	-
4th injection	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	98	5.709	1.693	2.70, 11.50
	Baseline – Final Visit	268	98	0.039	1.524	-3.90, 5.90
	Baseline	51	51	5.873	1.719	2.70, 9.80
	Control Visit	51	-	-	-	-
5th injection	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	5.745	1.736	2.90, 11.10
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.067	1.308	-3.50, 2.90
	Baseline	7	7	4.857	1.081	3.50, 6.70
	Control Visit	7	-	-	-	-
6th injection	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	5.400	0.887	4.20, 6.80
	Baseline – Final Visit	7	7	0.543	1.207	-1.50, 1.80
Sodium (mmol/L)						
	Baseline	456	453	142.8	2.8	129, 150
	Control Visit	456	73	142.7	3.1	131, 150
1st injection	Baseline – Control Visit	456	73	-0.7	3.0	-10, 6
	Final	456	439	142.2	2.9	119, 153
	Baseline – Final Visit	456	436	-0.6	2.7	-21, 8
	Baseline	429	426	142.8	2.8	129, 150
	Control Visit	429	1	143.0	-	143, 143
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	1	2.0	-	2, 2
	Final	429	411	142.2	3.2	130, 168
	Baseline – Final Visit	429	408	-0.7	3.2	-12, 23

表 2.7.4.7-10　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
3rd injection	Baseline	390	388	142.9	2.6	135, 150
	Control Visit	390	-	-	-	-
	Baseline – Control Visit	390	-	-	-	-
	Final	390	372	142.1	3.2	130, 163
	Baseline – Final Visit	390	370	-0.8	3.4	-13, 23
4th injection	Baseline	268	267	142.9	2.6	135, 150
	Control Visit	268	-	-	-	-
	Baseline – Control Visit	268	-	-	-	-
	Final	268	262	142.2	3.8	124, 160
	Baseline – Final Visit	268	261	-0.8	3.9	-18, 18
5th injection	Baseline	51	51	143.3	2.6	136, 150
	Control Visit	51	-	-	-	-
	Baseline – Control Visit	51	-	-	-	-
	Final	51	49	144.1	3.7	139, 160
	Baseline – Final Visit	51	49	0.9	4.5	-6, 18
6th injection	Baseline	7	7	143.1	1.2	142, 145
	Control Visit	7	-	-	-	-
	Baseline – Control Visit	7	-	-	-	-
	Final	7	7	140.7	3.4	134, 144
	Baseline – Final Visit	7	7	-2.4	3.2	-8, 2

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
g/L: grams per liter; Max: maximum; Min: minimum; mmol/L: milimoles per liter; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; µmol/L: micromoles per liter; SD: standard deviation; µkat/L: microkatal, units of catalytic activity per liter.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.1.2.1, Table 6.2.1.1.2.2, Table 6.2.1.1.2.3, Table 6.2.1.1.2.6, Table 6.2.1.1.2.7, Table 6.2.1.1.2.8, Table 6.2.1.1.2.9, Table 6.2.1.1.2.11, Table 6.2.1.1.2.13, Table 6.2.1.1.2.14, Table 6.2.1.1.2.15, Table 6.2.1.1.2.16, Table 6.2.1.1.2.18, Table 6.2.1.1.2.20, Table 6.2.1.1.2.22, Table 6.2.1.1.2.26］

表 2.7.4.7-11　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Alkaline phosphatase (μkat/L)						
1st injection	Baseline	155	155	1.14161	0.35984	0.4333, 2.5333
	Final	155	153	1.14847	0.41285	0.4833, 3.4833
	Baseline – Final Visit	155	153	0.00425	0.18904	-0.4833, 0.9500
2nd injection	Baseline	152	152	1.14517	0.36165	0.4333, 2.5333
	Final	152	145	1.14931	0.42813	0.5000, 4.4000
	Baseline – Final Visit	152	145	-0.00264	0.23042	-0.7333, 1.8667
3rd injection	Baseline	140	140	1.14750	0.36196	0.4333, 2.5333
	Final	140	135	1.13210	0.34486	0.5333, 2.5833
	Baseline – Final Visit	140	135	-0.01173	0.21051	-0.8166, 0.9500
Bilirubin (μmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	6.573	3.326	1.70, 20.50
	Final	155	153	6.659	3.453	1.70, 25.70
	Baseline – Final Visit	155	153	0.090	2.820	-10.20, 10.20
2nd injection	Baseline	152	152	6.568	3.352	1.70, 20.50
	Final	152	145	6.699	3.551	1.70, 22.20
	Baseline – Final Visit	152	145	0.073	2.916	-10.20, 11.90
3rd injection	Baseline	140	140	6.570	3.270	1.70, 20.50
	Final	140	135	6.550	3.774	1.70, 27.40
	Baseline – Final Visit	140	135	-0.062	3.158	-8.50, 18.80
Blood urea nitrogen (mmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	5.3935	1.6082	2.500, 12.140
	Final	155	153	5.3331	1.6391	1.780, 11.420
	Baseline – Final Visit	155	153	-0.0446	1.0085	-3.220, 2.500
2nd injection	Baseline	152	152	5.3943	1.5985	2.500, 12.140
	Final	152	145	5.3917	1.7078	2.140, 12.140
	Baseline – Final Visit	152	145	0.0077	1.1392	-3.930, 2.860
3rd injection	Baseline	140	140	5.3926	1.6272	2.500, 12.140
	Final	140	135	5.3731	1.6583	2.140, 12.140
	Baseline – Final Visit	140	135	0.0055	1.3068	-3.930, 5.000
Cholesterol total (mmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	4.6701	1.0692	2.770, 9.690
	Final	155	153	4.6073	0.9776	2.540, 8.600
	Baseline – Final Visit	155	153	-0.0699	0.6620	-4.250, 1.630
2nd injection	Baseline	152	152	4.6835	1.0722	2.770, 9.690
	Final	152	145	4.6374	1.1138	2.510, 9.270
	Baseline – Final Visit	152	145	-0.0470	0.6252	-2.360, 2.430
3rd injection	Baseline	140	140	4.7050	1.0966	2.770, 9.690
	Final	140	135	4.5877	1.0400	2.670, 7.490
	Baseline – Final Visit	140	135	-0.1388	0.6884	-4.040, 1.110
Creatinine (μmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	74.4	19.2	37, 162
	Final	155	153	74.6	20.1	33, 169
	Baseline – Final Visit	155	153	0.3	10.1	-28, 32
2nd injection	Baseline	152	152	74.0	19.1	37, 162
	Final	152	145	74.4	20.5	28, 187
	Baseline – Final Visit	152	145	0.1	10.4	-24, 31
3rd injection	Baseline	140	140	74.2	19.7	37, 162
	Final	140	135	74.4	19.5	32, 186
	Baseline – Final Visit	140	135	0.5	10.8	-25, 47

表 2.7.4.7-11　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Gamma-glutamyltransferase (μkat/L)						
1st injection	Baseline	155	155	0.65677	0.53343	0.1500, 3.1500
	Final	155	153	0.66591	0.59449	0.1167, 4.2500
	Baseline – Final Visit	155	153	0.00959	0.32364	-1.3833, 2.7833
2nd injection	Baseline	152	152	0.66195	0.53727	0.1500, 3.1500
	Final	152	145	0.69471	0.55554	0.1333, 3.5167
	Baseline – Final Visit	152	145	0.01655	0.36363	-0.8500, 3.1000
3rd injection	Baseline	140	140	0.67762	0.55055	0.1500, 3.1500
	Final	140	135	0.67975	0.66046	0.1000, 5.4833
	Baseline – Final Visit	140	135	0.00037	0.45060	-1.1000, 4.0166
Glucose (mmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	5.53	1.47	2.8, 12.8
	Final	155	151	5.70	1.93	3.0, 13.7
	Baseline – Final Visit	155	151	0.17	1.45	-5.0, 6.8
2nd injection	Baseline	152	152	5.51	1.46	2.8, 12.8
	Final	152	143	5.80	1.92	2.7, 16.4
	Baseline – Final Visit	152	143	0.35	1.63	-4.5, 11.1
3rd injection	Baseline	140	140	5.50	1.36	2.8, 11.7
	Final	140	132	5.82	2.10	3.2, 16.7
	Baseline – Final Visit	140	132	0.33	1.73	-2.7, 11.4
Potassium (mmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	4.226	0.355	3.30, 5.10
	Final	155	153	4.220	0.356	3.40, 5.20
	Baseline – Final Visit	155	153	-0.004	0.327	-1.10, 0.90
2nd injection	Baseline	152	152	4.226	0.358	3.30, 5.10
	Final	152	145	4.243	0.356	3.40, 5.30
	Baseline – Final Visit	152	145	0.006	0.365	-1.00, 1.40
3rd injection	Baseline	140	140	4.232	0.354	3.30, 5.10
	Final	140	135	4.230	0.536	3.30, 9.10
	Baseline – Final Visit	140	135	-0.005	0.503	-1.00, 4.60
Aspartate aminotransferase (μkat/L)						
1st injection	Baseline	155	155	0.40635	0.14892	0.1667, 1.4500
	Final	155	153	0.41798	0.15176	0.2167, 1.1833
	Baseline – Final Visit	155	153	0.01841	0.12152	-0.3000, 0.8333
2nd injection	Baseline	152	152	0.40680	0.15034	0.1667, 1.4500
	Final	152	145	0.40920	0.15445	0.2000, 1.4500
	Baseline – Final Visit	152	145	0.00196	0.09718	-0.3167, 0.5000
3rd injection	Baseline	140	140	0.40702	0.14925	0.1667, 1.4500
	Final	140	135	0.41223	0.15349	0.2000, 1.0500
	Baseline – Final Visit	140	135	0.00531	0.12625	-0.4333, 0.5500
Alanine aminotransferase (μkat/L)						
1st injection	Baseline	155	155	0.47580	0.26662	0.1333, 1.7667
	Final	155	153	0.48094	0.29125	0.1333, 1.7000
	Baseline – Final Visit	155	153	0.01275	0.18786	-0.4667, 1.2667
2nd injection	Baseline	152	152	0.47807	0.26824	0.1333, 1.7667
	Final	152	145	0.47310	0.28799	0.1667, 1.9833
	Baseline – Final Visit	152	145	-0.00552	0.16111	-0.5500, 0.6166
3rd injection	Baseline	140	140	0.48226	0.27073	0.1333, 1.7667
	Final	140	135	0.47370	0.29791	0.1333, 1.4500
	Baseline – Final Visit	140	135	-0.01086	0.19249	-0.5833, 0.9333

表 2.7.4.7-11　血液生化学検査値の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Sodium (mmol/L)						
1st injection	Baseline	155	155	141.7	2.3	133, 148
	Final	155	153	141.5	2.4	134, 148
	Baseline – Final Visit	155	153	-0.2	2.5	-9, 8
2nd injection	Baseline	152	152	141.8	2.3	133, 148
	Final	152	145	141.4	2.3	134, 150
	Baseline – Final Visit	152	145	-0.4	2.8	-10, 10
3rd injection	Baseline	140	140	141.8	2.3	133, 148
	Final	140	135	141.0	2.6	134, 148
	Baseline – Final Visit	140	135	-0.8	2.5	-8, 5

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
Max: maximum; Min: minimum; mmol/L: millimoles per liter; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; µmol/L: micromoles per liter; SD: standard deviation; µkat/L: microkatal, units of catalytic activity per liter.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.1.2.1, Table 6.3.1.1.2.3, Table 6.3.1.1.2.6, Table 6.3.1.1.2.7, Table 6.3.1.1.2.8, Table 6.3.1.1.2.11, Table 6.3.1.1.2.13, Table 6.3.1.1.2.14, Table 6.3.1.1.2.15, Table 6.3.1.1.2.20, Table 6.3.1.1.2.22］

表 2.7.4.7-12　プロトロンビン時間国際標準比の平均値及びベースラインから最終来院時の変化量［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の NT 201 群］（安全性解析対象集団）

Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Baseline	475	278	1.251	0.506	0.93, 5.53
Control Visit	475	68	1.156	0.260	0.90, 2.40
Baseline – Control Visit	475	63	-0.005	0.104	-0.40, 0.30
Final Visit	475	266	1.231	0.492	0.90, 6.43
Baseline – Final Visit	475	262	0.009	0.459	-3.07, 5.26

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 7.2.1.1.4.2］

表 2.7.4.7-13　プロトロンビン時間国際標準比の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
1st injection	Baseline	456	445	1.229	0.460	0.93, 5.53
	Control Visit	456	69	1.157	0.258	0.90, 2.40
	Baseline – Control Visit	456	64	-0.003	0.104	-0.40, 0.30
	Final Visit	456	425	1.204	0.439	0.88, 6.43
	Baseline – Final Visit	456	416	-0.004	0.389	-3.07, 5.26
2nd injection	Baseline	429	419	1.220	0.421	0.93, 4.32
	Final Visit	429	396	1.207	0.374	0.84, 4.33
	Baseline – Final Visit	429	387	-0.007	0.268	-2.99, 1.02
3rd injection	Baseline	390	380	1.215	0.422	0.93, 4.32
	Final Visit	390	368	1.223	0.405	0.80, 3.62
	Baseline – Final Visit	390	359	0.011	0.337	-2.58, 2.53
4th injection	Baseline	268	261	1.210	0.413	0.93, 4.32
	Final Visit	268	253	1.246	0.556	0.85, 6.04
	Baseline – Final Visit	268	246	0.035	0.370	-1.72, 3.47
5th injection	Baseline	51	47	1.138	0.206	1.00, 2.10
	Final Visit	51	46	1.067	0.189	0.90, 1.90
	Baseline – Final Visit	51	43	-0.072	0.155	-0.60, 0.60
6th injection	Baseline	7	6	1.050	0.055	1.00, 1.10
	Final Visit	7	7	0.971	0.049	0.90, 1.00
	Baseline – Final Visit	7	6	-0.067	0.052	-0.10, 0.00

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.2.1.1.4.2］

表 2.7.4.7-14　プロトロンビン時間国際標準比の平均値及び治験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
1st injection	Baseline	155	153	1.144	0.214	0.91, 2.79
2nd injection	Baseline	152	150	1.142	0.216	0.91, 2.79
	Final Visit	152	1	1.040	-	1.04, 1.04
	Baseline – Final Visit	152	1	-0.010	-	-0.01, -0.01
3rd injection	Baseline	140	139	1.142	0.222	0.91, 2.79

The last valid value before treatment start is defined as baseline and the first valid value for a post-baseline visit is analyzed.
Max: maximum; Min: minimum; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 6.3.1.1.4.2］

表 2.7.4.7-15　NT 201 投与後に、HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった被験者の一覧［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）

Subject number	Injection session	Visit	FIA-AB	HDA-AB (worst case approach) [a]	HDA-AB (mean approach) [a]
Single-dose studies					
Study SP/3001 MP: see Study SP/3001 OLEX (Injection session 1) below for results					
Subject [redacted]	(pre-treated) [b]				
Subject [redacted]	(treatment-naïve) [b]				
Subject [redacted]	(treatment-naïve) [b]				
Subject [redacted]	(treatment-naïve) [b]				
Repeated-dose studies [c]					
Study SP/3001 Main and OLEX Period					
Subject [redacted]	(pre-treated)				
	1	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	-	-
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	2	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	-	-
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	3	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	- [d]	-
		Final	Positive	-	-
	4	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	-	-
		Final	Positive	-	-
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	1	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Negative	Negative
	2	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	1	Baseline	Negative	-	-
		Control	Negative	-	-
		Final	Positive	Negative	Negative
	2	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Negative	Negative
	3	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Positive	Positive
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	1	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Negative	-	-
	2	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Negative	Negative
	3	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Negative	-	-
		Final	Positive	Negative	Negative
	4	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline

表 2.7.4.7-15　NT 201 投与後に、HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった被験者の一覧［海外 SP3001 試験（MP 及び OLEX 期）、海外 0410 試験（MP 及び OLEX 期）］（安全性解析対象集団）（続き）

Subject number	Injection session	Visit	FIA-AB	HDA-AB (worst case approach) [a]	HDA-AB (mean approach) [a]
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	2	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Negative	-	-
	4	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Negative	-	-
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	1	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	2	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	3	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	4	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	-	-	-
		Final	Positive	Negative	Negative
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	2	Baseline	Negative	-	-
		Control	Negative	-	-
		Final	Positive	Negative	Negative
	3	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Negative	-	-
	4	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Negative	-	-
Subject [redacted]	*(treatment-naïve)*				
	1	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Positive	Negative	Negative
	2	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	-	-
	3	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	4	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Negative	Negative

a）For the HDA-AB analyses, two parallel approaches were employed and two sets of results provided: (1) worst case approach and (2) most precise (mean) approach. For the worst case approach for each of the two test results (if two HDA results were available for the time point), a positive flag will be set if at least one of both results (paralysis time in minutes) lies over the respective threshold value of [redacted] minutes. For the most precise (mean) approach the respective flag will be positive if the mean of the two test results lies over the threshold value of [redacted] minutes. This approach is deemed to be more precise for laboratory values.

b）For these subjects, the single injection session of Study SP/3001 MP is identical to the 1st injection session of Study SP/3001 OLEX. The results for these subjects are only provided once in this table, under repeated-dose studies.

c）In the repeated-dose studies, baseline was defined as study baseline (baseline of MP).

d）HDA-AB test was not possible due to insufficient sample volume (Module 5, Section 5.3.5.1, SP/3001 CSR, Section 16.2.3.3.5)

AB: antibody; FIA: fluorescence immunoassay; HDA: mouse ex vivo hemidiaphragm assay for neutralizing antibodies to Botulinum toxin.

"-" indicates that assay was not performed.

出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 8.2.1.3; Appendix C Table 7.2.1.3; Appendix F］

表 2.7.4.7-16　NT 201 投与後に、HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった被験者の一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Subject number	Injection session	Visit	FIA-AB	HDA-AB (worst case approach) [a)]	HDA-AB (mean approach) [a)]
Study 3053					
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	1	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	2	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Negative	-	-
	3	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Negative	-	-
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	3	Baseline	Negative	-	-
		Control	Negative	-	-
		Final	Positive	Borderline	Borderline
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	2	Baseline	Negative	-	-
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Positive	Negative	Negative
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	1	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Negative	Negative
	2	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Negative	Negative
	3	Baseline	Positive	Negative	Negative
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Positive	Positive
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	1	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	2	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	-	-
		Final	Positive	-	-
	3	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	-	-
		Final	Positive	Negative	Negative
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	1	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	Negative	Negative
		Final	Positive	Borderline	Borderline
	2	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	Borderline	Borderline
		Final	Positive	-	-
	3	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Negative	Negative

表 2.7.4.7-16　NT 201 投与後に、HDA で「ボーダーライン」又は「陽性」となった被験者の一覧（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject number	Injection session	Visit	FIA-AB	HDA-AB (worst case approach) [a)]	HDA-AB (mean approach) [a)]
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	1	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Negative	Negative
	2	Baseline	Positive	-	-
		Control	Positive	-	-
		Final	Positive	-	-
Subject [redacted]	*(pre-treated)*				
	1	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Positive	Positive
	2	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Positive	Positive
	3	Baseline	Positive	Borderline	Borderline
		Control	Positive	Positive	Positive
		Final	Positive	Positive	Positive

a）For the HDA-AB analyses, two parallel approaches were employed and two sets of results provided: (1) worst case approach and (2) most precise (mean) approach. For the worst case approach for each of the two test results (if two HDA results were available for the time point), a positive flag will be set if at least one of both results (paralysis time in minutes) lies over the respective threshold value of [redacted] minutes. For the most precise (mean) approach the respective flag will be positive if the mean of the two test results lies over the threshold value of [redacted] minutes. This approach is deemed to be more precise for laboratory values.

AB: antibody; FIA: fluorescence immunoassay; HDA: mouse ex vivo hemidiaphragm assay for neutralizing antibodies to Botulinum toxin.

"-" indicates that assay was not performed.

出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 7.3.1.3］

表 2.7.4.7-17　バイタルサインの平均値及びベースラインからの変化量［海外単回投与（海外 SP3001 試験 MP、海外 0410 試験 MP、及び海外 0607 試験）の併合解析の NT 201 群］（安全性解析対象集団）

Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Systolic blood pressure (Pa)					
Baseline	475	475	17115.79	2100.24	10665.8, 25331.3
Control Visit	475	461	17094.76	2141.25	12265.7, 26664.5
Baseline – Control Visit	475	461	-41.93	1801.72	-5332.9, 5866.2
Final Visit	475	460	17211.92	2188.49	11999.0, 25331.3
Baseline – Final Visit	475	460	89.27	1950.97	-5599.5, 7999.3
Diastolic blood pressure (Pa)					
Baseline	475	475	10525.73	1361.57	5332.9, 14665.5
Control Visit	475	461	10546.64	1312.86	6799.4, 14665.5
Baseline – Control Visit	475	461	13.01	1286.56	-5332.9, 4666.3
Final Visit	475	460	10564.64	1366.99	6799.4, 15465.4
Baseline – Final Visit	475	460	35.65	1360.85	-4399.6, 4533.0
Pulse rate (beats/min)					
Baseline	475	475	74.02	10.33	50.0, 118.0
Control Visit	475	462	74.00	10.28	51.0, 120.0
Baseline – Control Visit	475	462	0.01	9.52	-45.0, 30.0
Final Visit	475	460	73.26	9.95	47.0, 120.0
Baseline – Final Visit	475	460	-0.77	10.16	-66.0, 32.00
Respiratory rate (breaths/min)					
Baseline	475	283	16.30	2.55	10.0, 24.0
Control Visit	475	276	16.22	2.41	10.0, 27.0
Baseline – Control Visit	475	276	-0.01	2.00	-8.0, 8.0
Final Visit	475	273	16.24	2.47	10.0, 30.0
Baseline – Final Visit	475	273	0.02	2.31	-8.0, 16.0

As baseline value the last measurement before start of treatment is denoted.
Max: maximum; Min: minimum; min: minute; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; Pa: Pascal; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix B to 2.7.4　Table 9.2.1.1］

表 2.7.4.7-18　バイタルサインの平均値及び試験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Systolic blood pressure (Pa)						
	Baseline	456	456	17305.30	1876.67	11065.8, 23998.0
	Control Visit	456	448	17234.30	1885.50	13332.2, 26131.2
1st injection	Baseline – Control Visit	456	448	-83.33	1784.62	-6666.1, 6132.8
	Final Visit	456	443	17257.27	1911.38	11999.0, 23998.0
	Baseline – Final Visit	456	443	-59.59	1813.51	-5599.5, 7999.3
	Baseline	429	429	17250.17	1889.00	11999.0, 23998.0
	Control Visit	429	418	17123.63	1843.48	11999.0, 23998.0
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	418	-123.12	1552.29	-4133.0, 4266.3
	Final Visit	429	414	17154.47	2066.86	10532.5, 23998.0
	Baseline – Final Visit	429	414	-86.31	1949.13	-7066.1, 6666.1
	Baseline	390	390	17216.70	2060.35	10532.5, 23998.0
	Control Visit	390	379	17120.84	1906.08	11065.8, 22664.8
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	379	-67.89	1762.82	-5332.9, 6666.1
	Final Visit	390	377	17266.48	1973.45	11599.0, 25331.3
	Baseline – Final Visit	390	377	58.00	1919.56	-6666.1, 7999.3
	Baseline	268	268	17361.76	2021.02	11599.0, 25331.3
	Control Visit	268	265	17202.61	1957.95	13065.6, 22664.8
4th injection	Baseline – Control Visit	268	265	-154.45	1618.93	-6132.8, 6666.1
	Final Visit	268	264	17072.84	1960.16	12798.9, 24531.3
	Baseline – Final Visit	268	264	-254.52	1977.69	-6266.2, 8532.6
	Baseline	51	51	17169.83	2110.26	13332.2, 24531.3
	Control Visit	51	49	17013.57	2084.31	13332.2, 21331.6
5th injection	Baseline – Control Visit	51	49	-231.27	2118.14	-5999.5, 5866.2
	Final Visit	51	49	17391.77	2111.88	13332.2, 24664.6
	Baseline – Final Visit	51	49	146.93	1645.79	-3333.1, 4666.3
	Baseline	7	7	17808.06	1751.65	15998.7, 19998.4
	Control Visit	7	7	18017.57	1367.08	15998.7, 19998.4
6th injection	Baseline – Control Visit	7	7	209.51	1120.38	-1333.2, 1999.8
	Final Visit	7	7	17789.01	1066.18	15998.7, 19331.7
	Baseline – Final Visit	7	7	-19.05	1755.99	-2666.4, 2666.4
Diastolic blood pressure (Pa)						
	Baseline	456	456	10691.23	1245.77	5999.5, 14665.5
	Control Visit	456	448	10692.87	1209.63	7199.4, 14532.1
1st injection	Baseline – Control Visit	456	448	6.84	1212.64	-5332.9, 4666.3
	Final Visit	456	443	10673.61	1280.27	7466.1, 15465.4
	Baseline – Final Visit	456	443	-8.13	1281.79	-3999.7, 5332.9
	Baseline	429	429	10675.11	1269.10	7466.1, 15465.4
	Control Visit	429	418	10557.98	1236.88	6932.8, 13465.6
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	418	-120.25	1173.28	-5066.3, 3866.3
	Final Visit	429	414	10680.28	1273.69	5732.9, 14265.5
	Baseline – Final Visit	429	414	-2.90	1268.86	-3999.7, 3999.7
	Baseline	390	390	10718.43	1254.49	5732.9, 14265.5
	Control Visit	390	379	10570.46	1184.94	5999.5, 15332.1
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	379	-155.13	1270.44	-3999.7, 4799.6
	Final Visit	390	377	10665.79	1171.59	6532.8, 14665.5
	Baseline – Final Visit	390	377	-69.31	1349.44	-3999.7, 5599.5
	Baseline	268	268	10666.29	1194.17	6532.8, 14665.5
	Control Visit	268	265	10610.95	1248.31	7332.7, 15732.0
4th injection	Baseline – Control Visit	268	265	-54.34	1207.68	-3999.7, 4799.6
	Final Visit	268	264	10565.29	1298.32	6399.5, 14665.5
	Baseline – Final Visit	268	264	-90.90	1275.69	-3599.7, 3999.7

表 2.7.4.7-18　バイタルサインの平均値及び試験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
	Baseline	51	51	10433.13	1387.28	7999.3, 13998.8
	Control Visit	51	49	10521.58	1271.77	7999.3, 13332.2
5th injection	Baseline – Control Visit	51	49	29.93	1364.59	-3999.7, 2666.4
	Final Visit	51	49	10741.97	1258.94	7999.3, 13065.6
	Baseline – Final Visit	51	49	250.32	1331.18	-2799.8, 3333.1
	Baseline	7	7	10227.73	674.19	9332.6, 10932.4
	Control Visit	7	7	10494.38	1140.96	9332.6, 12665.6
6th injection	Baseline – Control Visit	7	7	266.64	857.14	-666.6, 1999.8
	Final Visit	7	7	10361.05	1429.13	7999.3, 11999.0
	Baseline – Final Visit	7	7	133.32	1389.80	-1333.2, 2666.4
Pulse rate (beats/min)						
	Baseline	456	456	73.37	9.17	51.0, 107.0
	Control Visit	456	448	73.12	9.38	49.0, 109.0
1st injection	Baseline – Control Visit	456	448	-0.15	8.22	-29.0, 29.0
	Final Visit	456	443	73.08	9.13	48.0, 112.0
	Baseline – Final Visit	456	443	-0.19	8.82	-38.0, 32.0
	Baseline	429	429	73.11	9.13	48.0, 112.0
	Control Visit	429	418	73.63	9.90	46.0, 117.0
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	418	0.53	8.78	-28.0, 42.0
	Final Visit	429	414	73.73	9.87	17.0, 110.0
	Baseline – Final Visit	429	414	0.62	9.22	-55.0, 45.0
	Baseline	390	390	73.60	9.89	17.0, 110.0
	Control Visit	390	379	73.60	8.51	54.0, 110.0
3rd injection	Baseline – Control Visit	390	379	0.07	9.37	-36.0, 57.0
	Final Visit	390	377	73.92	8.95	49.0, 112.0
	Baseline – Final Visit	390	377	0.39	9.35	-46.0, 63.0
	Baseline	268	268	73.92	8.89	51.0, 107.0
	Control Visit	268	265	73.29	8.98	52.0, 106.0
4th injection	Baseline – Control Visit	268	265	-0.53	7.57	-26.0, 33.0
	Final Visit	268	264	73.72	8.95	53.0, 103.0
	Baseline – Final Visit	268	264	-0.14	7.84	-28.0, 25.0
	Baseline	51	51	72.22	7.38	58.0, 96.0
	Control Visit	51	49	72.02	6.69	54.0, 84.0
5th injection	Baseline – Control Visit	51	49	-0.04	8.42	-24.0, 14.0
	Final Visit	51	49	73.88	8.06	57.0, 97.0
	Baseline – Final Visit	51	49	1.82	9.48	-21.0, 25.0
	Baseline	7	7	71.14	4.85	64.0, 79.0
	Control Visit	7	7	73.43	6.83	64.0, 81.0
6th injection	Baseline – Control Visit	7	7	2.29	4.96	-4.0, 10.0
	Final Visit	7	7	69.71	4.96	62.0, 76.0
	Baseline – Final Visit	7	7	-1.43	1.40	-3.0, 1.0
Respiratory rate (breaths/min)						
	Baseline	456	456	16.13	2.54	10.0, 24.0
	Control Visit	456	448	16.10	2.42	10.0, 27.0
1st injection	Baseline – Control Visit	456	448	0.00	1.92	-8.0, 8.0
	Final Visit	456	442	16.17	2.46	10.0, 30.0
	Baseline – Final Visit	456	442	0.09	2.22	-8.0, 16.0
	Baseline	429	429	16.15	2.44	10.0, 30.0
	Control Visit	429	417	16.18	2.33	10.0, 28.0
2nd injection	Baseline – Control Visit	429	417	0.08	1.84	-8.0, 10.0
	Final Visit	429	414	16.03	2.34	10.0, 26.0
	Baseline – Final Visit	429	414	-0.09	2.11	-16.0, 8.0

表 2.7.4.7-18　バイタルサインの平均値及び試験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量［海外反復投与（海外 SP3001 試験 MP 及び OLEX 期、海外 0410 試験 MP 及び OLEX 期）の併合解析］（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
3rd injection	Baseline	390	390	16.06	2.37	10.0, 26.0
	Control Visit	390	379	16.12	2.42	10.0, 24.0
	Baseline – Control Visit	390	379	0.09	1.77	-8.0, 8.0
	Final Visit	390	377	16.15	2.62	10.0, 26.0
	Baseline – Final Visit	390	377	0.11	1.89	-8.0, 8.0
4th injection	Baseline	268	268	16.13	2.78	10.0, 24.0
	Control Visit	268	265	15.98	2.62	10.0, 24.0
	Baseline – Control Visit	268	265	-0.14	2.01	-8.0, 6.0
	Final Visit	268	264	15.90	2.69	10.0, 24.0
	Baseline – Final Visit	268	264	-0.22	1.99	-8.0, 12.0
5th injection	Baseline	51	51	15.43	3.32	10.0, 24.0
	Control Visit	51	48	15.35	3.44	10.0, 26.0
	Baseline – Control Visit	51	48	0.06	2.18	-4.0, 10.0
	Final Visit	51	49	15.22	3.10	10.0, 24.0
	Baseline – Final Visit	51	49	-0.12	2.43	-8.0, 8.0
6th injection	Baseline	7	7	14.14	3.08	12.0, 20.0
	Control Visit	7	7	14.43	2.94	12.0, 20.0
	Baseline – Control Visit	7	7	0.29	0.76	0.0, 2.0
	Final Visit	7	7	14.43	2.94	12.0, 20.0
	Baseline – Final Visit	7	7	0.29	0.76	0.0, 2.0

As baseline value the last measurement before the respective injection is denoted.
Max: maximum; Min: minimum; min: minute; N: number of subjects; n: number of non-missing observations; Pa: Pascal; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table: 8.2.1.1］

表 2.7.4.7-19　バイタルサインの平均値及び試験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Systolic blood pressure (Pa)						
	Baseline	155	155	16942.26	1961.82	11332.4, 23998.0
	Control Visit	155	155	16911.30	1977.32	11999.0, 24798.0
1st injection	Baseline – Control Visit	155	155	-30.97	1710.45	-5332.9, 5066.3
	Final Visit	155	155	16802.06	1785.99	13065.6, 21998.2
	Baseline – Final Visit	155	155	-140.20	1870.08	-5466.2, 6132.8
	Baseline	152	152	16763.53	1776.74	13065.6, 21998.2
	Control Visit	152	148	16666.20	1850.15	12932.3, 21464.9
2nd injection	Baseline – Control Visit	152	148	-129.72	1665.85	-6532.8, 5466.2
	Final Visit	152	147	16749.64	1863.38	12665.6, 21864.9
	Baseline – Final Visit	152	147	-27.21	1819.41	-5732.9, 5999.5
	Baseline	140	140	16755.76	1902.09	12665.6, 21864.9
	Control Visit	140	138	16756.11	1945.61	12532.3, 22264.8
3rd injection	Baseline – Control Visit	140	138	-18.36	1580.30	-4666.3, 3466.4
	Final Visit	140	138	16734.86	1821.36	11999.0, 21598.2
	Baseline – Final Visit	140	138	-10.63	1820.92	-5332.9, 6399.5
Diastolic blood pressure (Pa)						
	Baseline	155	155	10611.60	1286.85	6666.1, 14665.5
	Control Visit	155	155	10668.37	1440.94	7466.1, 15732.0
1st injection	Baseline – Control Visit	155	155	56.77	1272.54	-3599.7, 4799.6
	Final Visit	155	155	10461.08	1293.17	7332.7, 13865.5
	Baseline – Final Visit	155	155	-150.53	1285.51	-4533.0, 4133.0
	Baseline	152	152	10493.87	1275.80	7332.7, 13865.5
	Control Visit	152	148	10528.86	1392.57	6799.4, 15198.8
2nd injection	Baseline – Control Visit	152	148	42.34	1066.13	-2666.4, 3199.7
	Final Visit	152	147	10495.28	1327.99	7332.7, 15065.4
	Baseline – Final Visit	152	147	-1.81	1237.66	-3866.3, 3999.7
	Baseline	140	140	10455.33	1328.52	7332.7, 15065.4
	Control Visit	140	138	10364.36	1365.46	3466.4, 13332.2
3rd injection	Baseline – Control Visit	140	138	-93.71	1137.73	-3999.7, 2666.4
	Final Visit	140	138	10366.30	1207.05	7466.1, 13998.8
	Baseline – Final Visit	140	138	-85.98	1099.38	-3466.4, 2666.4
Pulse rate (beats/min)						
	Baseline	155	155	73.83	11.15	47.0, 121.0
	Control Visit	155	155	74.33	11.40	48.0, 116.0
1st injection	Baseline – Control Visit	155	155	0.50	9.73	-28.0, 36.0
	Final Visit	155	155	73.32	11.89	47.0, 103.0
	Baseline – Final Visit	155	155	-0.50	10.53	-42.0, 45.0
	Baseline	152	152	73.20	11.81	47.0, 103.0
	Control Visit	152	148	74.73	11.13	50.0, 118.0
2nd injection	Baseline – Control Visit	152	148	1.24	9.56	-39.0, 32.0
	Final Visit	152	147	73.45	11.28	49.0, 120.0
	Baseline – Final Visit	152	147	0.26	9.13	-24.0, 33.0
	Baseline	140	140	73.11	11.34	49.0, 120.0
	Control Visit	140	138	74.63	12.06	50.0, 128.0
3rd injection	Baseline – Control Visit	140	138	1.58	8.82	-22.0, 34.0
	Final Visit	140	138	75.14	13.36	52.0, 137.0
	Baseline – Final Visit	140	138	1.93	9.90	-25.0, 32.0

表 2.7.4.7-19　バイタルサインの平均値及び試験のベースラインから投与ごとの最終来院時の変化量（海外 3053 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

Injection	Visit	N	n	Mean	SD	Min, Max
Respiratory rate (breaths/min)						
1st injection	Baseline	155	155	18.03	3.39	11.0, 30.0
	Control Visit	155	155	18.46	3.43	12.0, 29.0
	Baseline – Control Visit	155	155	0.43	2.69	-9.0, 9.0
	Final Visit	155	155	18.26	3.41	11.0, 30.0
	Baseline – Final Visit	155	155	0.23	2.79	-12.0, 7.0
2nd injection	Baseline	152	152	18.25	3.43	11.0, 30.0
	Control Visit	152	148	18.18	3.14	12.0, 27.0
	Baseline – Control Visit	152	148	-0.09	2.28	-8.0, 7.0
	Final Visit	152	147	18.27	3.04	12.0, 28.0
	Baseline – Final Visit	152	147	0.07	2.60	-9.0, 8.0
3rd injection	Baseline	140	140	18.26	2.99	12.0, 28.0
	Control Visit	140	137	18.33	3.27	12.0, 28.0
	Baseline – Control Visit	140	137	0.08	2.51	-8.0, 14.0
	Final Visit	140	138	18.33	3.22	12.0, 30.0
	Baseline – Final Visit	140	138	0.06	2.59	-9.0, 10.0

As baseline value the last measurement before the respective injection is denoted.
Max: maximum; Min: minimum; min: minute; N: number of subjects enrolled; n: number of subjects exposed in the respective treatment group and cycle; Pa: Pascal; SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.3-2　Appendix C to 2.7.4　Table 8.3.1.1］