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
2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1　ヒト短趾伸筋に対し、2 種の A 型ボツリヌス毒素製剤を筋肉内投与した神経生理学試験［5.3.4.1-1, BTC 60201-9901（参考資料）］ 11
2.7.6.2　健康な男性被験者の短趾伸筋に NT 201（複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）を投与したときの用量反応プロファイルの評価及び他の A 型ボツリヌス毒素との全身拡散能の比較［5.3.4.1-2, MRZ 60201-0113/1（参考資料）］ 14
2.7.6.3　健康女性被験者に NT 201 を単回投与したときの薬剤拡散能を他の A 型ボツリヌス毒素製剤である Vistabel®及び Dysport®と比較検討する単一施設無作為化二重盲検試験［5.3.4.1-3, MRZ 60201-0709/1（参考資料）］ 21
2.7.6.4　脳卒中後の上肢痙縮に対する 2 用量の NT 201 の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検忍容性導入期及び非盲検継続期を含む）［5.3.5.1-1, MRZ60201_3099_1（評価資料）］ 28
2.7.6.5　脳卒中後の上肢痙縮に対する NT 201 の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検継続試験を含む）［5.3.5.1-2, MRZ 60201/SP/3001（参考資料）］ 137
2.7.6.6　脳卒中後の上肢痙縮に対する NT 201 の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験［5.3.5.1-3, MRZ 60201-0410/1（参考資料）］ 203
2.7.6.7　脳卒中後の上肢痙縮に対する NT 201 の有効性及び安全性を検討する非盲検継続試験［5.3.5.1-4, MRZ 60201-0410/2（参考資料）］ 236
2.7.6.8　上肢痙縮を有する患者に希釈率の異なる 2 種類の NT 201 を投与したときの有効性及び安全性を評価するための前向き観察者盲検並行群間無作為化多施設共同試験［5.3.5.1-5, MRZ 60201-0607/1（参考資料）］ 247
2.7.6.9　脳疾患を原因とする同側での上肢及び下肢痙縮の治療として、治験期間中に全身投与量として NT 201 が 800 U 必要であった被験者での安全性及び有効性を検討するための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［5.3.5.2-1, MRZ60201_3053_1（参考資料）］ 254
2.7.6.10　胸鎖乳突筋（Sternocleidomastoid Muscle：SCM）でのジストニアに対する NT 201 の用量設定試験－痙性斜頸患者に異なる 3 用量の NT 201 又はボトックス®を単回投与し、投与 2 週後の表面筋電図検査によって SCM での筋ジストニアを比較［5.3.5.4-1, BTC 60201-9801（参考資料）］ 264
2.7.6.11　眼瞼痙攣患者における NT 201（高度精製した A 型ボツリヌス毒素）とボトックス®（精製した A 型ボツリヌス毒素複合体）の安全性及び有効性の比較［5.3.5.4-2, MRZ 60201-0003/1（参考資料）］ 270

2.7.6.12　痙性斜頸患者における NT 201（高度精製した A 型ボツリヌス毒素）及びボトックス®（精製した A 型ボツリヌス毒素複合体）の安全性及び有効性の比較［5.3.5.4-3, MRZ 60201-0013/1（参考資料）］ 275
2.7.6.13　眉間の表情皺治療としての A 型ボツリヌス毒素に対する NT 201（複合タンパク質を含まない）の非劣性を検討する多施設共同前向き無作為化評価者及び被験者盲検並行群間試験［5.3.5.4-4, MRZ 60201/GL/3002（参考資料）］ . 281
2.7.6.14　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 289
2.7.6.15　付録 302

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ADL	Activity of Daily Living	日常生活動作
ADQ 筋	Abductor Digiti Quinti Muscle	小趾外転筋
AESI	Adverse Event of Special Interest	特に注目すべき有害事象
AH 筋	Abductor Hallucis Muscle	母趾外転筋
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
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area Under the Curve	曲線下面積
AUEC	Area Under the Effect Curve	効果曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数 （次式により算出） BMI=体重（kg）／［身長（m）］^{2}（kg/m^2）
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	ベースラインによる補完
BSDI	Blepharospasm Disability Index (=Function Scale for Patients with Blepharospasm)	眼瞼痙攣の評価尺度
BTX	Botulinum Toxin	ボツリヌス毒素
CAmR	CMAP Amplitude M-wave Reduction	CMAP の M 波振幅の低下率
CC	Complete Case	欠測値のない被験者のみの解析
CGI	Clinical Global Impression	機能障害度の全般的印象
CI	Confidence Interval	信頼区間
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
DAS	Disability Assessment Scale	機能障害スケール
ECG	Electrocardiogram	心電図
EDB 筋	Extensor Digitorum Brevis (EDB) Muscle	短趾伸筋
EDC	Electronic Data Capture	電子的に臨床データを収集すること、又はそのシステムを指す
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合性免疫吸着検定法
EMG	Electromyography	筋電図検査
EQ-5D™	EuroQol 5-Dimensions Questionnaire	Quality of Life（QOL）に関する質問票。健康関連 QOL に対する標準化された評価尺度。
FAC scale	Functional Ambulation Classification Scale	被験者の自立性及び歩行能力を評価する尺度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団

略号	略さない表現	定義又は説明
FAT	Frenchay Arm Test	上肢の機能を評価する標準的な方法
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）
FWS	Facial Wrinkle Scale	眉間の表情皺の重症度を 4 段階で評価する尺度
GAS	Goal Attainment Scale	被験者ごとに設定した治療目標に対する達成度を評価する尺度
GATR	Global Assessment of Treatment Response	治療反応の全般的評価
GICS	Global Impression of Change Scales	全般的印象の変化スケール
HDA	Hemidiaphragm Assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
ITT	Intent-to-Treat	（海外 0410/1 試験） 無作為化されたすべての被験者の集団 （海外 0410/2 試験） OLEX 期に治験薬を投与されたすべての被験者の集団 （海外 9801 試験、海外 0003 試験、海外 0013 試験） 無作為化され、治験薬を投与されたすべての被験者の集団 （海外 0113 試験） 無作為化され、重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者の集団
ITTARV	ITT with Accurately Randomized Volunteers	（海外 0113 試験） 盲検解除後に無作為化が不適切であることが判明した被験者を ITT から除いた集団
IVRS	Interactive Voice Response System	電話窓口で、音声による自動応答を行うコンピュータシステム
JRS	Jankovic Rating Scale	眼瞼痙攣治療の有効性を評価する尺度
LITP	Lead-in Tolerability Period	忍容性導入期
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測の最直前のデータによる補完
LS mean	Least Square Mean	最小二乗平均値
MAS	Modified Ashworth Scale	AS に「1.5」のスコアを加えて 6 段階に改訂し、病態の変化をより感受性高く検出できるようにした評価尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-Model for Repeated Measurement	反復測定混合効果モデル
MP	Main Period	二重盲検主要評価期
MRC	Medical Research Council	筋力を 6 段階で評価する尺度

略号	略さない表現	定義又は説明
OC	Observed Case	欠測値を補完しない解析
OLEX 期	Open-Label Extension 期	非盲検継続期
PGA	Patient's Global Assessment	患者による全般的評価
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PROM	Passive Range of Motion	他動関節可動域
PT	Preferred Term	基本語
PTCP	Primary Target Clinical Pattern	主要標的とした臨床パターン
REPAS	Resistance to Passive Movement Scale	中枢性の運動麻痺を有する患者の四肢すべての他動運動への抵抗感を評価する尺度
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SCM	Sternocleidomastoid Muscle	胸鎖乳突筋
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPL 筋	Splenius Capitis Muscle	頭板状筋
TPP	Treated-per-Protocol	治験実施計画書適合集団
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale	痙性斜頸の重症度を評価する尺度
U	Unit(s)	単位
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
WE MOVE	Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders	医療の専門家と一般市民の間で運動障害に対する認識を高めることを目的とする米国の非営利団体
WHO-ART	The WHO Adverse Drug Reaction Terminology	世界保健機関が作成・管理している有害事象の用語集

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

試験番号 実施国 報告書番号 資料区分	試験の目的	試験デザイン	投与量 投与方法 投与間隔及び観察期間	対象 有効性解析対象被験者数 治験を完了した被験者数
9901 試験 海外 ［5.3.4.1-1］ 参考資料	健康男性被験者を対象に、NT 201 又はボトックス®を単回筋肉内投与したときの麻痺効果の発現時間及び持続時間を比較検討する。	第 I 相、単一施設、個体内対照、非盲検	NT 201 4 U 又はボトックス® 4 U を短趾伸筋に単回投与 観察期間：90 日	健康男性被験者 割付け及び投与例：14 名 Group 1（右足：NT 201、左足：ボトックス®）7 名 Group 2（右足：ボトックス®、左足：NT 201）7 名 有効性解析対象集団：14 名 完了例：14 名
0113 試験 海外 ［5.3.4.1-2］ 参考資料	健康な男性被験者を対象に、NT 201 又はボトックス®を単回筋肉内投与したときの用量反応プロファイル、全身拡散能、及び効果持続時間を比較検討する。	第 Ib 相、無作為化、二重盲検、個体内及び実薬対照、単一施設	NT 201 2、4、16 又は 32 U 若しくはボトックス® 2、4、16 又は 32 U を短趾伸筋に単回投与 観察期間：52 週間 （主要評価期：16 週間、継続期：36 週間）	健康男性被験者 ITT：26 名 （2 U 群 7 名、4 U 群 7 名、16 U 群 6 名、32 U 群 6 名）
0709 試験 海外 ［5.3.4.1-3］ 参考資料	健康女性被験者を対象に、NT 201、Vistabel®又は Dysport®を単回筋肉内投与したときの薬剤拡散能を比較検討する。	第 I 相、二重盲検、無作為化、単回投与、単一施設	NT 201 5 U、Vistabel® 5 U 又は Dysport® 12.5 U を額部の筋肉内に単回投与 観察期間：6 ヵ月	健康女性被験者 PPS：23 名 左 NT 201 -右 Vistabel®群 3 名 左 Vistabel® -右 NT 201 群 3 名 左 NT 201 -右 Dysport®群 3 名 右 Dysport® -左 NT 201 群 4 名 左 Vistabel® -右 Dysport®群 5 名 左 Dysport® -右 Vistabel®群 5 名 完了例：28 例

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

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

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

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

表 2.7.6-1 臨床試験の一覧表（続き）

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

FAS: 最大の解析対象集団、ITT: Intent-to-treat、LITP: 忍容性導入期、MP: 二重盲検主要評価期、OLEX 期: 非盲検継続期、PPS: 治験実施計画書適合集団、TPP: 治験実施計画書適合集団、TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

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

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

2.7.6.1　ヒト短趾伸筋に対し、2 種の A 型ボツリヌス毒素製剤を筋肉内投与した神経生理学試験［5.3.4.1-1, BTC 60201-9901（参考資料）］

2.7.6.1.1　試験の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	ヒト短趾伸筋に対し、2 種の A 型ボツリヌス毒素製剤を筋肉内投与した神経生理学試験
治験実施計画書番号	BTC 60201-9901（海外 9901 試験）
実施施設	1 ヵ国（ドイツ）の 1 施設で治験を実施した。
公表文献	Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX®) in healthy volunteers. J Neural Transm. 2005 Jun;112(7):905-13.
開発のフェーズ	第 I 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：1999 年 6 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：1999 年 10 月 [redacted] 日
目的	短趾伸筋（Extensor Digitorum Brevis Muscle：EDB 筋）に NT 201 又はボトックス®を単回筋肉内投与したときの表面筋電図で測定される麻痺効果の発現時間及び持続時間を比較検討する。また、NT 201 及びボトックス®による麻痺効果の同等性を検討する。
治験デザイン	単一施設、個体内対照、非盲検
被験者数	【計画時】 14 名 【解析時】 スクリーニング：15 名 割付け及び投与例：14 名（治験薬投与前に 1 名が中止） Group 1（右足：NT 201、左足：ボトックス®）7 名 Group 2（右足：ボトックス®、左足：NT 201）7 名 完了例：14 名 有効性解析対象集団：14 名
診断及び主な組入れ基準	20～45 歳の健康な男性を対象とした。EDB 筋の複合筋活動電位（Compound Muscle Action Potential：CMAP）の振幅が 5.0 mV 以上で、治験開始前の 2 週間以内に神経筋伝達に影響を及ぼす薬剤が投与されていない被験者を組み入れた。なお、小児期にボツリヌス症に罹患した者、A 型ボツリヌス毒素製剤の投与を受けている者又は過去に受けた経験のある者、副腓骨神経をもつ者は除外した。
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］ バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する凍結乾燥製剤。 投与前に、バイアル当たり 5.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：4 U（0.2 mL） 投与方法：Visit 3（Day 0）に、NT 201 を右足か左足のいずれかの EDB 筋の CMAP 振幅が最大となる部位に単回投与した。 Batch number bulk：[redacted]、declared：[redacted]

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
対照薬 投与量及び投与方法	ボトックス®（複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素） バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する凍結乾燥製剤。 投与前に、バイアル当たり 5.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：4 U（0.2 mL） 投与方法 : Visit 3（Day 0）に、ボトックス®を右足か左足のいずれかの EDB 筋の CMAP 振幅が最大となる部位に単回投与した。 Batch number bulk：[redacted]、declared：[redacted]
観察期間	単回投与後最大 90 日間
評価項目（方法）及び評価基準	主要評価項目： 主要評価項目は、EDB 筋の同一の部位で、筋力が最大となる時点での CMAP 振幅とし、NT 201 又はボトックス®投与後 90 日まで測定した。この評価項目を用いて以下を評価した。 ・ NT 201 投与後の麻痺効果発現までの時間をボトックス®投与後と比較した。麻痺効果発現までの時間は、CMAP 振幅が初めてベースライン時の 70%以下に低下した日までの期間とした。 ・ 観察期間を通して CMAP 振幅を測定し、NT 201 投与後とボトックス®投与後の麻痺効果の持続時間を比較した。 安全性： ・ 有害事象 ・ 臨床検査値
統計手法	治療効果の評価： 本治験では、検証的仮説検定は計画しなかった。 麻痺効果発現までの時間は、計画時ではベースライン時の CMAP 振幅から 20%の低下が認められた日としたが、多くの被験者で Day 1 で 30%の CMAP 振幅の低下が認められたため、30%の CMAP 振幅低下が認められた最初の日に再設定した。 麻痺効果の持続時間は、投与後に得られたすべての結果を用いた統計モデルにより解析した。 NT 201 とボトックス®の同等性を、麻痺効果発現までの時間及び効果持続期間を用いて探索的に解析した。NT 201 とボトックス®の麻痺効果発現までの時間では NT 201 とボトックス®の麻痺効果発現日の差が 1 日以内、治験期間中の麻痺効果の持続時間では NT 201 の麻痺効果持続時間がボトックス®の時間を 15%を超えて下回らない場合（すなわち、ボトックス®の麻痺効果持続時間の 85%より短くならない場合）を、同等性（劣っているとはいえない）の基準とした。 すべての治療効果データは一覧で示すと共に、記述統計量で示し、必要に応じて図示した。 安全性： 安全性のデータは一覧表として表示し、項目ごとに表を作成し、記述統計量を算出した。
結論	本治験の結果から、健康被験者の EDB 筋に対し、NT 201 はボトックス®と少なくとも同等の麻痺効果を有することが示された。NT 201 の安全性及び忍容性は、ボトックス®と同様であった。
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.1-2　検査・観察

	Screening/ Baseline			Observation Period										
Study visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Study day	-8 to -1	-1	0	1	2	3	4	7	9	11	14	30	60	90
Informed Consent	X													
In- / Exclusion Criteria	X													
Medical History	X													
Physical Examination	X													X
Neurological Examination	X													X
Allocation to treatment			X											
Surface EMG of EDB muscle (CMAP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory Data	X													X
Injection			X											

出典：［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　Table 2］

2.7.6.1.2　有効性

いずれの投与群においても、投与後 1 日目に 50%超の被験者で麻痺効果がみられたが、麻痺効果発現までの時間はボトックス®群と比較して NT 201 群でわずかに短かった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　Table 11］。CMAP 振幅がベースラインから 30%低下するまでの時間の中央値の投与群間差（96%信頼区間）は、0 日（−1～0 日）であった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　Table 12、Table 13］。

各評価時点での CMAP 振幅が各閾値（ベースラインから 30、40、50、60、70%低下）に達した被験者の割合で評価した麻痺効果の持続時間は、NT 201 群とボトックス®群で同程度であった［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　Table 14］。

NT 201 の全体的な効果をボトックス®と比較するため、各評価時点での NT 201 とボトックス®投与後の調整済みの CMAP 振幅の比（NT 201 群／ボトックス®群）を算出し、分散分析を行った。その結果、11 評価時点中 9 時点で CMAP の振幅の比（NT 201 群／ボトックス®群）は 1 を超えたことから、本治験対象集団では、NT 201 はボトックス®と比較してわずかに強い麻痺効果をもつことが示された［5.3.4.1-1　海外 9901 試験　Table 15］。

2.7.6.1.3　安全性

本治験では、有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象又は臨床的に問題となる臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.2　健康な男性被験者の短趾伸筋に NT 201（複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）を投与したときの用量反応プロファイルの評価及び他の A 型ボツリヌス毒素との全身拡散能の比較［5.3.4.1-2, MRZ 60201-0113/1（参考資料）］

2.7.6.2.1　試験の概要

表 2.7.6.2-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	健康な男性被験者の短趾伸筋に NT 201（複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）を投与したときの用量反応プロファイルの評価及び他の A 型ボツリヌス毒素との全身拡散能の比較
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0113/1（海外 0113 試験）
実施施設	1 ヵ国（ドイツ）の 1 施設で治験を実施した。
公表文献	Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, Comes G, Grafe S. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol. 2007 Mar:30(2):86-94.
開発のフェーズ	第 Ib 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2002 年 4 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2003 年 7 月 [redacted] 日
目的	健康な男性被験者に NT 201 を単回筋肉内投与したときの用量反応プロファイル、全身拡散能、及び効果持続時間をボトックス®投与と比較検討する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、個体内及び実薬対照、単一施設
被験者数	【計画時】 Intent-to-Treat（ITT）：32 名（各投与群 8 名） 【解析時】 スクリーニング：33 名 無作為割付け：32 名（対象外 6 名、2 U 群 7 名、4 U 群 7 名、16 U 群 6 名、32 U 群 6 名） ITT：26 名（盲検解除前に無作為化が不適切と Blinded Review Meeting で判断された被験者 6 名を除いた集団）（2 U 群 7 名、4 U 群 7 名、16 U 群 6 名、32 U 群 6 名） ITT with Accurately Randomized Volunteers（ITT ARV）：20 名（盲検解除後に無作為化が不適切であることが判明した被験者 6 名を ITT から除いた集団：2 U 群 6 名、4 U 群 4 名、16 U 群 6 名、32 U 群 4 名） 安全性解析対象集団：32 名（対象外 6 名、2 U 群 7 名、4 U 群 7 名、16 U 群 6 名、32 U 群 6 名） ITT II 及び ITT II ARV：それぞれ 26 名及び 20 名（Blinded Review Meeting により信頼性が低いと判断されたデータを置き換えた ITT 及び ITT ARV の集団）
診断及び主な組入れ基準	18～45 歳の健康な男性で、組入れ前 2 週間以内に神経筋伝達に影響を及ぼす薬剤が投与されておらず、以下の筋電図検査結果を満たす者。 ・ 短趾伸筋（Extensor Digitorum Brevis Muscle：EDB 筋）の複合筋活動電位（Compound Muscle Action Potential：CMAP）の M 波振幅が 4.0 mV 以上 ・ 母趾外転筋（Abductor Hallucis Muscle：AH 筋）の CMAP の M 波振幅が 5.0 mV 以上

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	・　小指外転筋（Abductor Digiti Quinti Muscle：ADQ 筋）の CMAP の M 波振幅が 5.0 mV 以上 また、Medical Research Council（MRC）スケールによる筋力評価が 5（正常）でなければならないとした。
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］ バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する。 投与前に、バイアル当たり 4 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：2、4、16、32 U 投与方法：ベースライン時に、いずれかの用量の NT 201 を、右足か左足のいずれかの EDB 筋に単回投与した。 Batch number：[redacted]（bulk：[redacted]）
対照薬投与量及び投与方法	ボトックス®（複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素） バイアル当たりボツリヌス毒素を 100 U を含有する。 投与前に、バイアル当たり 4 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：2、4、16、32 U 投与方法：ベースライン時に、いずれかの用量のボトックス®を、NT 201 を投与しなかった側の足の EDB 筋に単回投与した。 Batch number：[redacted]（bulk：[redacted]）
観察期間	52 週間 ±7 日（最大）（スクリーニング期：最大 1 週間、主要評価期：16 週間、継続期：36 週間）
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： 4 週時における EDB 筋での CMAP の M 波振幅の低下率（EDB CMAP Amplitude M-wave Reduction：EDB CAmR）（%） 有効性副次評価項目： ・　すべての評価時点における EDB CAmR（%） ・　すべての評価時点における EDB 筋での CMAP の M 波振幅の変化量（mV） ・　すべての評価時点における EDB 筋での CMAP の M 波振幅面積の低下率（%） ・　EDB CAmR（%）の最大値 ・　EDB CAmR（%）が最大となるまでの時間 ・　効果持続時間 ・　EDB CAmR（%）の曲線下面積［Area Under the EDB CAmR（%）Curve：AUC］ ・　神経電気検査法の精度 ・　MRC スケールに基づく有効性の臨床的評価 ・　全身拡散能［AH 筋及び ADQ 筋における CAmR（%）］ 安全性評価項目： ・　有害事象 ・　臨床検査値 ・　身体所見及び神経学的検査 ・　バイタルサイン

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統　計　手　法	有効性主要評価項目は、ITT 及び ITT II を対象に解析した。 用量反応プロファイルは、対数変換した EDB CAmR（%）について、2 U よりも有効である最小用量を、32 U と 2 U の比較から開始する逐次的な方法で検定した。有意水準は片側 0.025 とした。有効性副次評価項目は、ITT 及び ITT II を対象に探索的に解析した。有効性副次評価項目の検定は、有意水準を両側 0.05 とし、全身拡散能では両側 0.1 とした。多重比較による調整は行わなかった。安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象とし、探索的なデータ解析手法を用いた解析又は一覧で示した。
結　　論	NT 201 及びボトックス®共に、最低用量（2 U）と最高用量（32 U）の比較で用量反応関係が認められた。治験薬投与後の麻痺効果は、すべての用量で NT 201 群とボトックス®群で同程度であった。麻痺効果の持続時間は用量依存的であり、2、4、及び 16 U ではボトックス®群と比較して NT 201 群でわずかに長かった。EDB 筋から隣接する足筋への拡散はみられず、NT 201 及びボトックス®共に忍容性も良好であった。
報 告 書 作 成 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.2-2　検査・観察

	Screening Period		Main Period									Extension Period		
Time after injection	-1 week	-1 week	Day 0	Day 1	Day 3	Day 7	Week 2 (± 3 days)	Week 4 (± 3 days)	Week 8 (± 3 days)	Week 12 (± 3 days)	Week 16 (± 3 days)	Week 26 (± 7 days)	Week 39 (± 7 days)	Week 52 (± 7 days)
Trial Visit	1	2 a)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Informed Consent	X													
Demographic Data	X													
Medical History	X													
Physical/ Neurological Examination	X							X						X
In-/ Exclusion Criteria			X											
Randomisation			X											
Injection			X											
Foot Skin Temperature	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EDB CMAP M-wave (mV)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AH CMAP M-wave (mV)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADQ CMAP M-wave (mV)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nerve Conduction	X	X	X											
Clinical Assessment	X		X					X			X	X	X	X
Blood Sampling	X							X						X
Vital Signs	X		X					X						X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication/ Diseases	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a）at least one day after Visit 1

出典：［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 1］

2.7.6.2.2　有効性

ITT では、4 週時において、NT 201 群及びボトックス®群のいずれの用量においても麻痺効果がみられ、EDB CAmR（%）はベースラインと比較して統計学的に有意に低下した［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 11］。用量反応プロファイルについて 4 週時における対数変換した EDB CAmR（%）を用いて検定を実施した結果、NT 201 群及びボトックス®群のいずれも 2 U 群と比較して 32 U 群で統計学的に有意に大きかった［NT 201 群：p = 0.019（95%信頼区間：0.195～1.370、ボトックス®群：p＝0.002（95%信頼区間：0.309～1.167）］［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 12］。NT 201 群及びボトックス®群のいずれも、4 週時における EDB CAmR（%）について、2、4、及び 16 U 群の間に意味のある差はみられなかった。

Visit 4 から Visit 14 までのすべての評価時点で、NT 201 群とボトックス®群の EDB CAmR (%) は同程度であった。治験期間中のいずれの評価時点でも、NT 201 群及びボトックス®群共に EDB CAmR（%）は、32 U 群ではその他の投与群（2、4、及び 16 U 群）と比較して大きかった［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Figure 5、Text Figure 6］。これらの結果は、Visit 4 から Visit 14

までの EDB での CMAP の M 波振幅（mV）の変化量及び M 波振幅面積の低下率（%）、並びに EDB CAmR（%）の最大値及び曲線下面積（AUC）の結果からも確認された。

NT 201 群及びボトックス®群共に、投与後 1 日目に麻痺効果が発現した。効果持続時間は、2 U 群で最も短かった（NT 201 群：22.6 週、ボトックス®群：16.3 週）。一方、32 U 群では 52 週時でも効果の持続がみられた。効果持続時間は、16 U 以下の低用量群では、ボトックス®群と比較して NT 201 群でわずかに長かった［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 25］。

4 週時の CMAP M 波の振幅（平均値）より、隣接する足筋（AH 筋、ADQ 筋）への NT 201 又はボトックス®の拡散は示されなかった［5.3.4.1-2　海外 0113 試験　Text Table 32、Text Table 36］。

2.7.6.2.3　　安全性

有害事象名は WHO-ART Q2/2002 で読み替えた。本項では ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を参考に和訳した事象名を記載し、総括報告書の WHO-ART Q2/2002 で読み替えた表記を括弧内に記載した。

有害事象は 8/32 名（25%）に発現した。このうち副作用は 2 名［NT 201 を投与した足での錯感覚（paraesthesia）1 名及びボトックス®を投与した足での下肢脱力（limb weakness）1 名］に発現した。これらはボツリヌス毒素製剤を投与したときによく知られている副作用であった。有害事象一覧を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-3 有害事象一覧

System Organ Class	Adverse Event	Adverse Event as reported	Subj. No.	Dose Group	Treatment	Severity	Relation-ship [a)]	SAE
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS （中枢・末梢神経系障害）	PARAESTHESIA （錯感覚）	PARAESTHESIA RIGHT FOOT AND DISTAL LOWER LIMB	[redacted]	4 U	Left foot BTXCo - Right foot NT 201	mild	possibly	No
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS （筋骨格系障害）	LIMB WEAKNESS （下肢脱力）	WEAKNESS AND EARLY FATIGUE IN THE WHOLE RIGHT FOOT	[redacted]	2 U	Left foot NT 201 - Right foot BTXCo	mild	probably	No
	LUMBAR PAIN （腰痛）	LUMBAGO	[redacted]	2 U	Left foot BTXCo - Right foot NT 201	moderate	not related	No
	MUSCULOSKELETAL PAIN （筋骨格痛）	MOVEMENT RELATED PAIN LEFT FOOT	[redacted]	4 U	Left foot NT 201 - Right foot BTXCo	mild	not related	No
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS （抵抗機構障害）	OTITIS MEDIA （中耳炎）	OTITIS MEDIA LEFT	[redacted]	NK	Randomisation Failure	moderate	not related	No
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS （呼吸器系障害）	BRONCHITIS （気管支炎）	BACTERIAL BRONCHITIS	[redacted]	32 U	Left foot NT 201 - Right foot BTXCo	mild	not related	No
	UPPER RESP TRACT INFECTION （上気道感染）	COMMON COLD	[redacted]	4 U	Left foot NT 201 - Right foot BTXCo	mild	not related	No
SECONDARY TERMS （二次的用語）	INFLICTED INJURY （被害的損傷）	ARM DISTORTION RIGHT SHOULDER AND UPPER ARM	[redacted]	NK	Randomisation Failure	moderate	not related	No
	INTERVERTEBRAL DISC DISORDER （椎間板障害）	NUCLEUS PULPOSUS-PROLAPSE LWK 5/S1, RADICULOPATHY S1 LEFT	[redacted]	2 U	Left foot NT 201 - Right foot BTXCo	moderate	not related	Yes
	INTERVERTEBRAL DISC DISORDER （椎間板障害）	NUCLEUS PULPOSUS-PROLAPSE LWK 5/S1, RADICULOPATHY S1 LEFT	[redacted]	2 U	Left foot NT 201 - Right foot BTXCo	moderate	not related	No
	POST-OPERATIVE WOUND INFECTION （術後創感染）	POSTOPERATIVE INFECTION OF LEFT TIP TOE AFTER ONYCHOPLASTY	[redacted]	2 U	Left foot BTXCo - Right foot NT 201	mild	not related	No
	SURGICAL INTERVENTION （外科的処置）	OP OF UPPER LEFT WISDOM TOOTH (OUT OF POSITION)	[redacted]	NK	Randomisation Failure	mild	not related	No
	SURGICAL INTERVENTION （外科的処置）	EMMERT'S ONYCHOPLASTY TIP TOE LEFT	[redacted]	2 U	Left foot BTXCo - Right foot NT 201	mild	not related	No

a) Causal relationship judged by investigator

出典：［5.3.4.1-2 海外 0113 試験 Text Table 41］

本治験で死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 2 U 群（左足 : NT 201、右足 : ボトックス®）の 1 名［椎間板障害（Intervertebral disc disorder）］に発現し、治験担当医師及び Merz Pharmaceuticals GmbH の Medical Safety Officer により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

重症度が高度の有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び神経学的検査に、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

本治験では、NT 201 投与による未知のリスク又は新たな異常所見は認められなかった。NT 201 群及びボトックス®群では、同様の安全性及び良好な忍容性が確認された。

2.7.6.3　健康女性被験者に NT 201 を単回投与したときの薬剤拡散能を他の A 型ボツリヌス毒素製剤である Vistabel®及び Dysport®と比較検討する単一施設無作為化二重盲検試験

［5.3.4.1-3, MRZ 60201-0709/1（参考資料）］

2.7.6.3.1　試験の概要

表 2.7.6.3-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	健康女性被験者に NT 201 を単回投与したときの薬剤拡散能を他の A 型ボツリヌス毒素製剤である Vistabel®及び Dysport®と比較検討する単一施設無作為化二重盲検試験
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0709/1（海外 0709 試験）
実施施設	1 施設（ドイツ）で治験を実施した。
公表文献	該当なし
開発のフェーズ	第 I 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2007 年 8 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2008 年 2 月 [redacted] 日
目的	額部に NT 201 を筋肉内投与した後の薬剤拡散能を他の A 型ボツリヌス毒素製剤である Vistabel®及び Dysport®と比較検討する。
治験デザイン	単一施設、無作為化、二重盲検
被験者数	【計画時】 30 名 【解析時】 組入れ：29 名 無作為割付け：29 名

Parameter	Not Randomized (N=29)	L-NT, R-VI (N=4)	L-VI, R-NT (N=5)	L-NT, R-DY (N=5)	L-DY, R-NT (N=5)	L-VI, R-DY (N=5)	L-DY, R-VI (N=5)	Total (N=29)
Not randomized	29 (100.0%)							
Randomized		4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	29 (100.0%)
SES		4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	29 (100.0%)
FAS		4 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	29 (100.0%)
PPS		3 (75.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	4 (80.0%)	5 (100.0%)	5 (100.0%)	23 (79.3%)
Prematurely disc. from study					1 (20.0%)			1 (3.4%)

DY: Dysport、FAS: Full Analysis Set、L: Left、NT: NT201、PPS: Per-Protocol Set、
R: Right、SES: Safety Analysis Set、VI: Vistabel,
出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 2］

診断及び主な組入れ基準	年齢が 18～65 歳、BMI（Body Mass Index）が 18～27 kg/m^2 の健康な白人女性を本治験に組み入れた。

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被　験　薬 投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まないA型ボツリヌス毒素)］ バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する。 投与前に、バイアル当たり 2.5 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：5 U（0.125 mL） 投与方法：Day 1 に、NT 201、Vistabel®、Dysport®のうち、いずれか 2 製剤を額部内に左右対称に同じ深さで筋肉内注射した。注射箇所は、瞳の中央を軸として眼窩上縁から額側に 3 cm の位置とした。 Batch number：[redacted]
対　照　薬 投与量及び投与方法	Vistabel®（有効成分：A 型ボツリヌス毒素)、日本での商品名：ボトックスビスタ® バイアル当たりボツリヌス毒素 50 U を含有する。 投与前に、バイアル当たり 1.25 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：5 U（0.125 mL） Batch number：[redacted] Dysport®（有効成分：A 型ボツリヌス毒素） バイアル当たりボツリヌス毒素 500 U を含有する。 投与前に、バイアル当たり 5 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：12.5 U（0.125 mL） Batch number：[redacted] 投与方法：Day 1 に、NT 201、Vistabel®、Dysport®のうち、いずれか 2 製剤を額部内に左右対称に同じ深さで筋肉内注射した。注射箇所は、瞳の中央を軸として眼窩上縁から額側に 3 cm の位置とした。
観　察　期　間	スクリーニング期：Day −14～Day −1 Day 1（投与日）からの後観察期：6 ヵ月
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： 投与後 6 週間と投与後 6 ヵ月間の 2 回に分けて有効性を評価した。 以下の評価項目で、NT 201 の薬剤拡散能を Vistabel®及び Dysport®と比較した。 有効性主要評価項目（投与後 6 週間及び投与後 6 ヵ月間の解析）： ・　投与後 6 週間以内の無汗領域の最大面積 有効性副次評価項目（投与後 6 ヵ月間の解析）： ・　投与後 6 ヵ月にわたる無汗領域の効果曲線下面積［Area Under the Effect (Area of Anhidrosis) Curve：AUEC］ ・　スクリーニング時、Day 8、Day 169 の麻痺効果の有無

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準(続き)	安全性： 安全性の評価期間は、投与後 6 ヵ月間とした。 安全性の評価項目を以下とした。 ・　有害事象 ・　バイタルサイン ・　身体所見 ・　心電図 ・　併用薬 ・　臨床検査値
統　計　手　法	有効性の主要評価項目（投与後 6 週間の解析）： NT 201 と Vistabel®の比較及び NT 201 と Dysport®の比較は、探索的な方法により、被験者、投与群、投与額部（左右）を因子とした線形モデルを用い、無汗領域の最大面積の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出して行った。 本治験は第 I 相試験であるため、主要評価項目の解析は PPS を対象とし、FAS を対象とした解析は感度分析とした。 有効性の副次評価項目（投与後 6 ヵ月間の解析）： 投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC は、有効性の主要評価項目と同様の方法で解析した。また、スクリーニング時、Day 8、及び Day 169 の麻痺のある被験者の集計を行った。副次評価項目の解析は、PPS を対象とした。
結　　論	投与後 6 週間以内の NT 201 群［5 U（0.125 mL）］と Vistabel®群［5 U（0.125 mL）］の無汗領域の最大面積に、統計学的に有意な差は認められなかった（90%信頼区間：−3.7～101.5）。Dysport®群［12.5 U（0.125 mL）］の無汗領域の最大面積は、比較可能な投与量では NT 201 群［5 U（0.125 mL）］と比較して統計学的に有意に大きかった（90%信頼区間：84.1～186.4）。 6 ヵ月間の NT 201 群の無汗領域の AUEC は、Vistabel®群と同程度であった。Dysport®群の無汗領域の AUEC は、NT 201 群と比較して統計学的に有意に大きかった。 本治験で認められた副作用はごくわずかであり、ほとんどの有害事象は治験薬と因果関係は「関連なし」と判断された。また、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。
報 告 書 作 成 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.3-2　検査・観察

Days	Screening d-14 to d-1	d1	d4, d8, d15, d22, d29, d43, d57, d85, d113, d141 (time window ±1)	Final Visit d169 (time window ±1)
Informed Consent	X			
In-/Exclusion Criteria	X	X		
Demographics	X			
Medical History	X			
Physical Examination	X			X
Vital Signs	X	X [a)]		X
Body Temperature	X	X [b)]		
ECG	X			X
Pregnancy test	X	X		X
Clinical Chemistry, and coagulation	X			X
Serology	X			
Hematology	X			X
Pharmacogenetics		X [c)]		
Antibodies		X		
Sweating test (individual sweating time)	X [d)]			
Injection		X		
Assessment of skin reaction 1 hour post-dose		X		
Assessment of well being 1 hour post-dose		X		
Minor test [e)]	X [d)]		X	X
Contraction test [e)]	X [d)]		X	X
Adverse Event inquiry		X	X	X
Previous and Concomitant medication	X	X	X	X

a）pre-dose and 1 hour postdose
b）pre-dose temperature
c）only if consent was given
d）may have been done on a separate day
e）including photo documentation

出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 1］

2.7.6.3.2　有効性

有効性主要評価項目は、被験者、投与額部（左右）、及び投与群を因子とする線形モデルを用いて解析した。投与額部は、結果に影響を与える因子であるか確認するために初期モデルに含めたが、その影響に明らかな重要性は認められなかったため、最終モデルには含めなかった。

PPS での投与後 6 週間の無汗領域の最大面積（mm^2）の記述統計量を表 2.7.6.3-3 に示す。

いずれの被験者でも A 型ボツリヌス毒素製剤に対する反応があり、両側の額部に無汗領域が認められた。

表 2.7.6.3-3　投与後 6 週間の無汗領域の最大面積（mm²）（PPS）

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

出典：[5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 4]

PPS における投与後 6 週間の無汗領域の最大面積を比較した結果について、被験者（ランダム因子は表に示していない）、投与額部及び投与群を因子としたモデル（初期モデル）での結果を表 2.7.6.3-4 に、被験者（ランダム因子は表に示していない）及び投与群を因子としたモデル（最終モデル）での結果を表 2.7.6.3-5 に示す。

無汗領域の最大面積について、NT 201 群と Dysport®群の差（Dysport®群−NT 201 群）の 90%信頼区間は、初期モデル及び最終モデルのいずれも 0 を大きく超えていることから、無汗領域の最大面積は NT 201 群と比較して Dysport®群で統計学的に有意に大きいことが示された。

一方、NT 201 群と Vistabel®群の差（Vistabel®群−NT 201 群）の 90%信頼区間は、初期モデル及び最終モデルのいずれも 0 を含んでいることから、NT 201 群と Vistabel®群の間に統計学的に有意な差はないことが示された。

表 2.7.6.3-4　投与後 6 週間の無汗領域の最大面積（mm²）［因子：被験者、投与額部（左右）、投与群］（PPS）

			Change from NT 201			
					90% CI	
Treatment	LS Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper
NT 201	325.5	33.42				
Vistabel	373.7	31.52	48.2	30.97	-5.5	101.9
Dysport	459.2	31.06	133.7	30.23	81.3	186.1

Effect	DF	F	p-value
TREATMENT	2	10.72	0.0009
SIDE(TREATMENT)	3	0.597	0.6251

出典：[5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 6]

表 2.7.6.3-5　投与後 6 週間の無汗領域の最大面積（mm²）（因子：被験者、投与群）（PPS）

			Change from NT 201			
					90% CI	
Treatment	LS Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper
NT 201	325.0	32.85				
Vistabel	373.9	31.01	48.9	30.57	-3.7	101.5
Dysport	460.2	30.53	135.2	29.75	84.1	186.4

Effect	DF	F	p-value
TREATMENT	2	11.30	0.0005

出典：[5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 8]

PPS における、投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC の記述統計量を表 2.7.6.3-6 に示す。投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC は、NT 201 群と Vistabel®群で同程度であったが、Dysport®群では NT 201 群と比較して大きかった。

表 2.7.6.3-6　投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC（d· mm²）（PPS）

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

出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 10］

PPS における投与後 6 ヵ月間の AUEC（d· mm²）を比較した結果について、被験者（ランダム因子は表に示していない）、投与額部（左右）、及び投与群を因子としたモデル（初期モデル）での結果を表 2.7.6.3-7 に、被験者（ランダム因子は表に示していない）及び投与群を因子としたモデル（最終モデル）での結果を表 2.7.6.3-8 に示す。

無汗領域の AUEC について、NT 201 群と Vistabel®群の差（Vistabel®群−NT 201 群）の 90%信頼区間は、初期モデル及び最終モデルのいずれも 0 を含んでいることから、無汗領域の AUEC は NT 201 群と Vistabel®群の間で同程度の効果が示された。

NT 201 群と Dysport®群の差（Dysport®群−NT 201 群）の 90%信頼区間は、初期モデル及び最終モデルのいずれも完全に 0 を超えていることから、無汗領域の AUEC について NT 201 群と Dysport®群で統計学的な有意差が示された。

表 2.7.6.3-7　投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC（d· mm²）［因子：被験者、投与額部（左右）、投与群］（PPS）

			Change from NT 201			
					90% CI	
Treatment	LS Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper
NT 201	39184.5	4660.31				
Vistabel	43369.1	4427.92	4184.6	4030.41	-2804.4	11173.6
Dysport	51966.1	4372.17	12781.6	3932.88	5961.8	19601.5

Effect	DF	F	p-value
TREATMENT	2	5.937	0.0105
SIDE(TREATMENT)	3	1.166	0.3503

出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 13］

表 2.7.6.3-8　投与後 6 ヵ月間の無汗領域の AUEC（d· mm²）（因子：被験者、投与群）（PPS）

			Change from NT 201			
					90% CI	
Treatment	LS Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper
NT 201	39283.8	4650.35				
Vistabel	43352.2	4416.57	4068.4	4099.48	-2985.8	11122.5
Dysport	51957.1	4354.97	12673.3	3988.00	5811.0	19535.6

Effect	DF	F	p-value
TREATMENT	2	5.695	0.0106

出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 15］

すべての被験者で投与 6 ヵ月後に無汗症状が認められたが、麻痺効果が認められたのは数名であった［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 14.2.2.4.1］。A 型ボツリヌス毒素による発汗の阻害効果は、筋収縮の阻害効果に比べて長く持続すると考えられた。

2.7.6.3.3　安全性

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）Version 10.1 で読み替えた。本項では原文の英語事象名［基本語（Preferred Term : PT）］を MedDRA Version 10.1 で日本語に変換して記載した。

治験薬を投与された 29 名すべてを安全性解析対象集団とした。有害事象は NT 201-Vistabel®群で 5/9 名（55.6%）、NT 201-Dysport®群で 6/10 名（60.0%）、Vistabel®-Dysport®群で 7/10 名（70.0%）に発現した。いずれの投与群でも鼻咽頭炎の発現割合が最も高かった［NT 201-Vistabel®群 3/9 名（33.3%）、NT 201-Dysport®群 2/10 名（20.0%）、Vistabel®-Dysport®群 5/10 名（50.0%）］［5.3.4.1-3 海外 0709 試験　Table 18］。副作用は NT 201-Dysport®群の 1 名に発現した顔面不全麻痺及び Vistabel®-Dysport®群の 1 名に発現した湿疹であった。そのうち湿疹は治験手順との因果関係は「関連あり」と判断されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 16.2.3.2］。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 14.3.1.4］。有害事象の要約を表 2.7.6.3-9 に示す。

表 2.7.6.3-9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	NT-VI (N=9)	NT-DY (N=10)	VI-DY (N=10)	Total (N=29)
Any AE	5 (55.6%)	6 (60.0%)	7 (70.0%)	18 (62.1%)
Any AE of severe intensity	0	0	0	0
Any serious AE	0	0	0	0
Died	0	0	0	0
Any drug related AE	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (6.9%)
Any drug related AE of severe intensity	0	0	0	0
Any drug related serious AE	0	0	0	0
Any AE of Special Interest	0	1 (10.0%)	0	1 (3.4%)

AE: Adverse event、DY: Dysport、NT: NT201、VI: Vistabel,
出典：［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 17］

本治験では、死亡、重篤な有害事象、及び高度の有害事象は認められなかった。

本治験では、眼瞼下垂（blepharoptosis）及び眉毛下垂（brow ptosis）を特に注目すべき有害事象とした。特に注目すべき有害事象は、NT 201-Dysport®群の 1 名に発現した顔面不全麻痺であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.4.1-3　海外 0709 試験　Table 16.2.3.2］。

臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図検査の結果、臨床的に問題となる異常は報告されなかった。

全体的に忍容性は良好であった。

2.7.6.4　脳卒中後の上肢痙縮に対する 2 用量の NT 201 の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検忍容性導入期及び非盲検継続期を含む）[5.3.5.1-1, MRZ60201_3099_1（評価資料）]

2.7.6.4.1　試験の概要

表 2.7.6.4-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	脳卒中後の上肢痙縮に対する 2 用量の NT 201 の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検忍容性導入期及び非盲検継続期を含む）
治験実施計画書番号	MRZ60201_3099_1（国内 3099 試験）
実施施設	本邦の 32 施設で治験を実施した。
公表文献	該当なし
開発のフェーズ	第 III 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2015 年 11 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2018 年 4 月 [redacted] 日
目的	主目的： 脳卒中後の上肢痙縮を有する東アジア人[注 1)]を対象に、2 用量の NT 201 を単回投与したときのプラセボに対する有効性を、手関節屈曲（flexed wrist）における Modified Ashworth Scale（MAS）を用いて検証する。 副目的： ・ 400 U（シナリオ 1）又は 240 U（シナリオ 2）までの投与量での NT 201 の安全性をプラセボと比較し検討する ・ 機能障害スケール（Disability Assessment Scale : DAS）並びに被験者、医師、及び介護者[注 2)]による機能障害度の全般的印象（Clinical Global Impression : CGI）により、NT 201 のプラセボに対する有効性を検討する ・ 手関節屈曲以外の上肢の臨床パターンにおける MAS により、NT 201 のプラセボに対する有効性を検討する ・ 52 週［二重盲検主要評価期（Main Period : MP）及び非盲検継続期（Open-Label Extension 期 : OLEX 期）］まで反復投与したときの NT 201 の安全性を検討する
治験デザイン	本治験は、非盲検の忍容性導入期（Lead-in Tolerability Period : LITP）、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検の MP、及びその後の 3 回の投与サイクルからなる OLEX 期を設けた、多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験とした。治験デザインのフローチャートを図 2.7.6.4-1 に示す。

注1)　試験計画時に、本邦の治験実施医療機関から登録される被験者（日本人）のみで目標症例数の登録を達成することが困難であった場合に、韓国の治験実施医療機関からの被験者（韓国人）を含めることが可能とされたが、本邦の 32 施設（被験者の登録は 31 施設）で実施され、被験者が組入れられた。

注2)　担当の理学療法士、作業療法士、又は介護者と解される。理学療法士、作業療法士、又は介護者がいない被験者、担当の理学療法士、作業療法士、又は介護者が治験参加を望まない被験者、及び理学療法士、作業療法士、又は介護者が質問への回答に同意しない被験者については、理学療法士／作業療法士／介護者による CGI の評価は行わない。

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>治験デザイン（続き）</td><td>【LITP】
本パートは非盲検で実施した。NT 201 400 U を上肢痙縮（前腕及び上腕）に単回投与し、引き続き 12 週間の観察期間を設けた。LITP の結果を基に、MP の高用量及び OLEX 期の投与量を以下に従い決定した。
LITP での NT 201 400 U 単回投与の忍容性が良好であった場合：400 U（前腕及び上腕）（シナリオ 1）
LITP での NT 201 400 U 単回投与の忍容性が不良であった場合：240 U（前腕のみ）（シナリオ 2）。

【MP】
本パートは無作為化、プラセボ対照、二重盲検で実施した。上肢痙縮に NT 201 又はプラセボを単回投与し、引き続き 12 週間の観察期間を設けた。投与量は LITP の結果に基づき決定したシナリオ 1 又はシナリオ 2 のいずれかとし、高用量 NT 201 群、高用量プラセボ群、低用量 NT 201 群、低用量プラセボ群に被験者を 4：2：2：1 の比で無作為割付けした。
<table>
<tr><th></th><th>高用量群</th><th>低用量群</th></tr>
<tr><td>シナリオ 1</td><td>NT 201 400 U 又は 400 U プラセボ単回投与</td><td>NT 201 250 U 又は 250 U プラセボ単回投与</td></tr>
<tr><td>シナリオ 2</td><td>NT 201 240 U 又は 240 U プラセボ単回投与</td><td>NT 201 150 U 又は 150 U プラセボ単回投与</td></tr>
</table>
なお、LITP の結果に基づき MP では、シナリオ 1 で NT 201 を投与した。

【OLEX 期】
LITP 又は MP を完了した被験者を OLEX 期に組み入れた。
本パートは非盲検、非対照、反復投与で実施した。全被験者への投与量は 400 U とし、3 回の投与サイクルを設けた。各投与サイクル開始時に NT 201 投与継続の適格性を確認し、OLEX サイクル 1 及び OLEX サイクル 2 では NT 201 投与後 10～14 週間、OLEX サイクル 3 では NT 201 投与後 12 週間の観察期間を設けた。</td></tr>
<tr><td>被　験　者　数</td><td>合計 109 名の被験者の組入れを計画した。各投与期における計画時及び実際の被験者数は以下のとおり。
【LITP】
計画時：10 名
スクリーニング時：12 名
組入れ及び投与例：11 名
完了例：10 名
安全性解析対象集団：11 名
最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：11 名</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者数（続き）	【MP】 計画時：99 名（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名、NT 201 250 U 群 22 名、プラセボ 250 U 群 11 名、以下同順） スクリーニング時：110 名 割付け及び投与例：100 名（44 名、22 名、23 名、11 名） 完了例：90 名（38 名、19 名、22 名、11 名） 安全性解析対象集団：100 名（44 名、22 名、23 名、11 名） FAS：100 名（44 名、22 名、23 名、11 名） 治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）：97 名（43 名、21 名、22 名、11 名） 【OLEX 期】 計画時：109 名 組入れ及び投与例：100 名 完了例：82 名 安全性解析対象集団：100 名 FAS：100 名 被験者数の設定根拠 被験者数は、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）[1)] を参考に算出した。この試験では、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 12 週時までの変化量の曲線下面積（Area Under the Curve：AUC）の投与群間差は、高用量（200～240 U）を用いた場合に 6.8、標準偏差は実薬群で 8.9、プラセボ群で 4.7 であった。目標とする検出力を 90%、有意水準を 0.05 に設定した。割付比は高用量 NT 201 群：高用量プラセボ群：低用量 NT 201 群：低用量プラセボ群 ＝4：2：2：1 とした。 NT 201 の過去に実施した試験結果から、MP における早期中止率は約 10%と推定された。また、本治験では、医学的に 400 U の NT 201 治療が必要な患者を対象とした点で、ボトックス®の国内第 III 相試験（509 試験）の対象患者と異なる。有効性及び安全性に対するこれらの相違点の影響は不明であるため、検出される投与群間差を 5.6 に下げて被験者数を設定した。 SAS により不等分散の t 検定を行った結果、被験者数は高用量 NT 201 群で 44、高用量プラセボ群で 22 と算出された。この結果から、計画された割付比を達成するために、被験者数は高用量 NT 201 群で 44 名、高用量プラセボ群で 22 名が妥当であると考えられた。さらに、低用量 NT 201 群で 22 名、低用量プラセボ群で 11 名として、合計 99 名の被験者を 4：2：2：1（高用量 NT 201 群：高用量プラセボ群：低用量 NT 201 群：低用量プラセボ群）で無作為割付けすることとした。 LITP では、無作為化せず、10 名の被験者を登録することとした。LITP に登録された被験者は MP では組み入れないこととし、適格性が確認された被験者は OLEX 期への移行を可とした。LITP では最低評価例数を 10 名とし、中止した被験者があった場合には代わりの被験者を登録することとした。 以上、被験者数は 109 名とし、LITP を含む治験全体で、1 施設当たりの登録被験者数は 30 名を超えないこととした。

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準	診断：脳卒中後の上肢痙縮 主な選択基準： ・ 年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女（LITP では 65 歳未満） ・ 体重が 40 kg 以上の患者 ・ 各スクリーニング時（LITP 又は MP）の 6 ヵ月以上前の脳卒中による手首及び手指の片側上肢痙縮が、適切な医師（神経内科医、リハビリテーション科医など）によって診断された患者 ・ 脳卒中後の上肢痙縮を有するボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者、又は治療歴のある患者。ボツリヌス毒素製剤の治療歴のある患者の場合、最後のボツリヌス毒素製剤投与から、各スクリーニング時（LITP 又は MP）までに 16 週以上経過していること。 ・ スクリーニング時及びベースライン時の MAS スコアが、手関節屈曲で 3 以上及び握りこぶし状変形（clenched fist）で 2 以上である患者 ・ スクリーニング時及びベースライン時の DAS スコアが、一つ以上の項目［手の衛生状態（hygiene）、疼痛（pain）、着衣動作（dressing）、又は肢位（limb position）］で 2 以上である患者 ・ LITP では以下の基準を適用した。 - スクリーニング時及びベースライン時の肘屈曲（flexed elbow）の MAS スコアが 2 以上である患者 - 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に総用量 400 U の NT 201 投与が必要と判断した患者で、かつ、以下のいずれかを満たす患者 A) 掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）の臨床パターンが認められ、掌中の母指屈曲の MAS スコアが 2 以上の場合、掌中の母指屈曲を含む上肢の臨床パターンの治療が必要と判断された患者 B) 掌中の母指屈曲の臨床パターンが認められない場合、掌中の母指屈曲の治療以外の上肢の臨床パターンの治療が必要と判断された患者 ・ MP でシナリオ 1 の場合、以下の基準を適用した。 - スクリーニング時及びベースライン時の肘屈曲及び／又は前腕回内（pronated forearm）の MAS スコアが 2 以上の患者 - 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に総用量 400 U の NT 201 投与が必要と判断した患者で、かつ、以下のいずれかを満たす患者 A) 掌中の母指屈曲の臨床パターンが認められ、掌中の母指屈曲の MAS スコアが 2 以上の場合、掌中の母指屈曲を含む上肢の臨床パターンの治療が必要と判断された患者 B) 掌中の母指屈曲の臨床パターンが認められない場合、掌中の母指屈曲の治療以外の上肢の臨床パターンの治療が必要と判断された患者 OLEX 期の再投与のための主な適格性基準： ・ 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に予定される用量の NT 201 投与が必要と判断した被験者 ・ 体重が 40 kg 以上の被験者 ・ 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が陰性の被験者

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	・　抗凝固療法を受けている場合、活性化部分トロンボプラスチン時間（Activated Partial Thromboplastin Time：APTT）値が 80 秒以下又は国際標準比（International Normalized Ratio：INR）値が 2.5 以下の被験者 ・　来院時に投与予定部位に感染又は炎症がない被験者 主な除外基準： ・　投与予定の患部関節に、固定性拘縮（定義：受動的に伸張させる場合、関節可動域が重度に制限されるもの）又はその他の筋緊張亢進（固縮など）が認められる患者 ・　両側の上肢に不全麻痺、麻痺又は四肢不全麻痺が認められる患者 ・　スクリーニング前 8 週間又はスクリーニング期間中に、治療標的肢に対して外科手術を受けた患者 ・　治療標的筋の痙縮に対して外科的治療歴又はその計画がある患者 ・　治療標的肢の筋肉に重度の萎縮がある患者 ・　治療標的肢へのフェノール又はアルコール注入の治療歴又はその計画がある患者、及び治験中に身体（注入部位は問わない）へのフェノール又はアルコール注入の治療予定がある患者 ・　投与予定部位に、神経筋伝達に影響する非経口薬（バクロフェンの髄腔内投与、麻酔に使用するツボクラリン型の筋弛緩剤など）、アミノキノリン、又は局所麻酔薬が、スクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画されている患者 ・　末梢筋弛緩作用をもつ鎮痙薬（ダントロレンの筋肉内投与など）をスクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画されている患者
被験薬 投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス神経毒素）］。 バイアル当たりボツリヌス毒素 100 又は 50 U を含有。 投与前にバイアル当たり 2.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量： 【LITP】 ・　総用量 400 U の NT 201 を片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に投与した。 【MP】 ・　シナリオ 1（LITP での NT 201 400 U 単回投与の忍容性が良好であった場合）： 総用量 400 U 又は 250 U の NT 201（又は対応する用量のプラセボ）を片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に投与した。 ・　シナリオ 2（LITP での NT 201 400 U 単回投与の忍容性が不良であった場合）： 総用量 240 U 又は 150 U の NT 201（又は対応する用量のプラセボ）を片腕の種々の前腕筋のみに投与した。 【OLEX 期】 ・　3 回の各 OLEX サイクルで、総用量 400 U（シナリオ 1 の場合）又は 240 U（シナリオ 2 の場合）の NT 201 を、MP で投与した各上肢筋に投与した。 投与方法：筋肉内投与

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被　験　薬 投与量及び投与方法 （　続　き　）	Batch number：[redacted] Bulk batch numbers：[redacted]（LITP 100 U）、[redacted]（MP 100 U）、[redacted]（MP 50 U）、[redacted]（OLEX 期 100 U） 用法用量の設定根拠 本邦では、上肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤としてボトックス®が承認されており、その最大投与量は 240 U である。本治験で高用量群として設定した 400 U は、欧米では、既に実施された第 III 相試験 [2)、3)、4)、5)] 結果に基づき、上肢痙縮の適応で承認されている用量である。神経学的有効性の検討の結果 [6)]、ボトックス®と NT 201 は 1 : 1 の投与単位で有効性が同等であると考えられており、NT 201 の 400 U 投与が可能となることで、個々の患者での必要性に合わせた上肢痙縮の治療範囲を広げられると考えることから、最大投与量を 400 U と設定した。また、ボトックス®では国内第 III 相試験（509 試験）で前腕、上腕の緊張筋は投与対象外であったが、上肢痙縮患者ではこれらの筋肉でも治療が必要であると考えられることから、本治験での投与筋を設定した。 MP では筋肉ごとの NT 201 の用量を固定したが、OLEX 期では個々の被験者の臨床上のニーズに対応するため、事前に規定した範囲内で筋肉ごとの投与量を調整可能とした。OLEX 期での次投与までの期間も、個々の被験者の臨床上のニーズに対応するため、事前に規定した再投与基準に従って 10～14 週の範囲内で変動可能とした。また、本治験における筋肉ごとの投与量は、欧州（Xeomin®）における脳卒中後の上肢痙縮に対する承認用量 [7)] に基づいて設定した。また、この用量範囲は、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者に対する適正な初回投与量及び反復投与量 [8)] を参考にした。 A 型ボツリヌス毒素は、成人の痙縮治療に推奨されている [9)、10)]。NT 201 400 U は国際推奨用量 [11)] の標準範囲内であり、米国の団体 Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders（WE MOVE）が推奨する来院当たりの最大全身用量（ボトックス®で 400～600 U）と同様である。 以上より、上肢痙縮治療における NT 201 の安全性及び有効性について、NT 201 400 U で検討を継続することは妥当であると考えられ、本治験の用量として設定した。しかし、アジア人集団における NT 201 の安全性及び忍容性のデータが少ないことから、本治験では 400 U における忍容性を評価するために、以下の内容を追加で設定した。 ・　非盲検下で 10 名の被験者に NT 201 400 U を投与する LITP で初期評価を実施し、MP（プラセボ対照、無作為化、二重盲検）を開始する前に安全性を十分に評価する。 ・　上記の安全性評価の結果に基づき、治験依頼者（Merz 社）が独立データモニタリング委員会の意見を受けて、MP での NT 201 の 400 U の妥当性を判断し、必要に応じて 240 U に減量する（「シナリオ 1」又は「シナリオ 2」のいずれかを選択する）。 ・　上記の決定とは別に、MP では、少数の低用量群（シナリオ 1 の場合は 400 U に対して 250 U、シナリオ 2 の場合は 240 U に対して 150 U）を設定する。 ・　OLEX 期には、全被験者に 400 U（シナリオ 1 の場合）又は 240 U（シナリオ 2 の場合）を投与する。

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
対照薬 投与量及び投与方法	被験薬に対応するプラセボ（ボツリヌス毒素が含有されていないことを除き、被験薬と一致）。プラセボは MP のみに用いた。 投与前にバイアル当たり 2.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与方法：筋肉内投与 Batch number：[redacted] Bulk batch number：[redacted]
観察期間	スクリーニング期：1 週間以内 スクリーニング期を除く全体の治験期間：44～52 週間。ただし、LITP から OLEX 期に移行した被験者の全体の治験期間は、両期間の間に待機時間があるため、前もって規定しなかった。各期間の内訳を以下に示す。 LITP：12 週間（投与サイクル 1） MP：12 週間（投与サイクル 1） OLEX 期：32～40 週間［10～14 週間（投与サイクル 2 及び投与サイクル 3）、12 週間（投与サイクル 4）］
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目（MP）： 手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC 有効性副次評価項目（MP）： 手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量 その他の有効性評価項目： 【LITP】 ・ 手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから LITP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC ・ 手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量 ・ 手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時以外の各評価時点までの変化量 ・ 握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量 ・ 肘屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（該当する場合） ・ 前腕回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（該当する場合） ・ 掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（母指筋に治験薬投与を受けた被験者） ・ 主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）（スクリーニング時に選択）における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量 ・ DAS の各評価項目（手の衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位）における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準(続き)	【MP】 ・ 手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時以外の各評価時点までの変化量 ・ 握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量 ・ 肘屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（該当する場合） ・ 前腕回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（該当する場合） ・ 掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（母指筋に治験薬投与を受けた被験者） ・ 主要な DAS 評価項目（スクリーニング時に選択）における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量 ・ DAS の各評価項目（手の衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位）における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量 ・ 医師、被験者、及び介護者の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量 【OLEX 期】 ・ 手関節屈曲、握りこぶし状変形、肘屈曲、前腕回内、及び掌中の母指屈曲における MAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量 ・ 主要な DAS 評価項目及び DAS の各評価項目における DAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量 ・ 医師、被験者、及び介護者の評価による CGI スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量 安全性： ・ 有害事象 ・ 医師による忍容性の全般的評価 ・ バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数、呼吸数） ・ 体重及び Body Mass Index（BMI） ・ 臨床検査 ・ 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体 ・ 妊娠検査

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統　計　手　法	有効性主要評価項目： 有効性主要評価項目は、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC とした。 FAS（治験薬の投与を受け、少なくともベースライン時の手関節屈曲における MAS スコアが得られている全被験者）を対象に、階層的手順によって検証的検定を実施した。すなわち、最初に NT 201 400 U 群と対応する用量のプラセボ群を比較し、統計学的に有意な結果が認められた場合にのみ、続いて NT 201 250 U 群と対応する用量のプラセボ群を比較することとした。手関節屈曲における MAS スコアのベースライン値を共変量とし、施設（地域を考慮して併合する）、投与群、及び性別を因子として、共分散分析を行った（有意水準は両側 5%）。各投与群の最小二乗平均値とその群間差に関して、標準誤差及び 95%信頼区間を示すと共に、共分散分析による p 値も示した。 単発の欠測値は補完せず、欠測値以外のスコアで変化量の AUC を算出した。連続した欠測値は、ベースライン値による欠測値の補完（Baseline Observation Carried Forward：BOCF）法により補完した。各群での治験中止の被験者数は同程度と考えられるため、保守的な補完方法と考えた。 主要評価項目に対する感度分析として、PPS（FAS のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者）を対象として解析した。また、FAS のうち欠測のない被験者のみ（Complete Case：CC）の解析で、欠測値の補完の影響を確認した。 さらに、全体及び共分散分析の因子レベルの両方について、投与群ごとに標準的な記述統計量で示した。投与群ごとに上肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に記述統計量を算出し、変化量の AUC への影響を評価した。 有効性副次評価項目： 有効性副次評価項目は、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量とした。 FAS 及び PPS を対象とした。有効性主要評価項目の解析と同様に共分散分析（有意水準は両側 5%）を行い、欠測値は BOCF 法で補完し、その影響を FAS を対象とした Observed Case（OC）の解析で確認した。各投与群の最小二乗平均値とその群間差に関して、標準誤差及び 95%信頼区間を示すと共に、共分散分析による p 値も示した。4 週時の手関節屈曲における MAS スコア及びベースラインからの変化量については、記述統計量も示した。また、投与群ごとに上肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に記述統計量を算出した。 その他の有効性評価項目： LITP、MP、及び OLEX 期の FAS を対象とし、MP での MAS スコアのみ、PPS を対象としたサポーティブな解析を行った。連続変数（実測値及びベースラインからの変化量）は記述統計量で示し、カテゴリカルデータはデータ数及び百分率で示し、ベースライン及びベースライン後の分布に関するシフトテーブルを作成した。 適宜、信頼区間及び p 値を示した。また、可能な場合には、主要評価項目や副次評価項目と同様に、ベースライン値を共変量とし、性別、施設、及び投与群を因子とした探索的な共分散分析を行った。なお、LITP 及び OLEX 期のデータについては、検定は行わずに記述統計量のみを示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	安全性： 安全性解析対象集団(少なくとも 1 回以上治験薬を投与された全被験者)を対象に解析を実施した。 有害事象は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）別に集計した。MP では、治験薬投与下で発現した有害事象の発現割合を投与群ごと、及び NT 201 群とプラセボ群はそれぞれの用量群を統合して算出した。LITP の有害事象発現割合も算出した。OLEX 期では、OLEX サイクルごと及び OLEX 期全体での有害事象発現割合を算出した。OLEX 期の有害事象の解析は、LITP 又は MP の投与群ごとに実施すると共に、投与群を統合した全体での解析も行った。中止に至った有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象の一覧表を作成し、各事象の発現割合も示した。 臨床検査値、バイタルサイン、及び体重については、測定値及びベースラインからの変化量に関する記述統計量を示した。また、臨床検査値及びバイタルサインについては、欠測数と基準範囲の上限及び下限を超えた被験者の度数分布表を示すと共に、ベースラインからのシフトテーブルを作成した。抗体検査については、ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別及び全体で、2 種類の抗体検査［特異的な蛍光免疫測定法（Fluorescence Immunoassay：FIA）及び片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA)］の結果を集計した。医師による忍容性の全般的評価を記述統計量と度数分布で示すと共に、NT 201 群とプラセボ群の分布に関して、Mann-Whitney 検定を行った。
結　　論	脳卒中後上肢痙縮患者を対象とした試験（本邦の治験実施医療機関のみで実施）の結果、NT 201 400 U ではプラセボと比較して、上肢の各臨床パターンに対する MAS スコア、主要な DAS 評価項目、及び疼痛を除く DAS の各評価項目における DAS スコアの評価で統計学的に有意な改善を示した。NT 201 250 U ではプラセボと比較して、掌中の母指屈曲を除く上肢の各臨床パターンに対する MAS スコア、主要な DAS 評価項目、及び手の衛生状態を除く DAS の各評価項目における DAS スコアの評価で統計学的に有意な改善を示した。NT 201 400 U では、医師及び被験者の CGI スコアにおいても、プラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。 本治験の結果から、上肢痙縮患者における NT 201 の安全性及び忍容性が確認された。
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

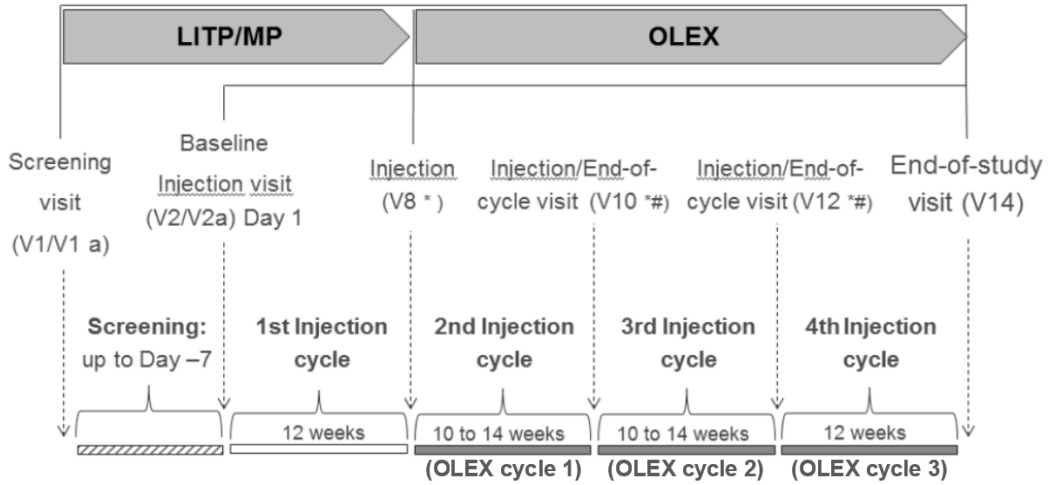


図 2.7.6.4-1　治験のフローチャート

* OLEX 期：被験者が再投与基準を満たす場合、Visit 8、Visit 10、及び Visit 12 の来院は必須とした。投与サイクル 2 又は投与サイクル 3 の 10 週時又は 12 週時の来院時に、被験者が再投与基準を満たさない場合、任意で 2 回の適格性評価来院を実施することを可能とした。
# Visit 10 及び Visit 12 の投与日は、先行するサイクルの最終来院を兼ねる。
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Figure 1］

表 2.7.6.4-2　検査・観察（LITP）

Purpose of visit	Screening	Injection (baseline)	Control	Control	Control	End-of-cycle
Visit no.	V1a	V2a	V3a	V4a	V5a	V6a
Day/Week	within 7 days	Day 1	Week 1	Week 4	Week 8	Week 12
Visit window (tolerance in days)		0	± 2	± 3	± 3	± 3
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Pregnancy test [a)]	X [a)]	X [a)]				X [a)]
Demographic data	X					
Medical history/Concomitant diseases	X					
Previous/Concomitant medication [b)]	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X	X	X	X	X
Body weight and height [c)]	X	X				X
Physical & neurological examination	X					X
12-lead ECG	X					
Pre-Injection coagulation test (INR or APTT) [d)]		X				
Injection of NT 201		X				
Blood sampling for safety [e)]	X					X
Blood sampling for antibody test		X				X
Disability assessment scale [g)]	X	X		X	X	X
Modified Ashworth scale [g)]	X	X	X	X	X	X
Global assessment of tolerability						X
AE [h)]	X	X	X	X	X	X
AESI [f)]			X	X	X	X

AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, APTT: activated partial thromboplastin time, ECG: electrocardiogram, INR: international normalized ratio

a）For women of child-bearing potential (serum test at Visit 1a and 6a, urine test at Visit 2a).

b）To include all medications and non-drug treatments according to exclusion criteria.

c）Height measured at screening only (V1a).

d）Only applicable to subjects who took coumarins or direct thrombin inhibitors. Injection was only allowed if the subject had an INR ≤ 2.5 or APTT ≤ 80 sec.

e）Hematology, serum chemistry, and coagulation; HbA1c at screening only.

f）Active questioning for AESI terms beginning at control V3a.

g）MAS and DAS had to be evaluated before the injection of study medication.

h）Prior to injection and 30 min after injection.

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 8］

表 2.7.6.4-3　検査・観察（MP）

Purpose of visit	Screening	Injection (baseline)	Control	Control	Control	End-of-cycle
Visit no.	V1	V2	V3	V4	V5 & V6	V7 [a)]
Day/Week	within 7 days	Day 1	Week 1	Week 4	Week 6/8	Week 12
Visit window (tolerance in days)		0	± 2	± 3	± 3	± 3
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Pregnancy test [b)]	X [b)]	X [b)]				X [b)]
Demographic data	X					
Medical history & Concomitant diseases	X					
Previous & Concomitant medication [c)]	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X	X	X	X	X
Body weight and height [d)]	X	X				X
Physical & neurological examination	X					X
12-lead ECG	X					
Pre-Injection coagulation test (INR or APTT) [e)]		X				
Randomization		X				
Injection of NT 201/placebo		X				
Blood sampling for safety [f)]	X					X
Blood sampling for antibody test		X				X
Disability Assessment Scale [h)]	X	X		X	X	X
Modified Ashworth Scale [h)]	X	X	X	X	X	X
Clinical Global Impression [h)]		X		X		X
Global assessment of tolerability [h)]						X
AE [i)]	X	X	X	X	X	X
AESI [g)]			X	X	X	X

AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, APTT: activated partial thromboplastin time, ECG: electrocardiogram, INR: international normalized ratio

a）At V7, eligibility for re-injection was assessed. If all of these criteria were met, then the procedures for the first visit of the OLEX period were performed on the same day. If the subject was not found to be eligible for further treatment, then he/she was withdrawn from the study.

b）For women of child-bearing potential (serum test at V1 and V7, urine test at V2).

c）To include all medications and non-drug treatments.

d）Height to be measured at screening only (V1).

e）Only applicable to subjects who took coumarins or direct thrombin inhibitors. Injection was only allowed if the subject had an INR ≤ 2.5 or APTT ≤ 80 sec.

f）Hematology, serum chemistry, and coagulation; HbA1c at screening only.

g）Active questioning for AESI terms beginning at control V3.

h）MAS, DAS, CGI and Global assessment of tolerability had to be evaluated before the injection of study medication.

i）Prior to injection and 30 min after injection.

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 9］

表 2.7.6.4-4　検査・観察（OLEX 期）

Purpose of visit	Injection	Control	Eligibility check	Injection	Control	Eligibility check	Injection	Control	End of study [a]
OLEX cycle no.	1			2			3		
Visit no.	V8	V9	EV1/2 [b]	V10	V11	EV3/4 [b]	V12	V13	V14
Day (D)/Week (W) within given cycle	D1 [b]	W4	W10 and, if needed, W12 [b]	D1 [b],[c]	W4	W10 and, if needed, W12 [b]	D1 [b],[c]	W4	W12
Visit window (tolerance; days)	–	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3
Eligibility criteria for re-injection [b]	(X)		X	X		X	X		
Pregnancy test [d]	X [d]		X [d]	X [d]		X [d]	X [d]		X [d]
Vital signs	(X)	X		X	X		X	X	X
Body weight	(X)		X	X		X	X		X
Physical & neurological examination									X
Pre-Injection coagulation test (INR or APTT) [e]	X		X	(X)		X	(X)		
Injection of NT 201	X			X			X		
Blood sampling for safety [f]	(X)			X			X		X
Blood sampling for antibody test									X
Modified Ashworth Scale [i]	(X)	X		X	X		X	X	X
Disability Assessment Scale [i]	(X)	X		X	X		X	X	X
Clinical Global Impression [i]	(X)	X		X	X		X	X	X
Global assessment of tolerability [i]				X			X		X
AE [j]	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X
AESI [g]	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication & non-drug treatment [h]	(X)	X	X	X	X	X	X	X	X

AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, APTT: activated partial thromboplastin time, INR: international normalized ratio, OLEX: open-label extension

a）If a subject's participation was discontinued prematurely during the main or OLEX period, all procedures scheduled for the end-of-study V14 were to be performed.

b）Eligibility for re-injection was to be assessed at the various visits as follows:

- V8: If the subject was not eligible for re-treatment at that visit, then the subject was withdrawn from the study and did not receive further study treatment.
- Week 10 of OLEX Cycle 1.
  If the subject was eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘V10’ (Day 1 of OLEX Cycle 2, and the other procedures for V10 including study treatment were performed. Visits EV1 and EV2 did not take place. If the subject was not eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘EV1’ and the subject was invited to return for another assessment two weeks later.
  When the subject returned, two weeks later, if he/she was found eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘V10’ (Day 1 of OLEX Cycle 2) and the other procedures for V10 including study treatment were performed. Visit EV2 did not take place. If the subject was not eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘EV2’ and the subject was invited to return for another assessment two weeks later.
  When the subject returned two weeks later, if he/she was found eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘V10’ (Day 1 of OLEX Cycle 2) and the other procedures for V10 including study treatment were performed. If the subject was not eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘V14’ and the other procedures for V14 were performed, and then he/she was withdrawn from the study and did not receive further study treatment.
- Week 10 of OLEX Cycle 2.
  If the subject was eligible for immediate further treatment, then the visit was termed ‘V12’ (Day 1 of OLEX Cycle 3) and the other procedures for V12 including study treatment were performed. Visits EV3 and EV4 did not take

place. If the subject was not eligible for immediate further treatment, then the visit was termed 'EV3' and the subject was invited to return for another assessment two weeks later.
When the subject returned two weeks later, if he/she was found eligible for immediate further treatment, then the visit was termed 'V12' (Day 1 of OLEX Cycle 3) and the other procedures for V12 including study treatment were performed. Visit EV4 did not take place. If the subject was not eligible for immediate further treatment, then the visit was termed 'EV4' and the subject was invited to return for another assessment two weeks later.
When the subject returned two weeks later, if he/she was found eligible for immediate further treatment, then the visit was termed 'V12' (Day 1 of OLEX Cycle 3) and the other procedures for V12 including study treatment were performed. If the subject was not eligible for immediate further treatment, then he/she was withdrawn from the study and did not receive further study treatment.

c）Tolerance = ± 3 days in the foregoing cycle; defines Day 1 of the new cycle.
d）For women of child-bearing potential (urine test at V8, V10, and V12, serum test at V14).
e）Only applicable to subjects who took coumarins or direct thrombin inhibitors. If applicable, blood draws for coagulation tests at visits EV1 to EV4 should only be performed if all other criteria for re-injection were met. Re-injection was only allowed if the subject had an INR ≤ 2.5 or APTT ≤ 80 sec.
f）Hematology, serum chemistry, and coagulation; HbA1c at screening only.
g）Active questioning for AESI terms was performed prior to the injection of study medication.
h）To include all medications and non-drug treatments.
i）MAS, DAS, CGI and Global assessment of tolerability had to be evaluated before the injection of study medication.
j）Prior to injection and 30 minutes after injection
(X) If V7 and V8 or EV and corresponding injection visit were conducted on the same day, examinations in brackets were not repeated.

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 10］

2.7.6.4.2　被験者の内訳

本治験は本邦の 32 施設（被験者の登録は 31 施設で実施）で実施された。

本治験では、各被験者は最大で 4 回の投与を受けた。このため、LITP 又は MP での投与を投与サイクル 1 とし、OLEX サイクル 1、OLEX サイクル 2、及び OLEX サイクル 3 はそれぞれ投与サイクル 2、投与サイクル 3、及び投与サイクル 4 とした［図 2.7.6.4-1］。

LITP、MP、及び OLEX 期の被験者の内訳図を図 2.7.6.4-2 に示す。

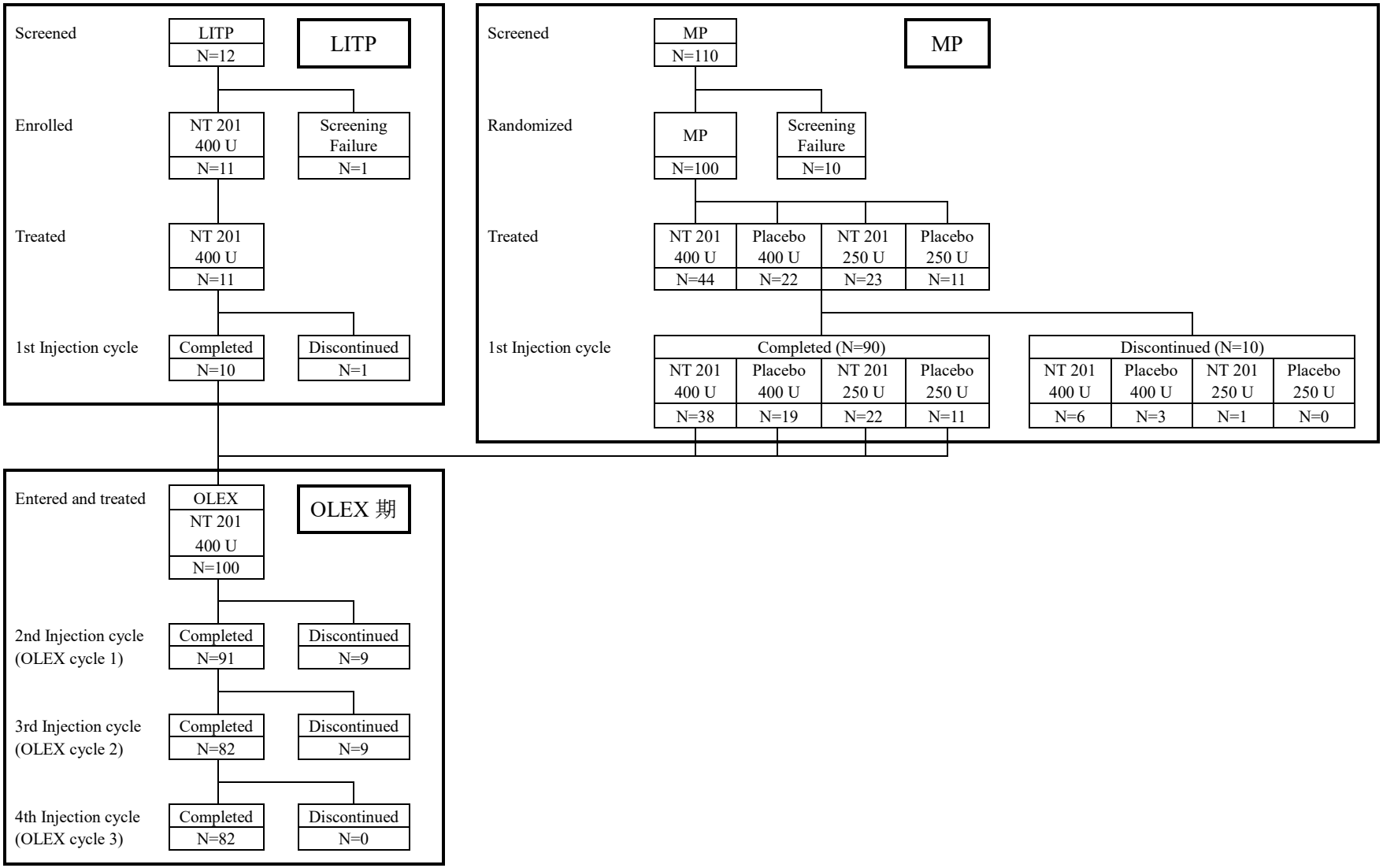


図 2.7.6.4-2　被験者の内訳図

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.2、Table 14.1.1.4、Table 14.1.1.5、Table 14.1.1.6、Table 14.1.1.7］

（1）LITP

LITP での登録された被験者の内訳を表 2.7.6.4-5 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.4-6 に示す。

LITP では同意取得後、スクリーニング検査を受けた 12 名のうち、11 名が登録され、NT 201 400 U を単回投与された。10 名が LITP を完了し、1 名が評価完了後に治験担当医師の判断（次回投与可能時期が明確でなく、早期に他治療が望ましいと判断したため）により OLEX 期に移行せずに治験を中止した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.1.5］。治験薬を投与された 11 名を安全性解析対象集団及び FAS とした。

12 週時までのデータに基づき、治験依頼者（Merz 社）及び独立データモニタリング委員会により NT 201 の 400 U 単回投与の忍容性が確認され、MP での投与量は 400 U 及び 250 U、OLEX 期での投与量は 400 U に決定した。

表 2.7.6.4-5　登録された被験者の内訳（LITP）

Subset	(N=11)	
	n	(%)
Enrolled	11	(100.0)
Enrolled and treated	11	(100.0)
Safety Evaluation Set	11	(100.0)
Full Analysis Set (FAS)	11	(100.0)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
100% base = enrolled subjects
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.1.1］

表 2.7.6.4-6　中止理由の内訳（登録された被験者）（LITP）

	(N=11)	
	n	(%)
Completed	10	(90.9)
Discontinued	1	(9.1)
Reason for discontinuation [a)]		
Death	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)
Adverse Event(s)	0	(0.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)
Withdrawal by subject	0	(0.0)
Physician decision	1	(9.1)
Protocol violation	0	(0.0)
Lost to Follow-up	0	(0.0)
Other	0	(0.0)
Main reason for discontinuation [b)]		
Death	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)
Adverse Event(s)	0	(0.0)
Lack of efficacy	0	(0.0)
Withdrawal by subject	0	(0.0)
Physician decision	1	(9.1)
Protocol violation	0	(0.0)
Lost to Follow-up	0	(0.0)
Other	0	(0.0)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
100% base = subjects enrolled in the LITP
a）Multiple entries possible
b）Main reason derived from multiple entries according to the above given order of reasons, e.g. Adverse event(s) plus Lack of efficacy leads to main reason Adverse event(s).
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 18］

（2）MP

MP での被験者の内訳を表 2.7.6.4-7 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.4-8 に示す。

MP では同意取得後、スクリーニング検査を受けた 110 名のうち、100 名が無作為割付けされ（割付比は NT 201 400 U 群：プラセボ 400 U 群：NT 201 250 U 群：プラセボ 250 U 群 = 4：2：2：1）、治験薬を投与された（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名、NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）。90 名（NT 201 400 U 群 38 名、プラセボ 400 U 群 19 名、NT 201 250 U 群 22 名、プラセボ 250 U 群 11 名）が MP を完了し、10 名（NT 201 400 U 群 6 名、プラセボ 400 U 群 3 名、NT 201 250 U 群 1 名、プラセボ 250 U 群 0 名）が治験を中止した。治験を中止した被験者の割合は、250 U 群と比較して 400 U 群で高かったが、400 U 及び 250 U でそれぞれ NT 201 群とプラセボ群に群間差はなかった。有害事象による治験中止は 3 名であり、それぞれの被験者で発現した事象はリウマチ性多発筋痛、湿疹、及び前立腺特異性抗原増加であった。有害事象以外による主な中止理由は、効果が十分であった 4 名（再投与基準を満たさなかった 3 名、及び MAS スコアが低かった 1 名）（いずれも NT 201 400 U 群）、安全性を考慮した中止が 2 名（注射による疼痛が予想より大きかった 1 名、及び INR が 2.69 であった 1 名）（それぞれ NT 201 400 U 群及びプラセボ 400 U 群）、及び治験責任医師の異動に伴う中止が 1 名（NT 201 250 U 群）であっ

た［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.1.5］。

治験薬を投与された 100 名を安全性解析対象集団及び FAS とした。そのうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がみられた 3 名を除く 97 名を PPS とした。PPS から除外された 3 名の重大な治験実施計画書からの逸脱の内容は次のとおりであった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.2.6］。

- NT 201 400 U 群の 1 名：治験スケジュールからの逸脱（基準より 8 日超過）及び併用禁止薬の使用
- プラセボ 400 U 群の 1 名：その他（有効性の評価実施前に理学療法及び作業療法を実施）
- NT 201 250 U 群の 1 名：治験スケジュールからの逸脱（基準より 36 日超過）

表 2.7.6.4-7　スクリーニング例及び登録された被験者の内訳（MP）

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

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

表 2.7.6.4-8　中止理由の内訳（無作為割付けされた被験者）（MP）

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

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

（3）OLEX 期

OLEX 期での被験者の内訳を表 2.7.6.4-9 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.4-10 に示す。

LITP を完了した 10 名及び MP を完了した 90 名の合計 100 名［LITP 又は MP の投与群の内訳は、NT 201 400 U 群 48 名（LITP 10 名、MP 38 名）、プラセボ 400 U 群 19 名、NT 201 250 U 群 22 名、プラセボ 250 U 群 11 名］が OLEX 期に移行し、治験薬を投与された。82/100 名（82.0%）が OLEX 期を完了し、18/100 名（18.0%）が治験を中止した。投与サイクルごとの中止被験者数は、投与サイクル 2 で 9/100 名（9.0%）、投与サイクル 3 で 9/91 名（9.9%）であり、投与サイクル 4 では中止した被験者は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.1.7］。主な中止理由は、効果が十分であった 9 名（臨床上 NT 201 の投与が不要と判断された 3 名、再投与基準を満たさなかった 4 名、及び MAS スコアが低かった 2 名）、被験者による他治療の希望が 3 名、及び治験担当医師の異動に伴う中止が 3 名であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.1.5］。

治験薬を投与された 100 名を安全性解析対象集団及び FAS とした。

表 2.7.6.4-9　被験者の内訳（OLEX 期に移行した被験者）

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

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

表 2.7.6.4-10　中止理由の内訳（OLEX 期に移行した被験者）

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

N: total number of subjects in the OLEX period, n: number of non-missing observations
100% base = subjects entered in the OLEX period
a）Multiple entries possible
b）Main reason derived from multiple entries according to the above given order of reasons, e.g. Adverse event(s) plus Lack of efficacy leads to main reason Adverse event(s).
Subjects who completed the entire study did complete all 4 injection cycles.
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 20]

2.7.6.4.3　被験者背景

2.7.6.4.3.1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

（1）LITP

LITP の FAS における人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.4-11 に示す。

LITP の 11 名の被験者のうち、男性の割合は 90.9%（10/11 名）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 52.4 ± 7.8 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 72.9 ± 11.0 kg、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 25.09 ± 3.29 kg/m^2 であった。

安全性解析対象集団でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.1］。

表 2.7.6.4-11　人口統計学的特性（FAS）（LITP）

		(N=11)
Sex (n (%))		
Male	10	(90.9)
Female	1	(9.1)
Missing	0	(0.0)
Age [years]		
n	11	
Mean	52.4	
SD	7.8	
Min	35	
Q1	50.0	
Median	52.0	
Q3	60.0	
Max	64	
Age category (n (%))		
20-44 years	1	(9.1)
45-64 years	10	(90.9)
>= 65 years	0	(0.0)
Missing	0	(0.0)
Race (n (%))		
Asian	11	(100.0)
Height [cm]		
n	11	
Mean	170.2	
SD	4.3	
Min	165	
Q1	166.9	
Median	170.0	
Q3	172.9	
Max	180	
Weight [kg]		
n	11	
Mean	72.9	
SD	11.0	
Min	60	
Q1	64.0	
Median	68.4	
Q3	82.4	
Max	92	
BMI [kg/m^2]		
n	11	
Mean	25.09	
SD	3.29	
Min	21.4	
Q1	22.37	
Median	24.89	
Q3	26.01	
Max	31.2	

BMI: body mass index, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.2］

LITP の FAS における上肢痙縮の診断状況を表 2.7.6.4-12 に示す。

最後の脳卒中発作からの経過時間（平均値 ± 標準偏差）は 90.44 ± 49.10 ヵ月であった。脳卒中のタイプは、出血性脳卒中が最も多く 81.8%（9/11 名）、痙縮のある麻痺側は左が 63.6%（7/11 名）で多かった。

上肢痙縮の最初の診断を受けてからの経過時間（平均値 ± 標準偏差）は 75.07 ± 48.46 ヵ月であった。

上肢痙縮の臨床パターンでは、肘屈曲（flexed elbow）、前腕回内（pronated forearm）、及び手関節屈曲（flexed wrist）［いずれも 100.0%（11/11 名）］が最も多くみられた。

安全性解析対象集団でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.8］。

表 2.7.6.4-12　上肢痙縮の診断状況（FAS）（LITP）

	(N=11)	
Time since the last stroke leading to spasticity [months]		
n	11	
Mean	90.44	
SD	49.10	
Min	31.2	
Q1	35.02	
Median	91.44	
Q3	130.69	
Max	171.3	
Type of stroke (n (%))		
Ischemic	2	(18.2)
Hemorrhagic	9	(81.8)
Not known	0	(0.0)
Upper limb side affected by spasticity (n (%))		
Right	4	(36.4)
Left	7	(63.6)
Time since the first diagnosis of upper limb spasticity [months]		
n	9	
Mean	75.07	
SD	48.46	
Min	8.4	
Q1	34.13	
Median	68.36	
Q3	117.61	
Max	147.1	
Clinical pattern(s) of upper limb spasticity (n (%)) [a)]		
Adducted Shoulder / Internally Rotated Shoulder	3	(27.3)
Flexed Elbow	11	(100.0)
Pronated Forearm	11	(100.0)
Flexed Wrist	11	(100.0)
Thumb-in-Palm	10	(90.9)
Clenched Fist	10	(90.9)
Intrinsic Plus Hand	4	(36.4)
Clinical pattern(s) of lower limb spasticity (n (%)) [a)]		
Flexed Hip	1	(9.1)
Adducted Thighs	1	(9.1)
Flexed Knee	4	(36.4)
Stiff Knee	2	(18.2)
Equinovarus Foot	7	(63.6)
Striatal Toe	0	(0.0)
None	2	(18.2)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
a）Multiple entries possible
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.9］

LITP の FAS において、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 100.0%（11/11 名）であり、いずれの治療も上肢痙縮に対するものであった。上肢痙縮に対する最後のボツリヌス毒素製剤治療からの期間（平均値 ± 標準偏差）は 5.38 ± 1.76 ヵ月であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.16］。

（2）MP

MP の FAS における人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.4-13 に示す。

MP の被験者のうち、男性の割合は、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 77.3%（34/44 名）、68.2%（15/22 名）、78.3%（18/23 名）、及び 72.7%（8/11 名）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 59.8 ± 11.3 歳、54.7 ± 14.2 歳、62.8 ± 9.8 歳、及び 62.6 ± 9.5 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 63.9 ± 11.3 kg、66.0 ± 15.2 kg、67.9 ± 9.5 kg、及び 62.1 ± 9.5 kg であり、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 23.56 ± 3.26 kg/m^2、24.81 ± 4.80 kg/m^2、25.40 ± 3.93 kg/m^2、及び 23.04 ± 2.57 kg/m^2 であった。いずれの項目でも、投与群間で大きな差は認められなかった。

安全性解析対象集団及び PPS でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験 Table 14.1.3.3、Table 14.1.3.5］。

表 2.7.6.4-13 人口統計学的特性（FAS）（MP）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
Sex (n (%))										
Male	34	(77.3)	15	(68.2)	18	(78.3)	8	(72.7)	75	(75.0)
Female	10	(22.7)	7	(31.8)	5	(21.7)	3	(27.3)	25	(25.0)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Age [years]										
n	44		22		23		11		100	
Mean	59.8		54.7		62.8		62.6		59.7	
SD	11.3		14.2		9.8		9.5		11.7	
Min	23		33		38		48		23	
Q1	53.0		38.0		56.0		52.0		53.0	
Median	59.5		59.0		64.0		63.0		61.0	
Q3	68.5		66.0		70.0		72.0		69.0	
Max	78		75		79		75		79	
Age category (n (%))										
20-44 years	3	(6.8)	6	(27.3)	2	(8.7)	0	(0.0)	11	(11.0)
45-64 years	24	(54.5)	10	(45.5)	10	(43.5)	6	(54.5)	50	(50.0)
>= 65 years	17	(38.6)	6	(27.3)	11	(47.8)	5	(45.5)	39	(39.0)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Race (n (%))										
Asian	44	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	11	(100.0)	100	(100.0)
Height [cm]										
n	44		22		23		11		100	
Mean	164.2		162.8		163.8		163.9		163.8	
SD	7.1		7.9		8.7		6.4		7.5	
Min	148		147		140		152		140	
Q1	159.4		157.5		158.0		160.7		158.3	
Median	166.0		165.2		163.9		165.0		165.5	
Q3	169.1		168.9		171.5		169.0		169.1	
Max	176		174		175		174		176	

表 2.7.6.4-13 人口統計学的特性（FAS）（MP）（続き）

	400 U		250 U		Total
	NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)	(N=100)
Weight [kg]					
n	44	22	23	11	100
Mean	63.9	66.0	67.9	62.1	65.1
SD	11.3	15.2	9.5	9.5	11.7
Min	42	44	49	52	42
Q1	55.2	56.5	61.5	56.8	57.0
Median	64.2	64.6	67.0	59.2	64.3
Q3	72.0	68.2	75.2	68.0	71.8
Max	85	111	87	85	111
BMI [kg/m^2]					
n	44	22	23	11	100
Mean	23.56	24.81	25.40	23.04	24.20
SD	3.26	4.80	3.93	2.57	3.79
Min	18.5	17.8	20.5	19.9	17.8
Q1	20.64	22.39	22.65	21.73	21.81
Median	23.85	23.68	25.01	22.66	23.73
Q3	25.70	25.29	27.39	23.82	25.77
Max	30.1	39.1	37.7	29.7	39.1

BMI: body mass index, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 14.1.3.4］

MP での FAS における上肢痙縮の診断状況を表 2.7.6.4-14 に示す。

最後の脳卒中発作からの経過時間（平均値 ± 標準偏差）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 83.03 ± 73.99 ヵ月、88.89 ± 76.82 ヵ月、84.95 ± 59.89 ヵ月、及び 108.99 ± 80.22 ヵ月であった。脳卒中のタイプは、出血性脳卒中が最も多く 61.4%（27/44 名）、68.2%（15/22 名）、52.2%（12/23 名）、及び 63.6%（7/11 名）、痙縮のある麻痺側は右が 52.3%（23/44 名）、54.5%（12/22 名）、56.5%（13/23 名）、及び 72.7%（8/11 名）で多かった。

上肢痙縮の最初の診断を受けてからの経過時間（平均値 ± 標準偏差）は 73.00 ± 58.54 ヵ月、75.50 ± 77.01 ヵ月、79.89 ± 61.78 ヵ月、及び 88.47 ± 59.05 ヵ月であった。

上肢痙縮の臨床パターンでは、手関節屈曲（flexed wrist）［97.7%（43/44 名）、95.5%（21/22 名）、100.0%（23/23 名）、及び 100.0%（11/11 名）］が最も多くみられた。なお、すべての被験者のスクリーニング時の手関節屈曲における MAS スコアは 3 であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.6.1］。

上肢痙縮の診断状況に、投与群間で大きな違いはなかった。

安全性解析対象集団及び PPS でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験 Table 14.1.3.10、Table 14.1.3.12］。

表 2.7.6.4-14 上肢痙縮の診断状況（FAS）（MP）

	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 spasticity [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)
Upper limb side affected by spasticity (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 upper limb spasticity [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 2.7.6.4-14 上肢痙縮の診断状況（FAS）（MP）（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 upper limb spasticity (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 lower limb spasticity (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)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation

a）Multiple entries possible

b）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 electronic data capture（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、MAS の評価ではベースライン時の手関節の臨床パターンは 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。

出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 14.1.3.11］

MP の FAS におけるボツリヌス毒素製剤による治療歴を表 2.7.6.4-15 に示す。

MP の FAS において、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 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 72.7%（32/44 名）、81.8%（18/22 名）、87.0%（20/23 名）、及び 90.9%（10/11 名）、ボツリヌス毒素製剤の治療が上肢痙縮に対して行われた被験者の割合は 70.5%（31/44 名）、81.8%（18/22 名）、87.0%（20/23 名）、及び 90.9%（10/11 名）であり、多くの被験者にボツリヌス毒素製剤による治療歴があった。上肢痙縮に対する最後のボツリヌス毒素製剤治療からの期間（平均値 ± 標準偏差）は 8.60 ± 11.29 ヵ月、8.85 ± 6.66 ヵ月、6.21 ± 2.86 ヵ月、及び 4.59 ± 0.73 ヵ月であった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴は、上肢痙縮に対する最後のボツリヌス毒素製剤治療からの期間の平均値が NT 201 400 U 群及びプラセボ 400 U 群で長かったが（それぞれ 8.60 ヵ月、8.85 ヵ月、6.21 ヵ月、及び 4.59 ヵ月）、中央値では投与群間で大きな違いはなかった（それぞれ 5.11 ヵ月、5.57 ヵ月、5.49 ヵ月、及び 4.38 ヵ月）。その他の項目では、投与群間で大きな違いはなかった。

安全性解析対象集団及び PPS でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験 Table 14.1.3.17、Table 14.1.3.19］。

表 2.7.6.4-15 ボツリヌス毒素製剤による治療歴（FAS）（MP）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
Pre-treatment with BTX (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 BTX for upper limb spasticity (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	

BTX: botulinum toxin, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 14.1.3.18］

（3）OLEX 期

OLEX 期の FAS における人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.4-16 に示す。

OLEX 期の被験者のうち、男性の割合は 77.0%（77/100 名）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 58.5 ± 11.8 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 66.6 ± 11.5 kg、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 24.50 ± 3.72 kg/m^2 であった。

安全性解析対象集団でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.6］。

表 2.7.6.4-16　人口統計学的特性（FAS）（OLEX 期）

	Total (N=100)	
Sex (n (%))		
Male	77	(77.0)
Female	23	(23.0)
Missing	0	(0.0)
Age [years]		
n	100	
Mean	58.5	
SD	11.8	
Min	23	
Q1	51.5	
Median	60.0	
Q3	68.0	
Max	79	
Age category (n (%))		
20-44 years	12	(12.0)
45-64 years	55	(55.0)
>= 65 years	33	(33.0)
Missing	0	(0.0)
Race (n (%))		
Asian	100	(100.0)
Height [cm]		
n	100	
Mean	164.8	
SD	7.4	
Min	140	
Q1	160.0	
Median	166.9	
Q3	170.0	
Max	180	

表 2.7.6.4-16　人口統計学的特性（FAS）（OLEX 期）（続き）

	Total (N=100)
Weight [kg]	
n	100
Mean	66.6
SD	11.5
Min	44
Q1	59.2
Median	65.8
Q3	73.1
Max	111
BMI [kg/m^2]	
n	100
Mean	24.50
SD	3.72
Min	17.8
Q1	22.32
Median	24.03
Q3	25.90
Max	39.1

BMI: body mass index, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.7］

OLEX 期の FAS における上肢痙縮の診断状況を表 2.7.6.4-17 に示す。

最後の脳卒中発作からの経過時間（平均値 ± 標準偏差）は 90.20 ± 71.04 ヵ月であった。脳卒中のタイプは、出血性脳卒中が最も多く 63.0%（63/100 名）、痙縮のある麻痺側は右が 55.0%（55/100 名）で多かった。

上肢痙縮の最初の診断を受けてからの経過時間（平均値 ± 標準偏差）は 79.60 ± 62.83 ヵ月であった。

上肢痙縮の臨床パターンでは、手関節屈曲（flexed wrist）［99.0%（99/100 名）］が最も多くみられた。

安全性解析対象集団でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.13］。

表 2.7.6.4-17　上肢痙縮の診断状況（FAS）（OLEX 期）

	Total (N=100)	
Time since the last stroke leading to spasticity [months]		
n	99	
Mean	90.20	
SD	71.04	
Min	6.7	
Q1	39.61	
Median	74.26	
Q3	111.31	
Max	414.8	
Type of stroke (n (%))		
Ischemic	37	(37.0)
Hemorrhagic	63	(63.0)
Not known	0	(0.0)
Upper limb side affected by spasticity (n (%))		
Right	55	(55.0)
Left	45	(45.0)
Time since the first diagnosis of upper limb spasticity [months]		
n	93	
Mean	79.60	
SD	62.83	
Min	3.9	
Q1	38.20	
Median	62.07	
Q3	99.97	
Max	327.1	
Clinical pattern(s) of upper limb spasticity (n (%)) [a)]		
Adducted Shoulder / Internally Rotated Shoulder	42	(42.0)
Flexed Elbow	96	(96.0)
Pronated Forearm	94	(94.0)
Flexed Wrist	99	(99.0)
Thumb-in-Palm	68	(68.0)
Clenched Fist	83	(83.0)
Intrinsic Plus Hand	31	(31.0)
Clinical pattern(s) of lower limb spasticity (n (%)) [a)]		
Flexed Hip	6	(6.0)
Adducted Thighs	9	(9.0)
Flexed Knee	31	(31.0)
Stiff Knee	8	(8.0)
Equinovarus Foot	81	(81.0)
Striatal Toe	1	(1.0)
None	10	(10.0)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
a）Multiple entries possible
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.14］

OLEX 期の FAS において、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者の割合は 84.0%（84/100 名）、ボツリヌス毒素製剤の治療が上肢痙縮に対して行われた被験者の割合は 83.0%（83/100 名）であり、多くの被験者にボツリヌス毒素製剤による治療歴があった。上肢痙縮に対する最後のボツリヌス毒素製剤治療からの期間（平均値 ± 標準偏差）は

6.78 ± 5.73 ヵ月であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.3.21］。

2.7.6.4.3.2　既往歴、合併症

（1）LITP

LITP の安全性解析対象集団で最も多かった既往歴は被殻出血［45.5%（5/11 名）］であり、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 14.1.4.1、Table 14.1.5.1］。

（2）MP

MP の FAS 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 14.1.4.3］。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 14.1.5.3］。

2.7.6.4.3.3　前治療及び併用療法

（1）LITP

LITP の安全性解析対象集団において、90.9%（10/11 名）の被験者に前治療歴があった。治療法は、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 に基づき分類した。その結果、最も多く治療された前治療薬は「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］。

前治療は、LITP では薬物療法のみを収集した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.6.9］。

併用薬を使用していた被験者の割合は、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］。

薬物療法以外の併用療法は、90.9%（10/11 名）の被験者で実施され、最も多く実施された PT 別の薬物療法以外の併用療法は「作業療法」及び「理学療法」［各 45.5%（5/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.13］。

（2）MP

MP の FAS において、全体で 83.0%（83/100 名）の被験者に前治療歴があり、最も多く使用された前治療薬は「筋弛緩薬」［NT 201 400 U 群 68.2%（30/44 名）、プラセボ 400 U 群 81.8%（18/22 名）、NT 201 250 U 群 87.0%（20/23 名）、プラセボ 250 U 群 90.9%（10/11 名）、以下同順］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.6.4］。

前治療は、MP では薬物療法のみを収集した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.6.11］。

併用薬を使用していた被験者の割合は、全体で 99.0%（99/100 名）であり、最も多く使用された併用薬は「レニン・アンジオテンシン系作用薬」［56.8%（25/44 名）、63.6%（14/22

名）、52.2%（12/23 名）、72.7%（8/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.4］。

薬物療法以外の併用療法は、全体で 87.0%（87/100 名）の被験者で実施され、最も多く実施された PT 別の薬物療法以外の併用療法は「理学療法」［63.6%（28/44 名）、72.7%（16/22 名）、56.5%（13/23 名）、54.5%（6/11 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.15］。

（3）OLEX 期

OLEX 期の FAS において、併用薬を使用した被験者の割合は、99.0%（99/100 名）であり、最も多く使用された併用薬は「胃酸関連疾患用薬」（消化性潰瘍、胃食道逆流に使用される）［63.0%（63/100 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.10］。

薬物療法以外の併用療法は、87.0%（87/100 名）の被験者で実施され、最も多く実施された PT 別の薬物療法以外の併用療法は「理学療法」［61.0%（61/100 名）］であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.7.18］。

2.7.6.4.4　有効性

2.7.6.4.4.1　有効性主要評価項目

FAS での手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-18 に示す。

手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 400 U 群（手関節投与量 : 100 U）で 13.09 ± 9.67、プラセボ 400 U 群で 5.65 ± 6.77、NT 201 250 U 群（手関節投与量 : 62.5 U）で 11.27 ± 7.74、及びプラセボ 250 U 群で 3.86 ± 6.27 であった。

400 U では、MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の最小二乗平均値の NT 201 群とプラセボ群の差（NT 201 400 U 群 − プラセボ 400 U 群）（95%信頼区間）は、7.75（3.10～12.39）であった。MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC は、プラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きく（p = 0.0014）、プラセボに対する NT 201 400 U の優越性が検証された。

250 U では、MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の最小二乗平均値の NT 201 群とプラセボ群の差（NT 201 250 U 群 − プラセボ 250 U 群）（95%信頼区間）は、8.35（3.05～13.64）であった。MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC は、プラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きく（p = 0.0031）、プラセボに対する NT 201 250 U の優越性が検証された。

BOCF 法によるデータ補完の影響を確認するために行った CC での解析の結果も、BOCF 法と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.9、Table 14.2.1.17］。

PPS でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.10、Table 14.2.1.18］。

表 2.7.6.4-18　手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

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

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

手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC の平均値は、性別、治験実施地域（都市、地方）、及び上肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無にかかわらず、プラセボ 400 U 群に比べて NT 201 400 U 群で一貫して大きかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.9］。共変量の因子については、NT 201 250 U 群ではプラセボ 250 U 群との間に性別でのみ有意な差が認められたが（p = 0.0363）、NT 201 400 U 群ではプラセボ 400 U 群との間に性別及び施設では有意な差が認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.17］。

2.7.6.4.4.2　有効性副次評価項目

FAS での手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-19 に示す。

手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 400 U 群で 1.35 ± 0.99、プラセボ 400 U 群で 0.52 ± 0.81、NT 201 250 U 群で 1.11 ± 0.85、及びプラセボ 250 U 群で 0.27 ± 0.47 であった。

400 U では、MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量の最小二乗平均値の NT 201 群とプラセボ群の差（NT 201 400 U 群 − プラセボ 400 U 群）（95%信頼区間）は、0.85（0.35～1.35）であった。MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、プラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0011）。

250 U では、MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量の最小二乗平均値の NT 201 群とプラセボ群の差（NT 201 250 U 群 − プラセボ 250 U 群）（95%信頼区間）は、0.92（0.36～1.49）であった。MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、プラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0022）。

BOCF 法によるデータ補完の影響を確認するために行った OC での解析の結果も、BOCF 法と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.15］。

PPS でも FAS と同様の結果であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.16］。

表 2.7.6.4-19　手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

	400 U		250 U	
	NT 201 n=44	Placebo n=22	NT 201 n=23	Placebo n=11
Mean ± SD	1.35 ± 0.99	0.52 ± 0.81	1.11 ± 0.85	0.27 ± 0.47
LS mean ± SE	1.39 ± 0.167	0.54 ± 0.215	1.32 ± 0.191	0.39 ± 0.233
LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.85 ± 0.248 (95% CI = [0.35; 1.35]) p = 0.0011		0.92 ± 0.276 (95% CI = [0.36; 1.49]) p = 0.0022	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 31］

2.7.6.4.4.3　その他の有効性評価項目

2.7.6.4.4.3.1　LITP

（1）手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから LITP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC

FAS での手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから LITP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC（平均値 ± 標準偏差）は 16.18 ± 8.11 であり、手関節屈曲における MAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.3］。

（2）手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量

FAS での手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1.45 ± 0.76 であり、手関節屈曲における MAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

（3）手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから 4 週時以外の各評価時点までの変化量

FAS での手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから 4 週時以外の各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1 週時で 1.18 ± 0.84、8 週時で 1.50 ± 0.77、及び 12 週時で 1.36 ± 0.74 であり、1 週時から手関節屈曲における MAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

（4）握りこぶし状変形（clenched fist）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

FAS での握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1 週時で 1.27 ± 0.61、4 週時で 1.36 ± 0.64、8 週時で 1.55 ± 0.65、及び 12 週時で 1.32 ± 0.60 であり、1 週時から握りこぶし状変形における MAS スコアの低

下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

（5）肘屈曲（flexed elbow）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

FAS での肘屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1 週時で 0.86 ± 0.55、4 週時で 1.00 ± 0.63、8 週時で 0.86 ± 0.67、及び 12 週時で 0.77 ± 0.75 であり、1 週時から肘屈曲における MAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

（6）前腕回内（pronated forearm）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

FAS での前腕回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1 週時で 0.95 ± 0.72、4 週時で 1.18 ± 0.68、8 週時で 1.36 ± 0.71、及び 12 週時で 1.14 ± 0.87 であり、1 週時から前腕回内における MAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

（7）掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（掌中の母指屈曲に対して投与された被験者）

FAS のうち、掌中の母指屈曲に対して投与された被験者での掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 1 週時で 1.44 ± 0.42、4 週時で 1.75 ± 0.38、8 週時で 1.81 ± 0.65、及び 12 週時で 1.63 ± 0.69 であり、1 週時から掌中の母指屈曲における MAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.2］。

（8）主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）（スクリーニング時に選択）における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

FAS での主要な DAS 評価項目は、手の衛生状態（hygiene）が 4/11 名（36.4%）、着衣動作（dressing）が 5/11 名（45.5%）、及び肢位（limb position）が 2/11 名（18.2%）であり、疼痛（pain）を主要な DAS 評価項目とした被験者はいなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.1］。

FAS での主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 4 週時で 0.82 ± 0.60、8 週時で 0.91 ± 0.70、及び 12 週時で 0.82 ± 0.75 であり、4 週時から主要な DAS 評価項目の DAS スコアの低下（改善）が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.3］。

（9）DAS の各評価項目［手の衛生状態（hygiene）、疼痛（pain）、着衣動作（dressing）、肢位（limb position）］における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

FAS での DAS の各評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 4 週時、8 週時、及び 12 週時で、手の衛生状態ではそれぞ

れ 0.55 ± 0.52、0.55 ± 0.52、及び 0.45 ± 0.52、疼痛ではそれぞれ 0.09 ± 0.30、0.00 ± 0.45、及び 0.18 ± 0.60、着衣動作ではそれぞれ 0.82 ± 0.60、0.82 ± 0.60、及び 0.73 ± 0.65、肢位ではそれぞれ 0.73 ± 0.65、0.64 ± 0.81、及び 0.64 ± 0.81 であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.3］。疼痛では、DAS スコアの変化量が小さかったが、手の衛生状態、着衣動作、及び肢位では 4 週時から DAS スコアの低下（改善）が認められた。

ベースライン時の疼痛の DAS スコアが 0 であった被験者は 6/11 名であり、ベースライン時に疼痛を有する被験者が少なかったため、疼痛の DAS スコアの変化量が小さかったと考えられる［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.4］。

2.7.6.4.4.3.2　MP

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

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

FAS での手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-20 に示し、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4-3 に示す。

手関節屈曲における MAS スコアの平均値は、治験薬投与後、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群で低下（改善）が認められた。

NT 201 400 U 群では、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、1 週時が 1.17 ± 0.117（p = 0.0004）、4 週時が 1.39 ± 0.167（p = 0.0011）、6 週時が 1.36 ± 0.165（p = 0.0042）、8 週時が 1.20 ± 0.148（p = 0.0056）、及び 12 週時が 0.86 ± 0.150（p = 0.0367）であり、すべての時点でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は 1 週時が 1.28 ± 0.164（p = 0.0047）、4 週時が 1.32 ± 0.191（p = 0.0022）、6 週時が 1.24 ± 0.178（p = 0.0092）、8 週時が 1.18 ± 0.179（p = 0.0127）、及び 12 週時が 0.94 ± 0.162（p = 0.0276）であり、すべての時点でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.4-20　手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

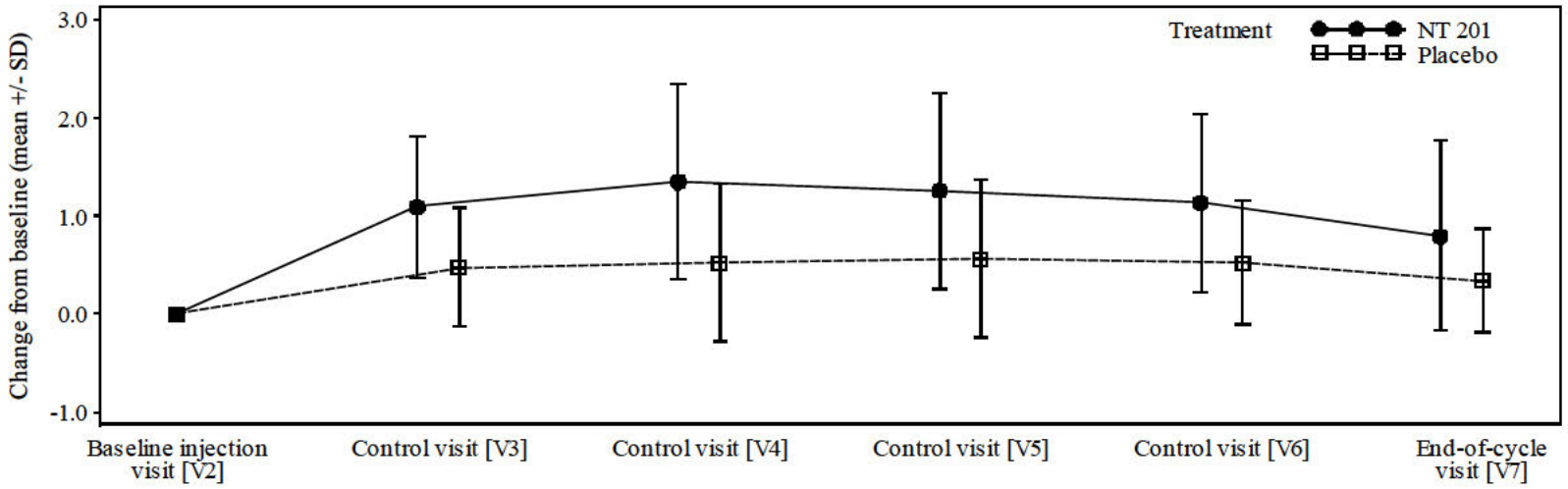
Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 1 (V3)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.09 ± 0.72	0.48 ± 0.61	0.96 ± 0.80	0.36 ± 0.50
	LS mean ± SE	1.17 ± 0.117	0.51 ± 0.150	1.28 ± 0.164	0.55 ± 0.201
	LS mean diff. ± SE	0.66 ± 0.174		0.73 ± 0.238	
		(95% CI = [0.31; 1.01])		(95% CI = [0.24; 1.21])	
		p = 0.0004		p = 0.0047	
Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.35 ± 0.99	0.52 ± 0.81	1.11 ± 0.85	0.27 ± 0.47
	LS mean ± SE	1.39 ± 0.167	0.54 ± 0.215	1.32 ± 0.191	0.39 ± 0.233
	LS mean diff. ± SE	0.85 ± 0.248		0.92 ± 0.276	
		(95% CI = [0.35; 1.35])		(95% CI = [0.36; 1.49])	
		p = 0.0011		p = 0.0022	
Week 6 (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.26 ± 1.00	0.57 ± 0.81	1.00 ± 0.77	0.36 ± 0.64
	LS mean ± SE	1.36 ± 0.165	0.63 ± 0.212	1.24 ± 0.178	0.53 ± 0.217
	LS mean diff. ± SE	0.73 ± 0.246		0.72 ± 0.258	
		(95% CI = [0.24; 1.22])		(95% CI = [0.19; 1.24])	
		p = 0.0042		p = 0.0092	
Week 8 (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.14 ± 0.91	0.52 ± 0.63	0.98 ± 0.75	0.36 ± 0.64
	LS mean ± SE	1.20 ± 0.148	0.56 ± 0.190	1.18 ± 0.179	0.49 ± 0.219
	LS mean diff. ± SE	0.63 ± 0.220		0.69 ± 0.260	
		(95% CI = [0.19; 1.07]		(95% CI = [0.16; 1.22])	
		p = 0.0056		p = 0.0127	
Week 12 (end of cycle)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.80 ± 0.97	0.34 ± 0.52	0.83 ± 0.65	0.32 ± 0.56
	LS mean ± SE	0.86 ± 0.150	0.38 ± 0.193	0.94 ± 0.162	0.40 ± 0.198
	LS mean diff. ± SE	0.48 ± 0.224		0.54 ± 0.235	
		(95% CI = [0.03; 0.93])		(95% CI = [0.06; 1.02])	
		p = 0.0367		p = 0.0276	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error

LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.15］

400 U

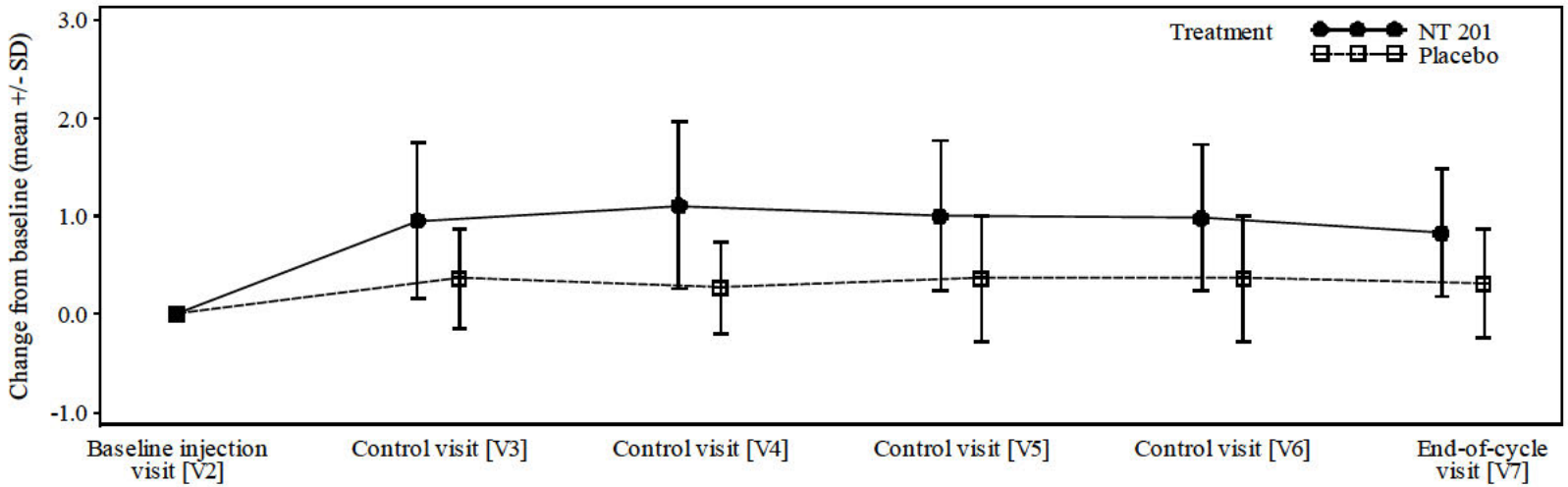


NT 201	n=44	n=44	n=44	n=44	n=44	n=44
Placebo	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22	n=22

図 2.7.6.4-3　手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（FAS、BOCF）（MP）

n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
Note: V3 (Week 1), V4 (Week 4), V5 (Week 6), V6 (Week 8), and V7 (Week 12)
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Figure 4］

250 U



NT 201	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23	n=23
Placebo	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11

図 2.7.6.4-3 手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（FAS、BOCF）（MP）（続き）

n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
Note: V3 (Week 1), V4 (Week 4), V5 (Week 6), V6 (Week 8), and V7 (Week 12)
出典：[5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Figure 4]

2）握りこぶし状変形（clenched fist）における MAS スコアのベースラインからの変化量

FAS での握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-21 に示す。

NT 201 400 U 群では、握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量[最小二乗平均値 ± 標準誤差(プラセボ 400 U 群との差の p 値)]は、1 週時が 0.88 ± 0.098（p = 0.0365）、4 週時が 1.01 ± 0.136（p = 0.0129）、6 週時が 1.02 ± 0.138（p = 0.0141）、8 週時が 0.83 ± 0.133（p = 0.0521）、及び 12 週時が 0.49 ± 0.112（p = 0.2006）であり、1 週時、4 週時、及び 6 週時でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、握りこぶし状変形における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量[最小二乗平均値 ± 標準誤差(プラセボ 250 U 群との差の p 値)]は、1 週時が 0.77 ± 0.133（p = 0.0572）、4 週時が 0.88 ± 0.144（p = 0.0172）、6 週時が 0.80 ± 0.178（p = 0.0481）、8 週時が 0.71 ± 0.183（p = 0.0783）、及び 12 週時が 0.46 ± 0.148（p = 0.7203）であり、4 週時及び 6 週時でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.4-21　握りこぶし状変形（clenched fist）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 1 (V3)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.83 ± 0.60	0.48 ± 0.57	0.65 ± 0.59	0.32 ± 0.46
	LS mean ± SE	0.88 ± 0.098	0.56 ± 0.129	0.77 ± 0.133	0.39 ± 0.162
	LS mean diff. ± SE	0.32 ± 0.149		0.38 ± 0.192	
		(95% CI = [0.02; 0.62])		(95% CI = [-0.01; 0.77])	
		p = 0.0365		p = 0.0572	
Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.00 ± 0.81	0.41 ± 0.73	0.72 ± 0.62	0.27 ± 0.52
	LS mean ± SE	1.01 ± 0.136	0.49 ± 0.179	0.88 ± 0.144	0.35 ± 0.176
	LS mean diff. ± SE	0.53 ± 0.206		0.53 ± 0.208	
		(95% CI = [0.12; 0.94])		(95% CI = [0.10; 0.95])	
		p = 0.0129		p = 0.0172	
Week 6 (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	1.06 ± 0.81	0.48 ± 0.72	0.63 ± 0.68	0.18 ± 0.78
	LS mean ± SE	1.02 ± 0.138	0.50 ± 0.182	0.80 ± 0.178	0.27 ± 0.218
	LS mean diff. ± SE	0.53 ± 0.209		0.53 ± 0.258	
		(95% CI = [0.11; 0.95])		(95% CI = [0.00; 1.06])	
		p = 0.0141		p = 0.0481	
Week 8 (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.85 ± 0.77	0.39 ± 0.72	0.63 ± 0.68	0.18 ± 0.78
	LS mean ± SE	0.83 ± 0.133	0.43 ± 0.174	0.71 ± 0.183	0.23 ± 0.224
	LS mean diff. ± SE	0.40 ± 0.200		0.48 ± 0.265	
		(95% CI = [0.00; 0.80])		(95% CI = [-0.06; 1.02])	
		p = 0.0521		p = 0.0783	
Week 12 (end of cycle)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.43 ± 0.70	0.18 ± 0.50	0.43 ± 0.51	0.41 ± 0.77
	LS mean ± SE	0.49 ± 0.112	0.28 ± 0.146	0.46 ± 0.148	0.38 ± 0.181
	LS mean diff. ± SE	0.22 ± 0.168		0.08 ± 0.214	
		(95% CI = [-0.12; 0.55])		(95% CI = [-0.36; 0.52])	
		p = 0.2006		p = 0.7203	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.15]

3）肘屈曲（flexed elbow）における MAS スコアのベースラインからの変化量

FAS での肘屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-22 に示す。

NT 201 400 U 群では、肘屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、1 週時が 0.79 ± 0.099（p = 0.0006）、4 週時が 0.90 ± 0.114（p = 0.0042）、6 週時が 0.86 ± 0.102（p = 0.0051）、8 週時が 0.81 ± 0.104（p = 0.0260）、及び 12 週時が 0.54 ± 0.085（p = 0.0188）であり、すべての時点でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、肘屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、1 週

時が 0.68 ± 0.117（p = 0.3152）、4 週時が 0.73 ± 0.121（p = 0.0344）、6 週時が 0.87 ± 0.117（p = 0.0028）、8 週時が 0.86 ± 0.118（p = 0.0031）、及び 12 週時が 0.53 ± 0.119（p = 0.0683）であり、4 週時、6 週時、及び 8 週時でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.4-22　肘屈曲（flexed elbow）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 1 (V3)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.76 ± 0.63	0.20 ± 0.40	0.46 ± 0.50	0.41 ± 0.54
	LS mean ± SE	0.79 ± 0.099	0.25 ± 0.128	0.68 ± 0.117	0.50 ± 0.144
	LS mean diff. ± SE	0.54 ± 0.149 (95% CI = [0.24; 0.84]) p = 0.0006		0.18 ± 0.171 (95% CI = [-0.18; 0.53]) p = 0.3152	
Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.84 ± 0.70	0.30 ± 0.59	0.57 ± 0.53	0.27 ± 0.41
	LS mean ± SE	0.90 ± 0.114	0.39 ± 0.147	0.73 ± 0.121	0.34 ± 0.149
	LS mean diff. ± SE	0.51 ± 0.171 (95% CI = [0.17; 0.85]) p = 0.0042		0.39 ± 0.177 (95% CI = [0.03; 0.76]) p = 0.0344	
Week 6 (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.80 ± 0.62	0.32 ± 0.59	0.70 ± 0.54	0.27 ± 0.47
	LS mean ± SE	0.86 ± 0.102	0.41 ± 0.132	0.87 ± 0.117	0.32 ± 0.144
	LS mean diff. ± SE	0.44 ± 0.153 (95% CI = [0.14; 0.75]) p = 0.0051		0.56 ± 0.171 (95% CI = [0.21; 0.91]) p = 0.0028	
Week 8 (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.72 ± 0.63	0.34 ± 0.54	0.67 ± 0.56	0.27 ± 0.47
	LS mean ± SE	0.81 ± 0.104	0.46 ± 0.135	0.86 ± 0.118	0.31 ± 0.144
	LS mean diff. ± SE	0.36 ± 0.156 (95% CI = [0.04; 0.67]) p = 0.0260		0.55 ± 0.172 (95% CI = [0.20; 0.90]) p = 0.0031	
Week 12 (end of cycle)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.43 ± 0.53	0.14 ± 0.41	0.43 ± 0.51	0.18 ± 0.40
	LS mean ± SE	0.54 ± 0.085	0.24 ± 0.110	0.53 ± 0.119	0.20 ± 0.146
	LS mean diff. ± SE	0.31 ± 0.128 (95% CI = [0.05; 0.56]) p = 0.0188		0.33 ± 0.173 (95% CI = [-0.03; 0.68]) p = 0.0683	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.15］

4）前腕回内（pronated forearm）における MAS スコアのベースラインからの変化量

FAS での前腕回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-23 に示す。

NT 201 400 U 群では、前腕回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、1 週時が 0.77 ± 0.110（p = 0.0244）、4 週時が 0.92 ± 0.113（p = 0.0082）、6 週時が 0.89 ± 0.125

（p = 0.0292）、8 週時が 0.86 ± 0.109（p = 0.0091）、及び 12 週時が 0.49 ± 0.120（p = 0.5404）であり、1 週時、4 週時、6 週時、及び 8 週時でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、前腕回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、1 週時が 0.67 ± 0.141（p = 0.2418）、4 週時が 0.78 ± 0.126（p = 0.0147）、6 週時が 0.86 ± 0.140（p = 0.0024）、8 週時が 0.98 ± 0.142（p = 0.0004）、及び 12 週時が 0.73 ± 0.150（p = 0.0033）であり、4 週時、6 週時、8 週時、及び 12 週時でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.4-23　前腕回内（pronated forearm）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 1 (V3)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.66 ± 0.73	0.36 ± 0.49	0.52 ± 0.61	0.36 ± 0.45
	LS mean ± SE	0.77 ± 0.110	0.39 ± 0.141	0.67 ± 0.141	0.43 ± 0.172
	LS mean diff. ± SE	0.38 ± 0.164		0.24 ± 0.204	
		(95% CI = [0.05; 0.71])		(95% CI = [-0.17; 0.66])	
		p = 0.0244		p = 0.2418	
Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.75 ± 0.74	0.39 ± 0.58	0.67 ± 0.54	0.27 ± 0.47
	LS mean ± SE	0.92 ± 0.113	0.46 ± 0.145	0.78 ± 0.126	0.30 ± 0.154
	LS mean diff. ± SE	0.46 ± 0.168		0.48 ± 0.183	
		(95% CI = [0.12; 0.80])		(95% CI = [0.10; 0.85])	
		p = 0.0082		p = 0.0147	
Week 6 (V5)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.78 ± 0.78	0.45 ± 0.65	0.72 ± 0.62	0.14 ± 0.55
	LS mean ± SE	0.89 ± 0.125	0.47 ± 0.160	0.86 ± 0.140	0.18 ± 0.172
	LS mean diff. ± SE	0.42 ± 0.186		0.68 ± 0.204	
		(95% CI = [0.04; 0.79])		(95% CI = [0.26; 1.09])	
		p = 0.0292		p = 0.0024	
Week 8 (V6)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.72 ± 0.76	0.36 ± 0.52	0.80 ± 0.67	0.09 ± 0.54
	LS mean ± SE	0.86 ± 0.109	0.42 ± 0.140	0.98 ± 0.142	0.15 ± 0.173
	LS mean diff. ± SE	0.44 ± 0.163		0.83 ± 0.205	
		(95% CI = [0.11; 0.76])		(95% CI = [0.41; 1.25])	
		p = 0.0091		p = 0.0004	
Week 12 (end of cycle)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	0.38 ± 0.76	0.34 ± 0.54	0.63 ± 0.61	0.00 ± 0.63
	LS mean ± SE	0.49 ± 0.120	0.38 ± 0.153	0.73 ± 0.150	0.03 ± 0.184
	LS mean diff. ± SE	0.11 ± 0.178		0.70 ± 0.218	
		(95% CI = [-0.25; 0.47])		(95% CI = [0.25; 1.14])	
		p = 0.5404		p = 0.0033	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error

LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.15］

5）掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）における MAS スコアのベースラインからの変化量

FAS での掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-24 に示す。

NT 201 400 U 群では、掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、1 週時が 0.76 ± 0.159（p = 0.1742）、4 週時が 0.93 ± 0.176（p = 0.1782）、6 週時が 0.90 ± 0.158（p = 0.0116）、8 週時が 0.80 ± 0.164（p = 0.0298）、及び 12 週時が 0.47 ± 0.170（p = 0.1035）であり、6 週時及び 8 週時でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、掌中の母指屈曲における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、1 週時が 0.16 ± 0.172（p = 0.9536）、4 週時が 0.50 ± 0.176（p = 0.0692）、6 週時が 0.51 ± 0.236（p = 0.3638）、8 週時が 0.12 ± 0.204（p = 0.9511）、及び 12 週時が 0.50 ± 0.238（p = 0.4698）であり、いずれの時点においても NT 201 250 U 群とプラセボ 250 U 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4-24　掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=23)	Placebo (N=10)	NT 201 (N=10)	Placebo (N=4)
Week 1 (V3)	n	23	10	10	4
	Mean ± SD	0.70 ± 0.65	0.40 ± 0.66	0.50 ± 0.41	0.38 ± 0.75
	LS mean ± SE	0.76 ± 0.159	0.42 ± 0.202	0.16 ± 0.172	0.14 ± 0.351
	LS mean diff. ± SE	0.34 ± 0.244		0.03 ± 0.429	
		(95% CI = [-0.16; 0.84])		(95% CI = [-0.94; 1.00])	
		p = 0.1742		p = 0.9536	
Week 4 (V4)	n	23	10	10	4
	Mean ± SD	0.91 ± 0.67	0.55 ± 0.64	0.70 ± 0.42	0.38 ± 0.75
	LS mean ± SE	0.93 ± 0.176	0.56 ± 0.222	0.50 ± 0.176	-0.40 ± 0.358
	LS mean diff. ± SE	0.37 ± 0.270		0.90 ± 0.438	
		(95% CI = [-0.18; 0.92])		(95% CI = [-0.09; 1.90])	
		p = 0.1782		p = 0.0692	
Week 6 (V5)	n	23	10	10	4
	Mean ± SD	0.91 ± 0.67	0.25 ± 0.42	0.65 ± 0.47	0.63 ± 0.75
	LS mean ± SE	0.90 ± 0.158	0.24 ± 0.200	0.51 ± 0.236	-0.05 ± 0.482
	LS mean diff. ± SE	0.65 ± 0.242		0.56 ± 0.590	
		(95% CI = [0.16; 1.15])		(95% CI = [-0.77; 1.90])	
		p = 0.0116		p = 0.3638	
Week 8 (V6)	n	23	10	10	4
	Mean ± SD	0.74 ± 0.65	0.20 ± 0.59	0.50 ± 0.47	0.38 ± 0.75
	LS mean ± SE	0.80 ± 0.164	0.22 ± 0.207	0.12 ± 0.204	0.15 ± 0.416
	LS mean diff. ± SE	0.57 ± 0.251		-0.03 ± 0.508	
		(95% CI = [0.06; 1.09])		(95% CI = [-1.18; 1.12])	
		p = 0.0298		p = 0.9511	
Week 12 (end of cycle)	n	23	10	10	4
	Mean ± SD	0.39 ± 0.72	0.00 ± 0.41	0.45 ± 0.37	0.63 ± 0.75
	LS mean ± SE	0.47 ± 0.170	0.03 ± 0.215	0.50 ± 0.238	0.05 ± 0.487
	LS mean diff. ± SE	0.44 ± 0.261		0.45 ± 0.595	
		(95% CI = [-0.10; 0.97])		(95% CI = [-0.90; 1.79])	
		p = 0.1035		p = 0.4698	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.15]

（2）主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

1）主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

FAS での主要な DAS 評価項目ごとの被験者の割合を表 2.7.6.4-25 に示す。また、各評価時点における主要な DAS 評価項目の DAS スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-26 に示す。

主要な DAS 評価項目は、手の衛生状態（hygiene）が 34.0%（34/100 名）、着衣動作（dressing）が 23.0%（23/100 名）、及び肢位（limb position）が 43.0%（43/100 名）であり、疼痛（pain）を主要な DAS 評価項目とした被験者はいなかった。NT 201 400 U 群及びプラセボ 400 U 群間、並びに NT 201 250 U 群及びプラセボ 250 U 群間で大きな差

はみられなかった。

主要な DAS 評価項目の平均値は、治験薬投与後、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群で低下（改善）が認められた。

NT 201 400 U 群では、主要な DAS 評価項目の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.80 ± 0.121（p = 0.0067）、6 週時が 0.78 ± 0.130（p = 0.0097）、8 週時が 0.76 ± 0.129（p = 0.0476）、及び 12 週時が 0.52 ± 0.116（p = 0.1327）であり、4 週時、6 週時、及び 8 週時でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、主要な DAS 評価項目の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.65 ± 0.173（p = 0.1134）、6 週時が 0.55 ± 0.137（p = 0.1021）、8 週時が 0.66 ± 0.152（p = 0.0254）、及び 12 週時が 0.44 ± 0.121（p = 0.0753）であり、8 週時でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.4-25　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）ごとの被験者の割合（FAS）（MP）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		(N=100)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hygiene	14	(31.8)	7	(31.8)	8	(34.8)	5	(45.5)	34	(34.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dressing	9	(20.5)	5	(22.7)	8	(34.8)	1	(9.1)	23	(23.0)
Limb position	21	(47.7)	10	(45.5)	7	(30.4)	5	(45.5)	43	(43.0)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
DAS score: 0 = No disability, 1 = Mild disability, 2 = Moderate disability, 3 = Severe disability
One of the four domains was selected as the principal therapeutic domain at screening/baseline (V1/V2).
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 33］

表 2.7.6.4-26　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

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

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
One of the four domains was selected as the principal therapeutic domain at screening/baseline (V1/V2).
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 34］

2）DAS の各評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

i）手の衛生状態（hygiene）

NT 201 400 U 群では、手の衛生状態の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.44 ± 0.084（p = 0.0189）、6 週時が 0.55 ± 0.098（p = 0.0214）、8 週時が 0.48 ± 0.096（p = 0.3894）、及び 12 週時が 0.26 ± 0.106（p = 0.6504）であり、4 週時及び 6 週時でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

NT 201 250 U 群では、手の衛生状態の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.75 ± 0.166（p = 0.0617）、6 週時が 0.56 ± 0.163（p = 0.3649）、8 週時が 0.57 ± 0.163（p = 0.4763）、及び 12 週時が 0.47 ± 0.170（p = 0.8896）であり、いずれの時点においても NT 201 250 U 群とプラセボ 250 U 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

ii）疼痛（pain）

NT 201 400 U 群では、疼痛の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.09 ± 0.076 (p = 0.9171)、6 週時が 0.09 ± 0.082 (p = 0.9169)、8 週時が 0.00 ± 0.091（p = 0.9602）、及び 12 週時が 0.11 ± 0.078（p = 0.8721）であり、いずれの時点においても NT 201 400 U 群とプラセボ 400 U 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

この結果は、ベースライン時の DAS スコアが 0 であった被験者が NT 201 400 U 群で 29/44 名（65.9%）、プラセボ 400 U 群で 12/22 名（54.5%）であり、ベースライン時に疼痛を有する被験者が少なかったためと考えられる［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.8］。

NT 201 250 U 群では、疼痛の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.48 ± 0.116 (p = 0.0035)、6 週時が 0.48 ± 0.135 (p = 0.0106)、8 週時が 0.44 ± 0.133（p = 0.0025）、及び 12 週時が 0.52 ± 0.165（p = 0.0137）であり、すべての時点でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

ベースライン時の DAS スコアが 0 であった被験者が NT 201 250 U 群で 6/23 名（26.1%）、プラセボ 250 U 群で 4/11 名（36.4%）であり、ベースライン時に疼痛を有する被験者が 400 U 群と比較して多かった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.8］。

iii）着衣動作（dressing）

NT 201 400 U 群では、着衣動作の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.34 ± 0.075（p = 0.0464）、6 週時が 0.39 ± 0.090（p = 0.2000）、8 週時が 0.46 ± 0.091（p = 0.0507）、及び 12 週時が 0.29 ± 0.104（p = 0.2283）であり、4 週時でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

NT 201 250 U 群では、着衣動作の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.49 ± 0.162（p = 0.0033）、6 週時が 0.19 ± 0.142（p = 0.1040）、8 週時が 0.25 ± 0.149（p = 0.1029）、及び 12 週時が 0.14 ± 0.136（p = 0.0412）であり、4 週時及び 12 週時でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

iv）肢位（limb position）

NT 201 400 U 群では、肢位の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.65 ± 0.116 (p = 0.0116)、6 週時が 0.68 ± 0.123 (p = 0.0031)、8 週時が 0.66 ± 0.107

（p = 0.0130）、及び 12 週時が 0.49 ± 0.108（p = 0.0041）であり、すべての時点でプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9]。

NT 201 250 U 群でも同様に、肢位の DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が 0.62 ± 0.172（p = 0.0163）、6 週時が 0.58 ± 0.144（p = 0.0083）、8 週時が 0.58 ± 0.137（p = 0.0037）、及び 12 週時が 0.53 ± 0.128（p = 0.0176）であり、すべての時点でプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.9］。

（3）医師、被験者、及び介護者の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量

1）医師の評価による CGI スコア

FAS での医師の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量（ベースライン値 − 4 週時又は 12 週時の値で算出）について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-27 に示す。

医師の評価による CGI スコアの平均値は、治験薬投与後、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群で上昇（改善）が認められた。

NT 201 400 U 群では、医師の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が−2.80 ± 0.279（p < 0.0001）、及び 12 週時が−1.78 ± 0.311（p = 0.0048）であり、いずれの時点においてもプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、医師の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が−2.85 ± 0.586（p = 0.0777）、及び 12 週時が−1.79 ± 0.473（p = 0.5419）であり、いずれの時点においても NT 201 250 U 群とプラセボ 250 U 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4-27　医師の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-2.45 ± 1.87	-0.55 ± 1.01	-3.13 ± 2.80	0.27 ± 1.62
	LS mean ± SE	-2.80 ± 0.279	-0.92 ± 0.364	-2.85 ± 0.586	-1.06 ± 0.769
	LS mean diff. ± SE	-1.89 ± 0.420		-1.79 ± 0.977	
		(95% CI = [-2.73; -1.05])		(95% CI = [-3.78; 0.21])	
		p < 0.0001		p = 0.0777	
Week 12 (end of cycle)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-1.45 ± 1.97	0.05 ± 1.65	-1.83 ± 1.99	0.00 ± 2.53
	LS mean ± SE	-1.78 ± 0.311	-0.42 ± 0.405	-1.79 ± 0.473	-1.31 ± 0.621
	LS mean diff. ± SE	-1.37 ± 0.468		-0.49 ± 0.789	
		(95% CI = [-2.30; -0.43])		(95% CI = [-2.10; 1.13])	
		p = 0.0048		p = 0.5419	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 35]

2）被験者の評価による CGI スコア

FAS での被験者の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量（ベースライン値－4 週時又は 12 週時の値で算出）について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-28 に示す。

被験者の評価による CGI スコアの平均値は、治験薬投与後、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群で上昇（改善）が認められた。

NT 201 400 U 群では、被験者の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が −2.66 ± 0.269（p = 0.0003）、及び 12 週時が−1.63 ± 0.270（p = 0.0015）であり、いずれの時点においてもプラセボ 400 U 群と比較して NT 201 400 U 群で統計学的に有意に大きかった。

NT 201 250 U 群では、被験者の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が −1.99 ± 0.571（p = 0.1985）、及び 12 週時が−2.19 ± 0.511（p = 0.0237）であり、12 週時でのみプラセボ 250 U 群と比較して NT 201 250 U 群で統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.4-28　被験者の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 4 (V4)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-2.20 ± 2.00	-0.95 ± 1.00	-2.04 ± 2.72	-0.18 ± 2.36
	LS mean ± SE	-2.66 ± 0.269	-1.12 ± 0.346	-1.99 ± 0.571	-0.88 ± 0.717
	LS mean diff. ± SE	-1.53 ± 0.402 (95% CI = [-2.34; -0.73]) p = 0.0003		-1.11 ± 0.843 (95% CI = [-2.84; 0.62]) p = 0.1985	
Week 12 (end of cycle)	n	44	22	23	11
	Mean ± SD	-1.41 ± 1.60	-0.27 ± 1.72	-2.30 ± 2.70	0.27 ± 2.10
	LS mean ± SE	-1.63 ± 0.270	-0.28 ± 0.347	-2.19 ± 0.511	-0.39 ± 0.641
	LS mean diff. ± SE	-1.34 ± 0.403 (95% CI = [-2.15; -0.54]) p = 0.0015		-1.80 ± 0.754 (95% CI = [-3.34; -0.26]) p = 0.0237	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 36]

3）介護者の評価による CGI スコア

FAS での介護者による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量（ベースライン値－4 週時又は 12 週時の値で算出）について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-29 に示す。

介護者の評価による CGI スコアの平均値は、治験薬投与後、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群で上昇（改善）が認められた。

NT 201 400 U 群では、介護者の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 400 U 群との差の p 値）］は、4 週時が −1.13 ± 0.519（p = 0.5189）、及び 12 週時が−1.27 ± 0.637（p = 0.7023）であり、いずれの時点においても NT 201 400 U 群とプラセボ 400 U 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

NT 201 250 U 群でも同様に、介護者の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値 ± 標準誤差（プラセボ 250 U 群との差の p 値）］は、4 週時が −1.90 ± 0.943（p = 0.5252）、及び 12 週時が−2.46 ± 1.166（p = 0.2264）であり、いずれの時点においても NT 201 250 U 群とプラセボ 250 U 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

介護者による CGI の評価を実施した被験者が少なく（介護者による CGI の評価を実施した被験者数／投与被験者数：NT 201 400 U 群 19/44 名、プラセボ 400 U 群 10/22 名、NT 201 250 U 群 9/23 名、及びプラセボ 250 U 群 3/11 名）、投与群間で差が認められなかったと考えられる。

表 2.7.6.4-29　介護者の評価による CGI スコアのベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量（共分散分析）（FAS、BOCF）（MP）

Week (Visit)		400 U		250 U	
		NT 201 (N=44)	Placebo (N=22)	NT 201 (N=23)	Placebo (N=11)
Week 4 (V4)	n	19	10	9	3
	Mean ± SD	-1.47 ± 1.74	-0.90 ± 0.88	-1.00 ± 1.22	-0.67 ± 1.15
	LS mean ± SE	-1.13 ± 0.519	-0.71 ± 0.577	-1.90 ± 0.943	-1.18 ± 0.864
	LS mean diff. ± SE	-0.42 ± 0.645 (95% CI = [-1.75; 0.91]) p = 0.5189		-0.72 ± 1.077 (95% CI = [-3.27; 1.83]) p = 0.5252	
Week 12 end of cycle	n	19	10	9	3
	Mean ± SD	-0.89 ± 2.05	-0.60 ± 1.65	-1.11 ± 1.69	0.00 ± 1.00
	LS mean ± SE	-1.27 ± 0.637	-0.96 ± 0.708	-2.46 ± 1.166	-0.69 ± 1.069
	LS mean diff. ± SE	-0.31 ± 0.792 (95% CI = [-1.94; 1.33]) p = 0.7023		-1.77 ± 1.333 (95% CI = [-4.92; 1.38]) p = 0.2264	

CI: confidence interval, diff.: difference, LS: least square, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation, SE: standard error
LS mean diff. stands for the LS mean difference between the treatments (NT 201 − placebo).
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 37］

2.7.6.4.4.3.3　　OLEX 期

（1）各臨床パターンにおける MAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量

FAS での各臨床パターンにおける MAS スコアの治験のベースライン［LITP 又は MP の治験薬投与時（V2a 又は V2）］又は各 OLEX サイクルのベースライン（V8、V10、又は V12）から各評価時点までの変化量（平均値 ± 標準偏差）を表 2.7.6.4-30 に示す。

各 OLEX サイクルの 4 週時での手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 で 1.43 ± 0.78、OLEX サイクル 2 で 1.49 ± 0.74、及び OLEX サイクル 3 で 1.50 ± 0.69 であり、反復投与後も MAS スコアの低下（改善）が継続して認められた。手関節屈曲における MAS スコアの各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量は、OLEX サイクル 1 でそれぞれ 0.91 ± 0.76 及び 0.41 ± 0.72、OLEX サイクル 2 でそれぞれ 0.63 ± 0.73 及び 0.16 ± 0.57、並びに OLEX サイクル 3 でそれぞれ 0.49 ± 0.67 及び 0.21 ± 0.64 であった。

また、OLEX サイクル 1 の 4 週時での手関節屈曲における MAS スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、LITP 又は MP の投与群別では NT 201 400 U 群（n = 47）で 1.49 ± 0.82、プラセボ 400 U 群（n = 19）で 1.53 ± 0.79、NT 201 250 U 群（n = 22）で 1.32 ± 0.80、及びプラセボ 250 U 群（n = 11）で 1.23 ± 0.52 であり［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.20］、LITP 及び MP の投与量に関係なく、手関節屈曲における MAS スコアは低下（改善）した。

握りこぶし状変形（clenched fist）、肘屈曲（flexed elbow）、前腕回内（pronated forearm）、

及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）でも手関節屈曲と同様に MAS スコアの低下（改善）が認められた。

表 2.7.6.4-30　各臨床パターンにおける MAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量（FAS）（OLEX 期）

Visit	Clinical pattern														
	Flexed wrist			Clenched fist			Flexed elbow			Pronated forearm			Thumb-in-palm		
	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD
Change from study baseline to each OLEX visit															
V2a/V2 − V8	100	100	0.54 ± 0.78	100	100	0.33 ± 0.62	100	100	0.29 ± 0.50	100	100	0.33 ± 0.68	51	51	0.16 ± 0.59
V2a/V2 − V9		99	1.43 ± 0.78		99	1.18 ± 0.82		99	0.88 ± 0.70		99	1.02 ± 0.73		51	1.08 ± 0.73
V2a/V2 − V10	91	91	0.88 ± 0.69	91	91	0.59 ± 0.71	91	91	0.45 ± 0.53	91	91	0.56 ± 0.65	42	42	0.29 ± 0.66
V2a/V2 − V11		89	1.49 ± 0.74		89	1.25 ± 0.78		89	0.89 ± 0.68		89	1.05 ± 0.75		41	0.93 ± 0.79
V2a/V2 − V12	82	82	1.01 ± 0.69	82	82	0.70 ± 0.83	82	82	0.51 ± 0.62	82	82	0.70 ± 0.76	44	44	0.36 ± 0.62
V2a/V2 − V13		82	1.50 ± 0.69		82	1.23 ± 0.77		82	0.83 ± 0.60		82	1.05 ± 0.71		44	0.85 ± 0.79
V2a/V2 − V14		82	1.22 ± 0.72		82	0.82 ± 0.77		82	0.65 ± 0.62		82	0.80 ± 0.80		44	0.59 ± 0.62
V2a/V2 − End-of-study visit	100	100	1.33 ± 0.78	100	100	0.95 ± 0.86	100	100	0.77 ± 0.73	100	100	0.83 ± 0.80	61	61	0.75 ± 0.71
Chenge from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits															
V8 − V9	100	99	0.91 ± 0.76	100	99	0.86 ± 0.71	100	99	0.61 ± 0.64	100	99	0.69 ± 0.67	51	51	0.92 ± 0.76
V8 − V10		91	0.41 ± 0.72		91	0.29 ± 0.61		91	0.19 ± 0.51		91	0.19 ± 0.61		42	0.18 ± 0.54
Chenge from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits															
V10 − V11	91	89	0.63 ± 0.73	91	89	0.66 ± 0.67	91	89	0.44 ± 0.64	91	89	0.49 ± 0.67	42	41	0.66 ± 0.71
V10 − V12		82	0.16 ± 0.57		82	0.13 ± 0.67		82	0.08 ± 0.62		82	0.13 ± 0.54		44	0.11 ± 0.57
Chenge from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits															
V12 − V13	82	82	0.49 ± 0.67	82	82	0.53 ± 0.73	82	82	0.32 ± 0.50	82	82	0.35 ± 0.60	44	44	0.49 ± 0.69
V12 − V14		82	0.21 ± 0.64		82	0.12 ± 0.70		82	0.13 ± 0.57		82	0.10 ± 0.65		44	0.23 ± 0.59

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

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

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

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.1.20］

（2）主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における DAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量

FAS での主要な DAS 評価項目ごとの被験者の割合を表 2.7.6.4-31 に示す。また、主要な DAS 評価項目及び DAS の各評価項目の DAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）を表 2.7.6.4-32 に示す。

主要な DAS 評価項目は、OLEX サイクル 1（V8）では、手の衛生状態（hygiene）が 34.0%（34/100 名）、着衣動作（dressing）が 25.0%（25/100 名）、及び肢位（limb position）が 41.0%（41/100 名）、OLEX サイクル 2（V10）では、手の衛生状態が 31.9%（29/91 名）、着衣動作が 25.3%（23/91 名）、及び肢位が 42.9%（39/91 名）、OLEX サイクル 3（V12）では、手の衛生状態が 34.1%（28/82 名）、着衣動作が 25.6%（21/82 名）、及び肢位が 40.2%（33/82 名）であり、OLEX サイクル 1～3 を通して疼痛（pain）を主要な DAS 評価項目とした被験者はいなかった。

各 OLEX サイクルの 4 週時での主要な DAS 評価項目における DAS スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 で 0.78 ± 0.83、OLEX サイクル 2 で 0.94 ± 0.87、及び OLEX サイクル 3 で 0.99 ± 0.91 であり、反復投与後も DAS スコアの低下（改善）が継続して認められた。主要な DAS 評価項目における DAS スコアの各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量は、OLEX サイクル 1 でそれぞれ 0.60 ± 0.67 及び 0.35 ± 0.64、OLEX サイクル 2 でそれぞれ 0.38 ± 0.67 及び 0.15 ± 0.50、並びに OLEX サイクル 3 でそれぞれ 0.29 ± 0.51 及び 0.17 ± 0.54 であった。

また、OLEX サイクル 1 の 4 週時での主要な DAS 評価項目における DAS スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、LITP 又は MP の投与群別では NT 201 400 U 群（n = 47）で 0.83 ± 0.84、プラセボ 400 U 群（n = 19）で 0.58 ± 0.90、NT 201 250 U 群（n = 22）で 1.00 ± 0.76、及びプラセボ 250 U 群（n = 11）で 0.45 ± 0.69 であり［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.12］、LITP 及び MP の投与量に関係なく主要な DAS 評価項目における DAS スコアは低下（改善）した。

DAS の各評価項目のうち手の衛生状態、着衣動作、及び肢位については主要な DAS 評価項目と同様の傾向であった。疼痛については他の DAS の各評価項目と比較して DAS スコアの変化量が小さかった［表 2.7.6.4-32］が、主要な DAS 評価項目で疼痛を選択した被験者は 0 名であったこと［表 2.7.6.4-31］及びベースライン時の DAS スコアが 0 であった被験者が 50/100 名であったことから［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.13］、上肢痙縮により疼痛を訴える患者が少ないと推測される。

表 2.7.6.4-31　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）ごとの被験者の割合（FAS）（OLEX 期）

Visit	V8		V10		V12	
	Total (N=100)		Total (N=91)		Total (N=82)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hygiene	34	(34.0)	29	(31.9)	28	(34.1)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dressing	25	(25.0)	23	(25.3)	21	(25.6)
Limb position	41	(41.0)	39	(42.9)	33	(40.2)

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
One of the four domains was selected as the principal therapeutic domain of each subject at each injection visit, which served as the baseline for the corresponding cycle.
Note: V8 (OLEX Cycle 1 baseline), V10 (OLEX Cycle 2 baseline), and V12 (OLEX Cycle 3 baseline)
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.2.10］

表 2.7.6.4-32　主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各評価項目における DAS スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量（FAS）（OLEX 期）

Visit	Domain														
	Principal therapeutic domain			Hygiene			Pain			Dressing			Limb position		
	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD
Change from study baseline to each OLEX visit															
V2a/V2 − V8	100	100	0.18 ± 0.56	100	100	0.16 ± 0.63	100	100	0.14 ± 0.59	100	100	0.04 ± 0.58	100	100	0.12 ± 0.59
V2a/V2 − V9		99	0.78 ± 0.83		99	0.60 ± 0.78		99	0.28 ± 0.61		99	0.37 ± 0.71		99	0.69 ± 0.75
V2a/V2 − V10	91	91	0.56 ± 0.69	91	91	0.45 ± 0.75	91	91	0.25 ± 0.66	91	91	0.27 ± 0.60	91	91	0.45 ± 0.69
V2a/V2 − V11		89	0.94 ± 0.87		89	0.71 ± 0.92		89	0.25 ± 0.66		89	0.42 ± 0.64		89	0.72 ± 0.80
V2a/V2 − V12	82	82	0.70 ± 0.71	82	82	0.54 ± 0.80	82	82	0.30 ± 0.75	82	82	0.34 ± 0.63	82	82	0.52 ± 0.67
V2a/V2 − V13		82	0.99 ± 0.91		82	0.78 ± 0.96		82	0.37 ± 0.75		82	0.48 ± 0.71		82	0.73 ± 0.82
V2a/V2 − V14		82	0.87 ± 0.83		82	0.73 ± 0.92		82	0.33 ± 0.75		82	0.44 ± 0.69		82	0.61 ± 0.75
V2a/V2 − End-of-study visit	100	100	0.84 ± 0.90	100	100	0.69 ± 0.94	100	100	0.26 ± 0.75	100	100	0.39 ± 0.76	100	100	0.61 ± 0.83
Chenge from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits															
V8 − V9	100	99	0.60 ± 0.67	100	99	0.43 ± 0.64	100	99	0.14 ± 0.47	100	99	0.33 ± 0.61	100	99	0.57 ± 0.63
V8 − V10		91	0.35 ± 0.64		91	0.27 ± 0.67		91	0.08 ± 0.64		91	0.21 ± 0.57		91	0.31 ± 0.59
Chenge from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits															
V10 − V11	91	89	0.38 ± 0.67	91	89	0.25 ± 0.57	91	89	0.01 ± 0.38	91	89	0.15 ± 0.47	91	89	0.27 ± 0.62
V10 − V12		82	0.15 ± 0.50		82	0.09 ± 0.55		82	0.05 ± 0.38		82	0.09 ± 0.42		82	0.10 ± 0.49
Chenge from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits															
V12 − V13	82	82	0.29 ± 0.51	82	82	0.24 ± 0.49	82	82	0.06 ± 0.24	82	82	0.13 ± 0.38	82	82	0.21 ± 0.46
V12 − V14		82	0.17 ± 0.54		82	0.20 ± 0.51		82	0.02 ± 0.27		82	0.10 ± 0.40		82	0.09 ± 0.48

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

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

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

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

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

（3）医師、被験者、及び介護者の評価による CGI スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量

FAS での医師、被験者、及び介護者の評価による CGI スコアの治験のベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）を表 2.7.6.4-33 に示す。

各 OLEX サイクルの 4 週時での医師の評価による CGI スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 で−2.67 ± 2.35、OLEX サイクル 2 で−3.18 ± 2.12、及び OLEX サイクル 3 で−3.36 ± 2.23 であり、反復投与を繰り返す中で、医師の評価による CGI スコアの経時的な上昇（改善）が認められた。医師の評価による CGI スコアの各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量は、OLEX サイクル 1 でそれぞれ−2.10 ± 2.13 及び−0.90 ± 1.86、OLEX サイクル 2 でそれぞれ−1.45 ± 1.80 及び−0.48 ± 1.77、並びに OLEX サイクル 3 でそれぞれ−1.20 ± 1.88 及び−0.35 ± 1.67 であった。

また、OLEX サイクル 1 の 4 週時での医師の評価による CGI スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、LITP 又は MP の投与群別では NT 201 400 U 群（n = 37）で−2.97 ± 1.98、プラセボ 400 U 群（n = 19）で−1.74 ± 2.42、NT 201 250 U 群（n = 22）で−3.36 ± 2.70、及びプラセボ 250 U 群（n = 11）で−1.91 ± 2.26 であり［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.3.6］、MP でプラセボが投与された被験者と比較して LITP 又は MP で NT 201 が投与された被験者で大きく、400 U 及び 250 U 間では同程度であった。MP でプラセボが投与された被験者と LITP 又は MP で NT 201 が投与された被験者との差は、OLEX サイクル 1 に比べ、OLEX サイクル 2 及び OLEX サイクル 3 で小さくなった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.3.6］。

各 OLEX サイクルの 4 週時での被験者の評価による CGI スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 で−2.24 ± 2.18、OLEX サイクル 2 で−2.25 ± 2.12、及び OLEX サイクル 3 で−2.68 ± 2.41 であり、反復投与後も被験者の評価による CGI スコアの上昇（改善）が継続して認められた。被験者の評価による CGI スコアの各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量は、OLEX サイクル 1 でそれぞれ−1.43 ± 2.14 及び−0.81 ± 2.03、OLEX サイクル 2 でそれぞれ−0.64 ± 1.73 及び−0.20 ± 1.62、並びに OLEX サイクル 3 でそれぞれ−0.82 ± 1.49 及び−0.10 ± 1.65 であった。

また、OLEX サイクル 1 の 4 週時での被験者の評価による CGI スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、LITP 又は MP の投与群別では NT 201 400 U 群（n = 37）で−2.49 ± 1.71、プラセボ 400 U 群（n = 19）で−1.58 ± 2.73、NT 201 250 U 群（n = 22）で−2.36 ± 2.57、及びプラセボ 250 U 群（n = 11）で−2.27 ± 1.74 であり［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.4.6］、MP でプラセボが投与された被験者と比較して LITP 又は MP で

NT 201 が投与された被験者で大きく、400 U 及び 250 U 間では同程度であった。MP でプラセボが投与された被験者と LITP 又は MP で NT 201 が投与された被験者との差は、OLEX サイクル 1 に比べ、OLEX サイクル 2 及び OLEX サイクル 3 で小さくなった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.4.6］。

各 OLEX サイクルの 4 週時での介護者の評価による CGI スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、OLEX サイクル 1 で−1.50 ± 1.83、OLEX サイクル 2 で−1.77 ± 1.76、及び OLEX サイクル 3 で−2.25 ± 2.05 であり、介護者の評価による CGI スコアの上昇（改善）は、投与回数が増えるに従って大きくなった。介護者の評価による CGI スコアの各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量は、OLEX サイクル 1 でそれぞれ−0.94 ± 1.84 及び−0.97 ± 1.28、OLEX サイクル 2 でそれぞれ−0.32 ± 1.14 及び−0.54 ± 1.62、並びに OLEX サイクル 3 でそれぞれ−0.21 ± 1.34 及び−0.00 ± 1.61 であった。

また、OLEX サイクル 1 の 4 週時での介護者の評価による CGI スコアの治験のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、LITP 又は MP の投与群別では NT 201 400 U 群（n = 14）で−1.79 ± 2.22、プラセボ 400 U 群（n = 8）で−1.25 ± 2.19、NT 201 250 U 群（n = 9）で−1.44 ± 1.01、及びプラセボ 250 U 群（n = 3）で−1.00 ± 1.00 であり［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.5.6］、MP でプラセボが投与された被験者と比較して LITP 又は MP で NT 201 が投与された被験者で大きく、400 U 及び 250 U 間では同程度であった。MP でプラセボが投与された被験者と LITP 又は MP で NT 201 が投与された被験者との差は、OLEX サイクル 1 に比べ、OLEX サイクル 2 及び OLEX サイクル 3 で小さくなった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.5.6］。

表 2.7.6.4-33　医師、被験者、及び介護者の評価による CGI スコアの治験ベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインから各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時までの変化量（FAS）（OLEX 期）

Visit	CGI								
	Investigator			Patient			Carer		
	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD	N	n	Mean ± SD
Change from study baseline to each OLEX visit									
V2a/V2 − V8	100	90	-0.92 ± 2.05	100	90	-1.09 ± 2.14	100	35	-0.60 ± 1.70
V2a/V2 − V9		89	-2.67 ± 2.35		89	-2.24 ± 2.18		34	-1.50 ± 1.83
V2a/V2 − V10	91	81	-1.74 ± 1.86	91	81	-1.65 ± 1.78	91	32	-1.41 ± 1.68
V2a/V2 − V11		80	-3.18 ± 2.12		80	-2.25 ± 2.12		31	-1.77 ± 1.76
V2a/V2 − V12	82	73	-2.21 ± 1.91	82	73	-1.92 ± 2.17	82	28	-2.04 ± 1.95
V2a/V2 − V13		73	-3.36 ± 2.23		73	-2.68 ± 2.41		28	-2.25 ± 2.05
V2a/V2 − V14		73	-2.64 ± 2.03		73	-2.12 ± 2.29		28	-2.04 ± 2.03
V2a/V2 − End-of-study visit	100	90	-2.60 ± 2.09	100	90	-2.16 ± 2.28	100	35	-2.00 ± 2.20
Chenge from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits									
V8 − V9	100	99	-2.10 ± 2.13	100	99	-1.43 ± 2.14	100	34	-0.94 ± 1.84
V8 − V10		91	-0.90 ± 1.86		91	-0.81 ± 2.03		32	-0.97 ± 1.28
Chenge from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits									
V10 − V11	91	89	-1.45 ± 1.80	91	89	-0.64 ± 1.73	91	31	-0.32 ± 1.14
V10 − V12		82	-0.48 ± 1.77		82	-0.20 ± 1.62		28	-0.54 ± 1.62
Chenge from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits									
V12 − V13	82	82	-1.20 ± 1.88	82	82	-0.82 ± 1.49	82	28	-0.21 ± 1.34
V12 − V14		82	-0.35 ± 1.67		82	-0.10 ± 1.65		28	0.00 ± 1.61

CGI: clinical global impression, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, OLEX: open-label extension, SD: standard deviation
End-of-study visit indicates the last visit of a given subject.

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

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.2.3.6、Table 14.2.4.6、Table 14.2.5.6］

2.7.6.4.5　安全性

2.7.6.4.5.1　治験薬の曝露状況

2.7.6.4.5.1.1　LITP

LITP では 11 名に NT 201 400 U を単回投与した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.8.4］。

2.7.6.4.5.1.2　MP

LITP での NT 201 400 U 投与の忍容性が良好であったため、MP での投与量はシナリオ 1 の 400 U（高用量）及び 250 U（低用量）に決定した。MP で無作為割付けされた 100 名（NT 201 400 U 群 44 名、プラセボ 400 U 群 22 名、NT 201 250 U 群 23 名、プラセボ 250 U 群 11 名）に NT 201 又はプラセボを単回投与した。

MP での安全性解析対象集団における臨床パターンごとの NT 201 の投与量の要約を表 2.7.6.4-34 に示す。

NT 201 400 U 群では 44 名全員が 400 U を、NT 201 250 U 群では 23 名全員が 250 U を投与された。痙縮の臨床パターンを示す部位及びその関連部位に、治験実施計画書での規定に基づく用量の NT 201 が投与された。

表 2.7.6.4-34　臨床パターンごとの NT 201 の投与量（U）（安全性解析対象集団）（MP）

Dose	Clinical pattern	Target muscle	Treatment	N	n	Mean	SD	Min	Max
400 U	Total	Total	NT 201	44	44	400.00	0.00	400.0	400.0
			Placebo	22	22	0.00	0.00	0.0	0.0
	Flexed wrist	Total	NT 201		44	100.00	0.00	100.0	100.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor carpi radialis	NT 201		44	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor carpi ulnaris	NT 201		44	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
	Clenched fist	Total	NT 201		44	100.00	0.00	100.0	100.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor digitorum superficialis	NT 201		44	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor digitorum profundus	NT 201		44	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
	Flexed elbow and Pronated forearm	Total	NT 201		44	173.86	25.26	150.0	200.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
		Biceps	NT 201		44	100.00	0.00	100.0	100.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
		Brachialis	NT 201		21	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		12	0.00	0.00	0.0	0.0
		Pronator teres	NT 201		44	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		22	0.00	0.00	0.0	0.0
	Thumb-in-palm	Total	NT 201		23	50.00	0.00	50.0	50.0
			Placebo		10	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor pollicis longus	NT 201		23	20.00	0.00	20.0	20.0
			Placebo		10	0.00	0.00	0.0	0.0
		Adductor pollicis	NT 201		23	20.00	0.00	20.0	20.0
			Placebo		10	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor pollicis brevis/opponens	NT 201		23	10.00	0.00	10.0	10.0
			Placebo		10	0.00	0.00	0.0	0.0

表 2.7.6.4-34　臨床パターンごとの NT 201 の投与量（U）（安全性解析対象集団）（MP）（続き）

Dose	Clinical pattern	Target muscle	Treatment	N	n	Mean	SD	Min	Max
250 U	Total	Total	NT 201	23	23	250.00	0.00	250.0	250.0
			Placebo	11	11	0.00	0.00	0.0	0.0
	Flexed wrist	Total	NT 201		23	62.50	0.00	62.5	62.5
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor carpi radialis	NT 201		23	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor carpi ulnaris	NT 201		23	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
	Clenched fist	Total	NT 201		23	62.50	0.00	62.5	62.5
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor digitorum superficialis	NT 201		23	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor digitorum profundus	NT 201		23	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
	Flexed elbow and Pronated forearm	Total	NT 201		23	111.41	15.84	93.8	125.0
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
		Biceps	NT 201		23	62.50	0.00	62.5	62.5
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
		Brachialis	NT 201		13	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		7	0.00	0.00	0.0	0.0
		Pronator teres	NT 201		23	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		11	0.00	0.00	0.0	0.0
	Thumb-in-palm	Total	NT 201		10	31.25	0.00	31.3	31.3
			Placebo		4	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor pollicis longus	NT 201		10	12.50	0.00	12.5	12.5
			Placebo		4	0.00	0.00	0.0	0.0
		Adductor pollicis	NT 201		10	12.50	0.00	12.5	12.5
			Placebo		4	0.00	0.00	0.0	0.0
		Flexor pollicis brevis/opponens	NT 201		10	6.25	0.00	6.3	6.3
			Placebo		4	0.00	0.00	0.0	0.0

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 28］

2.7.6.4.5.1.3　　OLEX 期

OLEX 期では、OLEX サイクル 1 を「2nd injection cycle」、OLEX サイクル 2 を「3rd injection cycle」、及び OLEX サイクル 3 を「4th injection cycle」、OLEX 期全体（OLEX サイクル 1～3）を「injection cycle, total」として集計した［図 2.7.6.4-1］。

LITP を完了した 10 名及び MP を完了した 90 名が OLEX 期に組み入れられ、400 U の NT 201 が投与された。OLEX 期の合計 100 名の内訳は、LITP 又は MP で NT 201 400 U 群が 48 名、プラセボ 400 U 群が 19 名、NT 201 250 U 群が 22 名、及びプラセボ 250 U 群が 11 名であった。OLEX 期では、すべての被験者が 1 サイクル当たり NT 201 400 U を投与され、最大 3 回投与サイクルを繰り返した。

OLEX 期での安全性解析対象集団における臨床パターンごとの NT 201 の投与量の要約を表 2.7.6.4-35 に示す。

OLEX 期全体（injection cycle, total）の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、LITP 又は MP の NT 201 400 U 群で 1050.00 ± 281.33 U、プラセボ 400 U 群で 1094.74 ± 224.78 U、NT 201 250 U 群で 1200.23 ± 1.07 U、及びプラセボ 250 U 群で 1054.55 ± 323.62 U であった。LITP 又は MP で NT 201 400 U 群若しくは MP でプラセボ 400 U 群であった被験者のうち、67 名が OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）、60 名が OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）、及び 51 名が OLEX サイクル 3（4th injection cycle）の投与を受けた。MP で NT 201 250 U 群又はプラセボ 250 U 群であった被験者のうち、33 名が OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）の投与を受け、31 名が OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）及び OLEX サイクル 3（4th injection cycle）の投与を受けた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.8.6］。82/100 名（82.0%）（NT 201 400 U 群 36/48 名、プラセボ 400 U 群 15/19 名、NT 201 250 U 群 22/22 名、及びプラセボ 250 U 群 9/11 名）の被験者は OLEX 期の 3 回の投与を完了した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.1.1.7］。

表 2.7.6.4-35　臨床パターンごとの NT 201 の投与量（U）（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

Dose	Clinical pattern	Target muscle	Treatment	N	n	Mean	SD	Min	Max
400 U	Total	Total	NT 201	48	48	1050.00	281.33	400.0	1200.0
			Placebo	19	19	1094.74	224.78	400.0	1200.0
	Flexed wrist	Total	NT 201		46	259.78	124.09	50.0	525.0
			Placebo		19	268.16	116.36	50.0	560.0
		Flexor carpi radialis	NT 201		46	145.98	74.46	25.0	300.0
			Placebo		19	153.95	75.51	50.0	300.0
		Flexor carpi ulnaris	NT 201		40	130.88	58.45	25.0	250.0
			Placebo		18	120.56	56.28	50.0	280.0
	Clenched fist	Total	NT 201		48	254.17	109.44	75.0	500.0
			Placebo		19	281.32	98.18	100.0	500.0
		Flexor digitorum superficialis	NT 201		48	168.13	77.83	40.0	300.0
			Placebo		19	177.37	72.14	50.0	300.0
		Flexor digitorum profundus	NT 201		37	111.62	55.54	25.0	250.0
			Placebo		18	109.72	48.34	25.0	200.0
	Flexed elbow and Pronated forearm	Total	NT 201		47	483.83	180.87	125.0	1100.0
			Placebo		19	469.47	121.40	150.0	625.0
		Brachioradialis	NT 201		28	90.71	67.00	25.0	300.0
			Placebo		9	82.22	55.35	25.0	150.0
		Biceps	NT 201		47	237.98	94.08	50.0	600.0
			Placebo		19	234.21	71.13	100.0	350.0
		Brachialis	NT 201		37	107.03	61.62	25.0	250.0
			Placebo		14	102.14	43.04	50.0	150.0
		Pronator quadratus	NT 201		4	53.75	32.50	25.0	100.0
			Placebo		4	68.75	31.46	25.0	100.0
		Pronator teres	NT 201		42	115.24	48.93	25.0	200.0
			Placebo		18	112.50	51.71	40.0	200.0
	Thumb-in-palm	Total	NT 201		30	117.00	69.45	25.0	300.0
			Placebo		12	120.00	36.06	50.0	175.0
		Flexor pollicis longus	NT 201		25	70.80	37.77	25.0	150.0
			Placebo		10	78.50	33.75	20.0	140.0
		Adductor pollicis	NT 201		20	53.00	20.93	20.0	90.0
			Placebo		10	48.75	19.90	12.5	75.0
		Flexor pollicis brevis/opponens	NT 201		16	42.50	20.17	20.0	75.0
			Placebo		6	27.92	14.00	10.0	50.0

表 2.7.6.4-35　臨床パターンごとの NT 201 の投与量（U）（安全性解析対象集団）（OLEX 期）（続き）

Dose	Clinical pattern	Target muscle	Treatment	N	n	Mean	SD	Min	Max
250 U	Total	Total	NT 201	22	22	1200.23	1.07	1200.0	1205.0
			Placebo	11	11	1054.55	323.62	400.0	1200.0
	Flexed wrist	Total	NT 201		22	334.32	91.12	150.0	575.0
			Placebo		11	277.27	109.80	100.0	450.0
		Flexor carpi radialis	NT 201		21	198.33	52.40	150.0	300.0
			Placebo		11	170.45	82.78	50.0	300.0
		Flexor carpi ulnaris	NT 201		20	159.50	41.55	50.0	275.0
			Placebo		11	106.82	50.11	50.0	200.0
	Clenched fist	Total	NT 201		22	291.14	113.66	50.0	500.0
			Placebo		11	231.82	116.77	100.0	450.0
		Flexor digitorum superficialis	NT 201		22	180.91	74.76	50.0	350.0
			Placebo		11	159.09	89.63	50.0	300.0
		Flexor digitorum profundus	NT 201		19	127.63	53.29	25.0	225.0
			Placebo		9	88.89	61.38	25.0	200.0
	Flexed elbow and Pronated forearm	Total	NT 201		22	506.59	168.12	50.0	750.0
			Placebo		11	481.82	229.15	150.0	850.0
		Brachioradialis	NT 201		12	89.58	50.52	25.0	150.0
			Placebo		3	100.00	86.60	50.0	200.0
		Biceps	NT 201		21	290.48	63.48	175.0	475.0
			Placebo		11	284.09	141.54	100.0	600.0
		Brachialis	NT 201		13	109.62	42.74	50.0	150.0
			Placebo		7	125.00	52.04	50.0	200.0
		Pronator quadratus	NT 201		2	60.00	21.21	45.0	75.0
			Placebo		1	25.00	-	25.0	25.0
		Pronator teres	NT 201		20	121.25	50.83	50.0	200.0
			Placebo		8	121.88	47.13	50.0	175.0
	Thumb-in-palm	Total	NT 201		12	125.00	92.93	25.0	300.0
			Placebo		7	100.00	103.08	25.0	250.0
		Flexor pollicis longus	NT 201		10	74.50	42.39	20.0	150.0
			Placebo		4	63.75	41.91	25.0	100.0
		Adductor pollicis	NT 201		8	52.50	17.93	25.0	75.0
			Placebo		7	38.57	24.95	20.0	75.0
		Flexor pollicis brevis/opponens	NT 201		9	37.22	23.33	10.0	75.0
			Placebo		3	58.33	28.87	25.0	75.0

N: total number of subjects in the corresponding injection cycle, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 29］

2.7.6.4.5.2　　有害事象の要約

本治験では、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。

（1）LITP

LITP で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.4-36 に示す。

有害事象は 5/11 名（45.5%）の被験者に発現し、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 3/11 名（27.3%）に発現した。特に注目すべき有害事象は 2/11 名（18.2%）に発現した。死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.4-36　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（LITP）

		(N=11)
Number (%) of subjects with:		
Any AE	5	(45.5)
Any AE related to treatment	3	(27.3)
Any AE of special interest	2	(18.2)
Any AE of special interest related to treatment	1	(9.1)
Any serious AE	0	(0.0)
Any serious AE related to treatment	0	(0.0)
Any AE leading to discontinuation	0	(0.0)
Any AE leading to discontinuation related to treatment	0	(0.0)
Any fatal AE	0	(0.0)
Any fatal AE related to treatment	0	(0.0)

AE: adverse event, N: total number of subjects exposed
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 38］

（2）MP

MP で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.4-37 に示す。

有害事象は、NT 201 400 U 群で 22/44 名（50.0%）、プラセボ 400 U 群で 8/22 名（36.4%）、NT 201 250 U 群で 10/23 名（43.5%）、及びプラセボ 250 U 群で 4/11 名（36.4%）に発現した。副作用は、NT 201 400 U 群で 3/44 名（6.8%）、NT 201 250 U 群で 2/23 名（8.7%）に発現し、プラセボ 400 U 群及びプラセボ 250 U 群では発現しなかった。特に注目すべき有害事象は、NT 201 400 U 群で 2/44 名（4.5%）及び NT 201 250 U 群で 1/23 名（4.3%）に発現し、プラセボ 400 U 群及びプラセボ 250 U 群では発現しなかった。重篤な有害事象は、NT 201 400 U 群で 1/44 名（2.3%）、NT 201 250 U 群で 1/23 名（4.3%）、及びプラセボ 250 U 群で 1/11 名（9.1%）に発現し、プラセボ 400 U 群では発現しなかった。中止に至った有害事象は、NT 201 400 U 群で 1/44 名（2.3%）及びプラセボ 400 U 群で 2/22 名（9.1%）に発現し、NT 201 250 U 群及びプラセボ 250 U 群では発現しなかった。死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-37 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（MP）

	400 U				250 U				Total			
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		NT 201 (N=67)		Placebo (N=33)	
Number (%) of subjects with:												
Any AE	22	(50.0)	8	(36.4)	10	(43.5)	4	(36.4)	32	(47.8)	12	(36.4)
Any AE related to treatment	3	(6.8)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	5	(7.5)	0	(0.0)
Any AE of special interest	2	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)
Any AE of special interest related to treatment	2	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)
Any serious AE	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(9.1)	2	(3.0)	1	(3.0)
Any serious AE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any AE leading to discontinuation	1	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(6.1)
Any AE leading to discontinuation related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal AE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)

AE: adverse event, N: total number of subjects exposed

MedDRA version 20.1

出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 39］

（3）OLEX 期

OLEX 期で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.4-38 に示す。

OLEX 期全体（injection cycle, total）で有害事象は 65/100 名（65.0%）に発現し、副作用は 6/100 名（6.0%）に発現した。特に注目すべき有害事象は 4/100 名（4.0%）、重篤な有害事象は 4/100 名（4.0%）、治験中止に至った有害事象は 2/100 名（2.0%）に発現した。死亡した被験者はいなかった。

OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）、OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）、及び OLEX サイクル 3（4th injection cycle）における有害事象はそれぞれ 36/100 名（36.0%）、30/91 名（33.0%）、及び 21/82 名（25.6%）に発現し、副作用はそれぞれ 3/100 名（3.0%）、0/91 名（0.0%）、及び 3/82 名（3.7%）に発現した。特に注目すべき有害事象は OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）及び OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）においてそれぞれ 2/100 名（2.0%）及び 2/91 名（2.2%）に発現し、OLEX サイクル 3（4th injection cycle）では発現しなかった。OLEX 期では、投与回数の増加に伴う有害事象及び副作用の発現割合の上昇は認められなかった。

LITP 又は MP の投与群別の有害事象は、NT 201 400 U 群で 34/48 名（70.8%）、プラセボ 400 U 群で 8/19 名（42.1%）、NT 201 250 U 群で 17/22 名（77.3%）、及びプラセボ 250 U 群で 6/11 名（54.5%）に発現し、いずれも NT 201 群で発現割合が高かったが、副作用では、NT 201 400 U 群で 1/48 名（2.1%）、プラセボ 400 U 群で 2/19 名（10.5%）、NT 201 250 U 群で 2/22 名（9.1%）、及びプラセボ 250 U 群で 1/11 名（9.1%）に発現し、NT 201 群であった被験者とプラセボ群であった被験者での OLEX 期における副作用の発現割合は同程度であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.3］。

表 2.7.6.4-38　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

	2nd cycle (N=100)		3rd cycle (N=91)		4th cycle (N=82)		Total (N=100)	
Number (%) of subjects with:								
Any AE	36	(36.0)	30	(33.0)	21	(25.6)	65	(65.0)
Any AE related to treatment	3	(3.0)	0	(0.0)	3	(3.7)	6	(6.0)
Any AE of special interest	2	(2.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	4	(4.0)
Any AE of special interest related to treatment	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Any serious AE	1	(1.0)	3	(3.3)	0	(0.0)	4	(4.0)
Any serious AE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any AE leading to discontinuation	1	(1.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Any AE leading to discontinuation related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal AE	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal AE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

AE: adverse event, N: total number of subjects exposed

MedDRA version 20.1

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 40］

2.7.6.4.5.2.1　　有害事象

（1）LITP

LITP で発現したすべての有害事象を表 2.7.6.4-39 に示す。

SOC 別で 2 名以上の被験者に発現した有害事象は、「感染症および寄生虫症」［3/11 名（27.3%）］であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」［各 2/11 名（18.2%）］であった。

PT 別で 2 名以上の被験者に発現した有害事象は、上咽頭炎［3/11 名（27.3%）］及び注射部位内出血［2/11 名（18.2%）］であった。

LITP で発現した有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象は発現しなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.7］。

表 2.7.6.4-39　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（LITP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	(N=11) n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	5	(45.5)	16
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	3	(27.3)	4
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3	(27.3)	4
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(18.2)	2
Injection site bruising	注射部位内出血	2	(18.2)	2
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(18.2)	4
Back pain	背部痛	1	(9.1)	1
Muscular weakness	筋力低下	1	(9.1)	1
Neck pain	頚部痛	1	(9.1)	2
EYE DISORDERS	眼障害	1	(9.1)	1
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1	(9.1)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	(9.1)	2
Abdominal pain	腹痛	1	(9.1)	1
Diarrhoea	下痢	1	(9.1)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	1	(9.1)	1
Contusion	挫傷	1	(9.1)	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1	(9.1)	1
Diabetes mellitus	糖尿病	1	(9.1)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	(9.1)	1
Muscle spasticity	筋痙直	1	(9.1)	1

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 41］

（2）MP

いずれかの投与群で PT 別の発現割合が 3%以上であった有害事象（SOC 及び PT 別）を表 2.7.6.4-40 に示し、すべての有害事象を［2.7.6.15 項　表 2.7.6.15-1］に示す。

SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は、NT 201 400 U 群で「感染症および寄生虫症」［12/44 名（27.3%）］、プラセボ 400 U 群で「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」［各 4/22 名（18.2%）］、NT 201 250 U 群で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」［各 3/23 名（13.0%）］であり、プラセボ 250 U 群では SOC 別で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。

NT 201 400 U 群又は NT 201 250 U 群において、PT 別で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、NT 201 400 U 群では上咽頭炎［9/44 名（20.5%）］及び挫傷［3/44 名（6.8%）］、NT 201 250 U 群では上咽頭炎［3/23 名（13.0%）］であった。

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

重症度別の有害事象の発現被験者数は、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 群で、軽度はそれぞれ 16/44 名（36.4%）、6/22 名（27.3%）、7/23 名（30.4%）、及び 3/11 名（27.3%）、中等度はそれぞれ 6/44 名（13.6%）、2/22 名（9.1%）、3/23 名（13.0%）、及び 1/11 名（9.1%）であり、高度はいずれの投与群でも発現しなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.16］。

表 2.7.6.4-40 いずれかの投与群で PT 別の発現割合が 3%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	22	(50.0)	54	8	(36.4)	18	10	(43 5)	16	4	(36.4)	7	32	(47.8)	70	12	(36.4)	25
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	12	(27.3)	18	4	(18 2)	5	3	(13.0)	4	1	(9.1)	1	15	(22.4)	22	5	(15.2)	6
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9	(20.5)	10	2	(9.1)	2	3	(13.0)	3	0	(0.0)	0	12	(17.9)	13	2	(6.1)	2
Pharyngitis	咽頭炎	2	(4.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	3	0	(0.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	(4.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	3	0	(0.0)	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Candida infection	カンジダ感染	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Rhinitis	鼻炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	7	(15.9)	8	2	(9.1)	2	1	(4.3)	2	1	(9.1)	1	8	(11.9)	10	3	(9.1)	3
Contusion	挫傷	3	(6.8)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(4.5)	3	0	(0.0)	0
Fall	転倒	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	1	(9.1)	1	2	(3.0)	2	2	(6.1)	2
Femur fracture	大腿骨骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	7	(15.9)	9	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	8	(11.9)	10	0	(0.0)	0
Arthralgia	関節痛	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	3	(4.5)	3	0	(0.0)	0
Back pain	背部痛	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0

表 2.7.6.4-40 いずれかの投与群で PT 別の発現割合が 3%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）（MP）（続き）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	3	(6.8)	3	1	(4.5)	1	3	(13.0)	4	1	(9.1)	1	6	(9.0)	7	2	(6.1)	2
Vomiting	嘔吐	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Constipation	便秘	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Diarrhoea	下痢	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Stomatitis	口内炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Cheilitis	口唇炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	4	(9.1)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	4	(6.0)	4	1	(3.0)	1
Dysarthria	構語障害	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Loss of consciousness	意識消失	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	2	(4.5)	2	4	(18 2)	4	2	(8.7)	3	0	(0.0)	0	4	(6.0)	5	4	(12.1)	4
Pruritus	そう痒症	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Erythema	紅斑	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Alopecia	脱毛症	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Eczema	湿疹	0	(0.0)	0	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(6.1)	2
Rash	発疹	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	2	(4.5)	2	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	1	(3.0)	1
Pollakiuria	頻尿	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
EYE DISORDERS	眼障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	2	0	(0.0)	0	1	(1.5)	2	0	(0.0)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0

表 2.7.6.4-40 いずれかの投与群で PT 別の発現割合が 3%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）（MP）（続き）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.3)	2	1	(4.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	2	1	(3.0)	3
Pyrexia	発熱	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Fatigue	疲労	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Malaise	倦怠感	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
INVESTIGATIONS	臨床検査	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
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	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Cholelithotomy	胆石摘出	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Internal haemorrhage	内出血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 42］

（3）OLEX 期

OLEX 期で PT 別の発現割合が 3%以上であった有害事象（SOC 及び PT 別）を表 2.7.6.4-41 に示し、すべての有害事象を［2.7.6.15 項　表 2.7.6.15-2］に示す。

OLEX 期全体（injection cycle, total）で、SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は、「感染症および寄生虫症」［25/100 名（25.0%）］であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」［14/100 名（14.0%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［13/100 名（13.0%）］、「皮膚および皮下組織障害」［12/100 名（12.0%）］、及び「胃腸障害」［10/100 名（10.0%）］であった。

PT 別で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、上咽頭炎［14/100 名（14.0%）］、転倒［6/100 名（6.0%）］、及び挫傷［5/100 名（5.0%）］であった。これらの事象の発現割合は、投与回数の増加に伴って高くなる傾向は認められなかった。

重症度別の有害事象の発現被験者数は、軽度が 52/100 名（52.0%）、中等度が 10/100 名（10.0%）、高度が 3/100 名（3.0%）であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.25］。重症度が高度の有害事象は、上腕骨骨折、腸の軸捻転、及び胆石症が各 1 名にみられ、そのうち、腸の軸捻転及び胆石症は重篤な有害事象であった。重症度が高度の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.26］。

サイクル別では、重症度が高度な有害事象の発現被験者数は、OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）で 1/100 名（1.0%）、OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）で 2/91 名（2.2%）、及び OLEX サイクル 3（4th injection cycle）では高度な有害事象は発現せず、投与回数の増加に伴って増える傾向は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.25］。

表 2.7.6.4-41 PT 別の発現割合が 3%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	2nd cycle (N=100)			3rd cycle (N=91)			4th cycle (N=82)			Total (N=100)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	36	(36.0)	56	30	(33.0)	54	21	(25.6)	29	65	(65.0)	139
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	12	(12.0)	15	11	(12.1)	15	8	(9.8)	8	25	(25.0)	38
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5	(5.0)	6	7	(7.7)	8	5	(6.1)	5	14	(14.0)	19
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	5	(5.0)	8	8	(8.8)	13	3	(3.7)	3	14	(14.0)	24
Fall	転倒	2	(2.0)	2	3	(3.3)	3	1	(1.2)	1	6	(6.0)	6
Contusion	挫傷	2	(2.0)	2	3	(3.3)	3	0	(0.0)	0	5	(5.0)	5
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	5	(5.0)	5	3	(3.3)	3	4	(4.9)	5	12	(12.0)	13
Eczema	湿疹	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	2	(2.4)	2	4	(4.0)	4

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 44］

2.7.6.4.5.2.2　　副作用

（1）LITP

LITP で発現した副作用を表 2.7.6.4-42 に示す。

SOC 別で 2 名以上の被験者に発現した副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」［2/11 名（18.2%）］であった。

PT 別での副作用は、注射部位内出血［2/11 名（18.2%）］及び筋力低下［1/11 名（9.1%）］であった。

LITP で発現した副作用の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、高度の副作用は発現しなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.13］。

表 2.7.6.4-42　すべての副作用（安全性解析対象集団）（LITP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	(N=11) n	 (%)
Subjects with at least one treatment-related AE	全体	3	(27.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(18.2)
Injection site bruising	注射部位内出血	2	(18.2)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(9.1)
Muscular weakness	筋力低下	1	(9.1)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a treatment-related AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.11］

（2）MP

MP で発現した副作用を表 2.7.6.4-43 に示す。

SOC 別で発現割合が最も高かった副作用は、NT 201 400 U 群で「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」［各 2/44 名（4.5%）］、NT 201 250 U 群で「皮膚および皮下組織障害」［2/23 名（8.7%）］であった。

NT 201 400 U 群又は NT 201 250 U 群において、PT 別で 3%以上の被験者に発現した副作用は、NT 201 400 U 群では構語障害［2/44 名（4.5%）］、NT 201 250 U 群では紅斑及び皮下出血が［各 1/23 名（4.3%）］であった。

NT 201 群で最も多く発現した副作用の発現割合が 4.5%であったため、プラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が PT 別で 5%以上高かった副作用に該当するものはなかった。

副作用の重症度はすべて軽度であり、重篤な副作用はなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.22、Table 14.3.2.16］。

表 2.7.6.4-43 すべての副作用（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U				250 U				Total			
		NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		NT 201 (N=67)		Placebo (N=33)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with at least one treatment-related AE	全体	3	(6.8)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	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	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	筋力低下	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)
Dysarthria	構語障害	2	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	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	(8.7)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)
Erythema	紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
Dysphagia	嚥下障害	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a treatment-related AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 43］

（3）OLEX 期

OLEX 期で発現した副作用を表 2.7.6.4-44 に示す。

OLEX 期全体（injection cycle, total）で、SOC 別で発現割合が最も高かった副作用は、「筋骨格系および結合組織障害」［3/100 名（3.0%）］であった。

PT 別で 2 名以上の被験者に発現した副作用は、筋力低下［2/100 名（2.0%）］のみであった。

重症度別の副作用の発現被験者数は、軽度が 5/100 名（5.0%）、中等度が 1/100 名（1.0%）であり、高度は発現しなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.31］。中等度の副作用は、1 名に発現した筋力低下及び筋緊張低下であり、転帰はいずれも回復であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.7］。

表 2.7.6.4-44　サイクル別のすべての副作用（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	2nd cycle (N=100)		3rd cycle (N=91)		4th cycle (N=82)		Total (N=100)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with at least one treatment-related AE	全体	3	(3.0)	0	(0.0)	3	(3.7)	6	(6.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(3.0)
Muscular weakness	筋力低下	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(2.0)
Eczema	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Hypotonia	筋緊張低下	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a treatment-related AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 45］

2.7.6.4.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.4.5.3.1　死亡

本治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］。

2.7.6.4.5.3.2　その他の重篤な有害事象

（1）LITP

LITP では、重篤な有害事象は発現しなかった［表 2.7.6.4-36］。

（2）MP

MP で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.4-45 に示し、その一覧を表 2.7.6.4-46 に示す。

MP では、重篤な有害事象が合計 3 件発現した。400 U では NT 201 群で 1/44 名（2.3%）に 1 件（リウマチ性多発筋痛）発現し、プラセボ群では発現しなかった。250 U では、NT 201 群で 1/23 名（4.3%）に 1 件（大腿骨骨折）、プラセボ群で 1/11 名（9.1%）に 1 件（胆石摘出）発現した。このうち、リウマチ性多発筋痛を発現した被験者は治験を中止し、転帰は軽快であった。他の 2 事象の転帰は回復であった。MP に発現したいずれの重篤な有害事象も、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。重篤な有害事象の発現割合では、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.4-45 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one serious AE, number of serious AEs	全体	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	1	(9.1)	1	2	(3.0)	2	1	(3.0)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	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	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Cholelithotomy	胆石摘出	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of serious AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a serious AE, SOC: system organ class

A subject with more than one serious AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.

MedDRA version 20.1

出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 46］

表 2.7.6.4-46　重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（MP）

Treatment Dose	Screen. no. Site no.	Sex, Age [yrs] Weight [kg] Race	MedDRA SOC Preferred Term Investigator Term	器官別大分類 基本語	Date of onset or worsening Stop date Duration [d]	Serious since Intensity Causal relationship Outcome	AE leading to discontinuation Comment	Time to onset [d]
NT 201 250 U	[redacted]	male, 5[redacted] 73.4 Asian	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS Femur fracture Femur fracture	傷害、中毒および処置合併症 大腿骨骨折	[redacted] 154	[redacted] moderate not related recovered/resolved	no PFNA indwelling Visits V5&V6 not conducted due to SAE (femur fracture)	32
NT 201 400 U	[redacted]	male, 6[redacted] 69.0 Asian	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS Polymyalgia rheumatica polymyalgia rheumatica,suspected	筋骨格系および結合組織障害 リウマチ性多発筋痛	[redacted]	[redacted] moderate not related recovering/resolving	yes	63
Placebo 250 U	[redacted]	male, 7[redacted] 60.2 Asian	SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES Cholelithotomy Removal of the stones by ERCP	外科および内科処置 胆石摘出	[redacted] 2	[redacted] moderate not related recovered/resolved	no	21

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: system organ class
Time to onset = start date of AE − date of most recent inj. + 1, duration = stop date − onset date + 1
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 47］

（3）OLEX 期

OLEX 期で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.4-47 に示し、その一覧を表 2.7.6.4-48 に示す。

OLEX 期では、重篤な有害事象が 4/100 名（4.0%）に 5 件［胆石症（2 件）、腸の軸捻転、検査、及び手根管症候群（各 1 件）］発現した。

手根管症候群は重症度が中等度で転帰は軽快であった。腸の軸捻転は、重症度が高度で、転帰は回復であった。胆石症は 2 件と報告されているが、同一被験者で重症度を入院前までは中等度、入院後は高度と評価されたものであり、実際は一連の事象であった。入院後に胆石を摘出し、転帰は回復であった。検査は、被験者の合併症の狭心症に対する定期検査目的によるものであった。OLEX 期に発現したすべての重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.4-47　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	Total (N=100)		
		n	(%)	m
Subjects with at least one serious AE, number of serious AEs	全体	4	(4.0)	5
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	(1.0)	1
Volvulus	腸の軸捻転	1	(1.0)	1
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	1	(1.0)	2
Cholelithiasis	胆石症	1	(1.0)	2
INVESTIGATIONS	臨床検査	1	(1.0)	1
Investigation	検査	1	(1.0)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	(1.0)	1
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1	(1.0)	1

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of serious AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a serious AE, SOC: system organ class
A subject with more than one serious AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 48］

表 2.7.6.4-48 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

Treatment in MP/LITP Dose in MP/LITP Injection cycle	Screen. no. Site no.	Sex, Age [yrs] Weight [kg] Race	MedDRA SOC Preferred Term Investigator Term	器官別大分類 基本語	Date of onset or worsening Stop date Duration [d]	Serious since Intensity Causal relationship Outcome	AE leading to discontinuation Comment	Time to onset [d]
NT 201 250 U 3rd injection cycle	[redacted]	male, 4[redacted] 87.0 Asian	NERVOUS SYSTEM DISORDERS Carpal tunnel syndrome paralysis due to left carpal tunnel syndrome	神経系障害 手根管症候群	[redacted]	[redacted] moderate not related recovering/resolving	no Left-hand root canal opening technique	22
NT 201 400 U 3rd injection cycle	[redacted]	male, 6[redacted] 54.6 Asian	GASTROINTESTINAL DISORDERS Volvulus SIGMOID VOLVULUS	胃腸障害 腸の軸捻転	[redacted] 27	[redacted] severe not related recovered/resolved	no	67
Placebo 400 U 2nd injection cycle	[redacted]	female, 3[redacted] 54.7 Asian	HEPATOBILIARY DISORDERS Cholelithiasis cholecystolithiasis	肝胆道系障害 胆石症	[redacted] 11	[redacted] moderate not related recovered/resolved [a)]	no removal surgery of cholecystolithiasis([redacted]) [a)]	52
			HEPATOBILIARY DISORDERS Cholelithiasis cholecystolithiasis	肝胆道系障害 胆石症	[redacted] 22	[redacted] severe not related recovered/resolved	no removal surgery of cholecystolithiasis([redacted])	62
Placebo 250 U 3rd injection cycle	[redacted]	male, 6[redacted] 61.7 Asian	INVESTIGATIONS Investigation Hospitalization for further diagnosis	臨床検査 検査	[redacted] 3	[redacted] mild not related recovered/resolved	no	40

AE: adverse event, LITP: lead-in tolerability period, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MP: main period, SOC: system organ class
Time to onset = start date of AE − date of most recent inj. + 1, duration = stop date − onset date + 1
MedDRA version 20.1

a）胆石症 2 件は 1 連の事象であったため、転帰及びコメントは回復時点の内容を記載した。

出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 49］

治験期間中に発現したすべての重篤な有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14 項］に示す。

2.7.6.4.5.3.3　　その他の重要な有害事象

（1）治験中止に至った有害事象

1）LITP

LITP では治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

2）MP

MP で発現した治験中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-49 に示す。

NT 201 400 U 群で発現した治験中止に至った有害事象はリウマチ性多発筋痛（中等度）であり、重篤な有害事象として報告され［2.7.6.4.5.3.2 項］、転帰は軽快であった。プラセボ 400 U 群で発現した事象は前立腺特異性抗原増加（軽度）及び湿疹（中等度）であった。いずれも、転帰は未回復であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.19］。

表 2.7.6.4-49 治験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U				250 U				Total			
		NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		NT 201 (N=67)		Placebo (N=33)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with at least one AE leading to discontinuation	全体	1	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	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	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
INVESTIGATIONS	臨床検査	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	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	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
Eczema	湿疹	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE leading to discontinuation, SOC: system organ class

A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.

MedDRA version 20.1

出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 50］

3）OLEX 期

OLEX 期で発現した治験中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-50 に示す。

発現した事象は上腕骨骨折及び筋痙直であった。上腕骨骨折は重症度が高度であり、OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）で発現し、治験中止に至った。NT 201 は上肢に投与していたが、筋痙直は右下肢に発現した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.7］。筋痙直は重症度が軽度であり、OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）で発現し、治験中止に至った［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.30、Table 14.3.2.31］。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［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.31］。

表 2.7.6.4-50　治験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	Total (N=100)	
		n	(%)
Subjects with at least one AE leading to discontinuation	全体	2	(2.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	1	(1.0)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1	(1.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	(1.0)
Muscle spasticity	筋痙直	1	(1.0)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE leading to discontinuation, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.30］

（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であり、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［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 11］。

1）LITP

LITP で発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.4-51 に示す。

発現した事象は眼瞼下垂及び筋力低下［各 1/11 名（9.1%）］であった。眼瞼下垂は NT 201 投与から約 1 ヵ月後に発現し、重症度が軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。筋力低下は NT 201 投与から 13 日後に発現し、重症度が中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。いずれの事象も治験の中止には至らず、転帰は回復であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.9］。

表 2.7.6.4-51　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（LITP）

MedDRA SOC 　Preferred Term	器官別大分類 　基本語	(N=11) n	 (%)
Subjects with at least one AE of special interest	全体	2	(18.2)
EYE DISORDERS	眼障害	1	(9.1)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1	(9.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(9.1)
Muscular weakness	筋力低下	1	(9.1)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE of special interest, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 51］

2）MP

MP で発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.4-52 に示す。

構語障害が NT 201 400 U 群の 2/44 名（4.5%）に発現し、嚥下障害及び筋力低下がそれぞれ NT 201 400 U 群の 1/44 名（2.3%）、並びに便秘が NT 201 250 U 群の 1/23 名（4.3%）に発現した。重症度はいずれも軽度であった。便秘を除いて、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。転帰はいずれも回復であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.21］。

MP では、NT 201 が投与された被験者でのみ特に注目すべき有害事象が発現した。特に注目すべき有害事象の発現割合は、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群で同程度であり、治験中止に至った事象はなかった。

表 2.7.6.4-52 特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U				250 U				Total			
		NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)		NT 201 (N=67)		Placebo (N=33)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with at least one AE of special interest	全体	2	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)
Constipation	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
Dysphagia	嚥下障害	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)
Dysarthria	構語障害	2	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
Muscular weakness	筋力低下	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE of special interest, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 52］

3）OLEX 期

OLEX 期で発現した特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.4-53 に示す。

筋力低下が 2/100 名（2.0%）に発現し、調節障害、筋緊張低下、及び呼吸困難がそれぞれ 1/100 名（1.0%）に発現した。

筋力低下が発現した 2 名の被験者のうちの 1 名は、OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）に発現し、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。同一被験者の OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）には筋緊張低下も発現し、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。筋力低下が発現したもう 1 名は、OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）に発現し、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。調節障害及び呼吸困難は、いずれも OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）に発現し、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。OLEX 期に発現した特に注目すべき有害事象は、いずれも治験の中止には至らず、調節障害を除き転帰は回復であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.2.33］。

各 OLEX サイクルの特に注目すべき有害事象の発現割合は、OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）で 2.0%、OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）で 2.2%、OLEX サイクル 3（4th injection cycle）では発現せず［表 2.7.6.4-38］、MP で NT 201 が投与された被験者における発現割合（4.5%）［表 2.7.6.4-37］と比較して低く、投与回数の増加に伴う特に注目すべき有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。筋力低下は MP 及び OLEX 期でいずれも報告されたが、他の特に注目すべき有害事象は MP 又は OLEX 期のいずれかのみで報告された。

表 2.7.6.4-53　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	Total (N=100)	
		n	(%)
Subjects with at least one AE of special interest	全体	4	(4.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(2.0)
Muscular weakness	筋力低下	2	(2.0)
EYE DISORDERS	眼障害	1	(1.0)
Accommodation disorder	調節障害	1	(1.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	(1.0)
Hypotonia	筋緊張低下	1	(1.0)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(1.0)

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE of special interest, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 53］

（3）痙攣発作

本治験では、「痙攣発作」を対象患者に特有に起こりうる有害事象と定義し、注意深いモニタリングを実施した。当該事象が発現した場合には被験者に対して担当医などによる積極的な情報収集を実施した。

治験期間中に痙攣発作は発現しなかったが、関連する事象として、OLEX 期にてんかんが 1/100 名（1.0%）に発現した［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.1.23］。当該被験者は、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］。本事象（てんかん）の重症度は中等度であり、同日中に転帰は回復、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］。

2.7.6.4.5.4　臨床検査値の評価

臨床検査値［血液生化学的検査、血液学的検査（白血球百分率数を含む）、及び血液凝固検査］について、LITP、MP、及び OLEX 期のベースラインから終了時までの結果を［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.1、Table 14.3.4.2、Table 14.3.4.3、Table 14.3.4.4（LITP）、Table 14.3.4.8、Table 14.3.4.9、Table 14.3.4.10、Table 14.3.4.11（MP）、Table 14.3.4.15、Table 14.3.4.16、Table 14.3.4.17、Table 14.3.4.18（OLEX 期）］に示した。

2.7.6.4.5.4.1　LITP

LITP では、グルコースを除くすべての臨床検査値の平均値はベースライン時及び LITP 終了時のいずれの時点でも基準値内であった。グルコースはベースライン時に基準値上限（6.1 mmol/L）をわずかに超えていたが、LITP 終了時は基準値内であった。また、すべての臨床検査項目において、ベースラインから LITP 終了時までの平均値の変動は小さかった。

被験者ごとの臨床検査値の変動では、すべての臨床検査項目において、基準値逸脱を認めた被験者数がベースライン時よりも LITP 終了時で増加することはなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.5、Table 14.3.4.6、Table 14.3.4.7］。

2.7.6.4.5.4.2　MP

MP では、グルコースを除くすべての臨床検査値の平均値はベースライン時及び MP 終了時のいずれの時点でも基準値内であった。グルコースはベースライン時及び MP 終了時に基準値上限（6.1 mmol/L）をわずかに超えていたが（NT 201 400 U 群：ベースライン時 6.2 mmol/L 及び MP 終了時 6.6 mmol/L、NT 201 250 U 群：ベースライン時 7.1 mmol/L 及び MP 終了時 7.8 mmol/L）、いずれの投与群でもすべての臨床検査項目において、ベースラインから MP 終了時までの平均値の変動は小さかった。MP 終了時の NT 201 250 U 群のグルコースの中央値（7.4 mmol/L）を除くすべての臨床検査値の中央値は基準値内であった。

被験者ごとの臨床検査値の変動では、グルコースにおいて、基準値上限よりも高値となった被験者数が NT 201 400 U 群を除き、すべての投与群でベースライン時と比較して MP 終了時で増加したが（NT 201 400 U 群：20/44 名から 17/44 名、プラセボ 400 U 群：5/22 名から 8/22 名、NT 201

250 U 群：10/23 名から 16/23 名、及びプラセボ 250 U 群：2/11 名から 5/11 名）［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.12］、有害事象として高血糖の報告はなかった。

2.7.6.4.5.4.3　OLEX 期

OLEX 期では、グルコースを除くすべての臨床検査値の平均値はいずれの時点でも基準値内であった。グルコースは基準値上限（6.1 mmol/L）をわずかに超えていたが（NT 201 400 U 群：V8、V10、V12、及び V14 で 6.7～7.0 mmol/L、NT 201 250 U 群：V8、V10、V12、及び V14 で 7.3～8.1 mmol/L、プラセボ 400 U 群：V10 で 6.3 mmol/L、及びプラセボ 250 U 群：V10 で 6.7 mmol/L 及び V14 で 6.4 mmol/L）、いずれの投与群でもすべての臨床検査項目において、平均値の変動は小さかった。グルコースの中央値を除くすべての臨床検査値の中央値は基準値内であった。

被験者ごとの臨床検査値の変動では、グルコースにおいて、基準値上限よりも高値となった被験者数が治験のベースライン時と比較して V8（37/100 名から 47/100 名）、V10（37/91 名から 42/91 名）、V12（36/82 名から 47/82 名）、V14（32/82 名から 40/82 名）、及び OLEX 期終了時（37/100 名から 44/100 名）で増加したが［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.19］、有害事象として高血糖の報告はなかった。血小板数及びアルカリ性ホスファターゼにおいて、基準値上限よりも高値となった被験者数が治験のベースライン時と比較して V8 で増加したが（血小板数：3/100 名から 7/100 名、アルカリ性ホスファターゼ：7/100 名から 11/100 名）、その後の測定では血小板数が基準値上限よりも高値となった被験者数は治験のベースライン時の被験者数まで減少し、アルカリ性ホスファターゼが基準値上限よりも高値となった被験者数は増加しなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.19、Table 14.3.4.20］。

2.7.6.4.5.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.4.5.5.1　バイタルサイン

LITP、MP、及び OLEX 期のいずれにおいても、血圧、体温、脈拍数、呼吸数、体重、及び BMI の平均値に明らかな変動は認められなかった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.23（LITP）、Table 14.3.4.28（MP）、Table 14.3.4.33（OLEX 期）］。

ベースライン時で基準値内であったものの、LITP、MP、又は OLEX 期終了時に基準値上限よりも高値又は基準値下限よりも低値となった被験者の概略を以下に示す。

（1）LITP

LITP では、呼吸数がベースライン時で基準値内であり LITP 終了時に基準値上限よりも高値となった被験者が 1/11 名認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.24］。

（2）MP

MP では、呼吸数がベースライン時で基準値内であり MP 終了時に基準値下限よりも低値となった被験者が、NT 201 400 U 群で 2/44 名、NT 201 250 U 群で 2/23 名、MP 終了時に基準値上限よりも高値となった被験者が NT 201 400 U 群で 4/44 名、プラセボ 400 U 群で 3/22 名、NT 201 250 U 群で 2/23 名、及びプラセボ 250 U 群で 1/11 名認められた。BMI が

ベースライン時で基準値内であり MP 終了時に基準値下限よりも低値となった被験者が NT 201 400 U 群で 1/44 名、MP 終了時に基準値上限よりも高値となった被験者がプラセボ 250 U 群で 1/11 名認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.29］。

MP の投与群間で、基準値逸脱を認めた被験者の割合に顕著な差はなかった。

（3）OLEX 期

OLEX 期では、拡張期血圧がベースライン時で基準値内であり OLEX 期終了時に基準値下限よりも低値となった被験者が 1/100 名、OLEX 期終了時に基準値上限よりも高値となった被験者が 3/100 名認められた。呼吸数がベースライン時で基準値内であり OLEX 期終了時に基準値下限よりも低値となった被験者が 2/100 名、OLEX 期終了時に基準値上限よりも高値となった被験者が 15/100 名認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.34］。

2.7.6.4.5.5.2　抗ボツリヌス毒素抗体

ヒト血清中の抗ボツリヌス毒素抗体は、蛍光免疫測定法（Fluorescence Immunoassay：FIA）を用いて検査した。FIA で陽性であった検体は、片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA）でボツリヌス毒素に対する中和抗体を分析した。

（1）LITP

LITP では、ベースライン時及び終了時に検査した。すべての被験者で FIA は陰性であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.26］。

（2）MP 及び OLEX 期

MP では、ベースライン時及び終了時に、OLEX 期では、治験終了時に検査した。MP において抗ボツリヌス毒素抗体が確認された被験者の割合を表 2.7.6.4-54 に、本治験を通して FIA 又は HDA で抗ボツリヌス毒素抗体陽性となった被験者の一覧を表 2.7.6.4-55 に示す。

MP では、400 U におけるベースライン時の FIA が陽性であった被験者は、NT 201 群では 2/44 名（4.5%）、プラセボ群では 2/22 名（9.1%）であった。これら 4 名の検体のうち 3 名では、HDA でも陽性を示した。また、同一被験者 4 名における終了時の検体も FIA は陽性であり、HDA は NT 201 群の 1 名及びプラセボ群の 1 名が陽性であった。なお、ベースライン時の FIA が陰性の被験者のうち、MP 終了時の検査で陽性を示した被験者はいなかった。

250 U におけるベースライン時の FIA が陽性であった被験者は、NT 201 群では認められず、プラセボ群では 1/11 名（9.1%）であった。この 1 名の検体は、HDA では陰性でありボツリヌス毒素に対する中和抗体は検出されなかった。また、同一被験者における終了時の検体でも FIA は陽性で HDA は陰性であり、ベースライン時からの変化はなかった。な

お、ベースライン時の FIA が陰性の被験者のうち、MP 終了時の検査で陽性を示した被験者はいなかった。

MP において、400 U 及び 250 U で FIA が陽性を示した 5 名は、いずれもボツリヌス毒素製剤による治療歴を有する被験者（pre-treated）であった。

OLEX 期において、治験終了時の FIA が陽性であった被験者は 7/100 名（7.0%）であり、このうち 2 名は HDA も陽性であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.35］。

MP ベースライン時を含め、FIA が陽性であった被験者は 7 名であり、いずれもボツリヌス毒素製剤による治療歴を有する被験者（pre-treated）であった。

MP ベースライン時の FIA が陽性と判定された被験者は 5 名で、いずれも MP 終了時及び治験終了時の FIA も陽性であった。このうち MP ベースライン時の HDA が陽性と判定された被験者は 3 名で、2 名は MP 終了時及び治験終了時共に HDA 陽性で、1 名は MP 終了時及び治験終了時共に HDA 陰性であった。

MP ベースライン時の FIA が陰性で、NT 201 投与後に陽性と判定された被験者は 2 名（いずれも治験終了時の検査で陽性）であったが、いずれも HDA は陰性であり、ボツリヌス毒素に対する中和抗体は検出されなかった。MP ベースライン時に HDA 陽性であった 3 名の被験者のうち、2 名が治験終了時にも HDA 陽性であった。HDA 陽性被験者は、いずれも有効性の評価で改善が認められた［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.6.2、Listing 16.2.6.3］。

表 2.7.6.4-54　抗ボツリヌス毒素抗体が確認された被験者の割合（安全性解析対象集団）（MP）

Pre-treatment status	Visit	Assay	400 U				250 U			
			NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	Baseline injection visit [V2]	FIA-AB	2	(4.5)	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(9.1)
		HDA	1	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	End-of-cycle visit [V7]	FIA-AB	2	(4.5)	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(9.1)
		HDA	1	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Treatment naive	Baseline injection visit [V2]	FIA-AB	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		HDA	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	End-of-cycle visit [V7]	FIA-AB	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		HDA	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pre-treated	Baseline injection visit [V2]	FIA-AB	2	(4.5)	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(9.1)
		HDA	1	(2.3)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	End-of-cycle visit [V7]	FIA-AB	2	(4.5)	2	(9.1)	0	(0.0)	1	(9.1)
		HDA	1	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

FIA-AB: fluorescence immuno assay for antibodies, HDA: hemidiaphragm assay, N: total number of subjects, n: number of non-missing observations
Only positive tested blood samples in the FIA-AB were tested in the HDA.
Pre-treated denotes any pre-treatment with BTX for any indication prior to study start.
出典：［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 14.3.4.31］

表 2.7.6.4-55　FIA 又は HDA で抗ボツリヌス毒素抗体陽性であった被験者の一覧

Treatment in MP Screen. no.	Baseline injection visit [V2] FIA	 HDA	End-of- cycle visit [V7] FIA	 HDA	End-of-study visit [V14] FIA	 HDA
NT 201 400 U						
[redacted] (Pre-treated)	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
[redacted] (Pre-treated)	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
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 [a)]	Negative [a)]

FIA: fluorescence immunoassay, HDA: hemidiaphragm assay, MP: main period, NA: not applicable
Pre-treated denotes any pre-treatment with BTX for any indication prior to study start.
a）value excluded from analysis
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.8.5]

2.7.6.4.5.5.3　医師による忍容性の全般的評価

医師による忍容性の全般的評価を 4 段階で評価した。

（1）LITP

LITP では、LITP 終了時に評価した。安全性解析対象集団での医師による忍容性の全般的評価を表 2.7.6.4-56 に示す。ほとんどの被験者で「非常に良い（very good）」（6/11 名、54.5%）又は「良い（good）」（4/11 名、36.4%）と評価され、忍容性は良好と評価された。

表 2.7.6.4-56　医師による忍容性の全般的評価（安全性解析対象集団）（LITP）

	(N=11)	
	n	(%)
Tolerability category (n (%))		
Very good	6	(54.5)
Good	4	(36.4)
Moderate	1	(9.1)
Poor	0	(0.0)
Missing	0	(0.0)
Summary statistic		
n	11	
Mean	1.5	
SD	0.7	
Min	1	
Q1	1.0	
Median	1.0	
Q3	2.0	
Max	3	

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
Score: 1 = very good, 2 = good, 3 = moderate, 4 = poor
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 54]

（2）MP

MP では、MP 終了時に評価した。安全性解析対象集団での医師による忍容性の全般的評

価を表 2.7.6.4-57 に示す。「非常に良い（very good）」と評価された被験者は、NT 201 400 U 群で 26/44 名（59.1%）、プラセボ 400 U 群で 11/22 名（50.0%）、NT 201 250 U 群で 12/23 名（52.2%）、及びプラセボ 250 U 群で 3/11 名（27.3%）であった。「良い（good）」と評価された被験者は NT 201 400 U 群で 12/44 名（27.3%）、プラセボ 400 U 群で 6/22 名（27.3%）、NT 201 250 U 群で 11/23 名（47.8%）、及びプラセボ 250 U 群で 3/11 名（27.3%）であった。

「非常に良い」又は「良い」と評価された被験者の割合の合計は、400 U 群では NT 201 群 86.4%、プラセボ群 77.3%、250 U 群では NT 201 群 100%、プラセボ群 54.5%であり、プラセボが投与された被験者と比較して、NT 201 が投与された被験者では忍容性は良好と評価した割合が高かった。

表 2.7.6.4-57　医師による忍容性の全般的評価（安全性解析対象集団）（MP）

	400 U				250 U			
	NT 201 (N=44)		Placebo (N=22)		NT 201 (N=23)		Placebo (N=11)	
Tolerability category (n (%))								
Very good	26	(59.1)	11	(50.0)	12	(52.2)	3	(27.3)
Good	12	(27.3)	6	(27.3)	11	(47.8)	3	(27.3)
Moderate	5	(11.4)	4	(18.2)	0	(0.0)	2	(18.2)
Poor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(27.3)
Missing	1	(2.3)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Summary statistic								
n	43		21		23		11	
Mean	1.5		1.7		1.5		2.5	
SD	0.7		0.8		0.5		1.2	
Min	1		1		1		1	
Q1	1.0		1.0		1.0		1.0	
Median	1.0		1.0		1.0		2.0	
Q3	2.0		2.0		2.0		4.0	
Max	3		3		2		4	
Mann-Whitney test p-value	0.4619				0.0181			

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
Score: 1 = very good, 2 = good, 3 = moderate, 4 = poor
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 55]

（3）OLEX 期

OLEX 期では、OLEX サイクル 2 及び OLEX サイクル 3 の治験薬投与開始前並びに OLEX 期終了時に評価した。OLEX 期終了時における安全性解析対象集団での医師による忍容性の全般的評価を表 2.7.6.4-58 に示す。OLEX 期終了時にはほとんどの被験者で「非常に良い（very good）」（51/100 名、51.0%）又は「良い（good）」（38/100 名、38.0%）と評価され、忍容性は良好であった。プラセボ 250 U 群の 1 名の被験者が「悪い（poor）」と評価された。この被験者は MP 終了時の評価でも「悪い」と評価されていたが、有害事象の発現なく、治験を完了した[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.1.5、Listing 16.2.7、Listing 16.2.8.6]。

表 2.7.6.4-58　OLEX 期終了時における医師による忍容性の全般的評価（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

	400 U				250 U				Total	
	NT 201 (N=48)		Placebo (N=19)		NT 201 (N=22)		Placebo (N=11)		(N=100)	
Tolerability category (n (%))										
Very good	30	(62.5)	10	(52.6)	9	(40.9)	2	(18.2)	51	(51.0)
Good	14	(29.2)	6	(31.6)	12	(54.5)	6	(54.5)	38	(38.0)
Moderate	4	(8.3)	3	(15.8)	1	(4.5)	2	(18.2)	10	(10.0)
Poor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
Missing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Summary statistic										
n	48		19		22		11		100	
Mean	1.5		1.6		1.6		2.2		1.6	
SD	0.7		0.8		0.6		0.9		0.7	
Min	1		1		1		1		1	
Q1	1.0		1.0		1.0		2.0		1.0	
Median	1.0		1.0		2.0		2.0		1.0	
Q3	2.0		2.0		2.0		3.0		2.0	
Max	3		3		3		4		4	

N: total number of subjects, n: number of non-missing observations, SD: standard deviation
Score: 1 = very good, 2 = good, 3 = moderate, 4 = poor
High dose NT 201 refers to the subjects who received treatment of 400 U either in the LITP or the MP of the study. Low dose NT 201 refers to the subjects who received treatment of 250 U of NT 201 in the MP.
出典：[5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Table 56]

2.7.6.4.5.6　妊娠検査

LITP 又は MP のスクリーニング時及び終了時、並びに OLEX 期の治験終了時に妊娠可能な女性を対象に血中のヒト絨毛性ゴナドトロピン（β サブユニット）を測定した。さらに妊娠可能な女性では、各治験薬投与前に、尿妊娠検査を実施した。

結果はいずれも陰性であった［5.3.5.1-1　国内 3099 試験　Listing 16.2.8.1.5］。

2.7.6.4.6　結論

2.7.6.4.6.1　有効性の結論

有効性主要評価項目である FAS での手関節屈曲（flexed wrist）における MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 400 U 群（手関節投与量：100 U）で 13.09 ± 9.67、プラセボ 400 U 群で 5.65 ± 6.77、NT 201 250 U 群（手関節投与量：62.5 U）で 11.27 ± 7.74、及びプラセボ 250 U 群で 3.86 ± 6.27 であった。MAS スコアのベースラインから MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC は、NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群共にプラセボと比較して NT 201 群で統計学的に有意に大きく（それぞれ $p = 0.0014$ 及び $p = 0.0031$）、プラセボに対する NT 201 400 U 及び 250 U の優越性が検証された。

有効性副次評価項目とした手関節屈曲における MAS スコアのベースラインから MP 4 週時までの変化量でも、NT 201 400 U 群及び 250 U 群共にプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示しており、有効性主要評価項目の結果を支持するものであった。

MP のすべて評価時点で、手関節屈曲における MAS スコアはプラセボ群と比較して NT 201 400 U 群及び NT 201 250 U 群共にベースラインからの変化量が統計学的に有意に大きく、改善が認められた。NT 201 400 U 群では、手関節屈曲に加えて、握りこぶし状変形（clenched fist）、肘屈曲（flexed elbow）、前腕回内（pronated forearm）、及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）における MAS スコアでも、ほとんどの評価時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意にベースラインからの変化量が大きかった。

手関節屈曲における MAS スコアのベースライン時から MP 終了時（12 週時）までの変化量の AUC（平均値）は、性別、治験実施地域、及び上肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無にかかわらず、プラセボ 400 U 群に比べて NT 201 400 U 群で一貫して大きかった。上肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者と治療歴のない被験者の手関節屈曲における MAS スコアのベースラインからの変化量の AUC（平均値）は、同程度であった。

MP 4 週時における、主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）の DAS スコアのベースラインからの変化量は、NT 201 250 U 群ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、NT 201 400 U 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。NT 201 400 U 群では、疼痛（pain）を除く DAS の各評価項目、NT 201 250 U 群では手の衛生状態（hygiene）を除く DAS の各評価項目における DAS スコアの評価で、それぞれのプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

MP 4 週時における、医師及び被験者の評価による CGI スコアのベースラインからの変化量は、NT 201 250 U 群ではプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかったが、NT 201 400 U 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった。

OLEX 期間中、治験薬の反復投与により MAS、DAS、及び CGI の各スコアの改善が持続した。

有効性全体の結果から、NT 201 投与による各評価項目の改善が認められ、NT 201 400U 群でより幅広い項目でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。NT 201 の様々な筋肉群への投与により、痙縮の各臨床パターンの改善が認められ、特に本邦の上肢痙縮患者に対して既存薬ではこれまで検討されていなかった前腕回内や肘屈曲などの臨床パターンにも痙縮の改善が認められた。

2.7.6.4.6.2　　安全性の結論

本治験では、死亡は認められなかった。

LITP：

LITP では、5/11 名（45.5%）の被験者に有害事象が発現し、このうち特に注目すべき有害事象として眼瞼下垂及び筋力低下［各 1/11 名（9.1%）］を発現したが、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は発現しなかった。以上の結果より、治験依頼者（Merz 社）及び独立データモニタリング委員会により NT 201 の 400 U 単回投与の忍容性が確認されたため、MP での投与量は高用量 400 U、低用量 250 U、OLEX 期での投与量は 400 U に決定した。

MP：

MP では、NT 201 が投与された被験者で、32/67 名（47.8%）［NT 201 400 U 群 : 22/44 名（50.0%）、NT 201 250 U 群：10/23 名（43.5%）］に、プラセボが投与された被験者で 12/33 名（36.4%）［プラセボ 400 U 群：8/22 名（36.4%）、プラセボ 250 U 群：4/11 名（36.4%）］に有害事象が発現した。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 では上咽頭炎及び挫傷、250 U では上咽頭炎であった。副作用は、NT 201 が投与された被験者では、5/67 名（7.5%）［NT 201 400 U 群：3/44 名（6.8%）、NT 201 250 U 群：2/23 名（8.7%）］に発現したが、プラセボが投与された被験者では発現しなかった。2 名以上に発現した副作用は構語障害［2/44 名（4.5%）］であった。

重篤な有害事象が合計 3 件発現した。400 U では NT 201 群で 1/44 名（2.3%）に 1 件（リウマチ性多発筋痛）発現し、プラセボ群では発現しなかった。250 U では、NT 201 群で 1/23 名（4.3%）に 1 件（大腿骨骨折）、プラセボ群で 1/11 名（9.1%）に 1 件（胆石摘出）発現した。このうち、リウマチ性多発筋痛を発現した被験者は治験を中止し、転帰は軽快であった。他の 2 事象の転帰は回復であった。

治験中止に至った有害事象は、NT 201 400 U 群［リウマチ性多発筋痛（中等度）］及びプラセボ 400 U 群［前立腺特異性抗原増加（軽度）及び湿疹（中等度）］に発現した。リウマチ性多発筋痛は重篤な有害事象としても報告された。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。

特に注目すべき有害事象が NT 201 400 U 群で 2/44 名（4.5%）、NT 201 250 U 群で 1/23 名（4.3%）に発現した。プラセボ群では 400 U 及び 250 U のいずれにおいても発現しなかった。2 名以上に発現した特に注目すべき有害事象は構語障害［NT 201 400 U 群（2/44 名）］であった。治験中止に至った事象はなかった。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に重要な変化はみられなかった。

医師による忍容性の全般的評価は、NT 201 が投与された 80%超の被験者で「非常に良い（very good）」又は「良い（good）」と評価された。

ベースライン時に抗体検査で HDA 陽性であった被験者以外に、投与後に HDA 陽性となった被験者はいなかった。

OLEX 期：

OLEX 期全体では、65/100 名（65.0%）の被験者に有害事象が発現した。最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎［14/100 名（14.0%）］であり、次いで転倒［6/100 名（6.0%）］、及び挫傷［5/100 名（5.0%）］であった。転倒は、6 名いずれも筋力低下によるものではなかった。挫傷の半数以上は転倒によるものであった。投与回数の増加に伴って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。重症度が高度の有害事象は 3/100 名（3.0%）に発現し（上腕骨骨折、腸の軸捻転、及び胆石症が各 1 名）、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。副作用は 6/100 名（6.0%）の被験者に発現した。2 名以上の被験者に発現した副作用は、筋力低下［2/100 名（2.0%）］であった。

重篤な有害事象は、4/100 名（4.0%）に 5 件［胆石症（2 件）、腸の軸捻転、検査、及び手根管症候群（各 1 件）］発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、治験中止に至った有害事象はなかった。手根管症候群は、治験薬の投与と反対の腕に発現し、転帰は軽快であった。腸の軸捻転の転帰は回復であった。胆石症を発現した被験者は、胆石を摘出し、転帰は回復であった。検査は、被験者の合併症の狭心症に対する定期検査目的によるものであった。

治験中止に至った有害事象が 2/100 名（2.0%）の被験者に発現した（上腕骨骨折及び筋痙直）。上腕骨骨折は重症度が高度であった。筋痙直は右下肢に発現した。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。

特に注目すべき有害事象は、4/100 名（4.0%）の被験者に発現した。筋力低下が 2/100 名（2.0%）に発現し、調節障害、筋緊張低下、及び呼吸困難は、それぞれ 1/100 名（1.0%）の被験者に発現した。筋力低下は、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。特に注目すべき有害事象は、いずれも治験の中止には至らなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図検査に臨床的に重要な変化はみられなかった。

医師による忍容性の全般的評価は、80%超の被験者で「非常に良い（very good）」又は「良い（good）」と評価された。

抗体検査では、MP ベースライン時の FIA が陰性で、NT 201 投与後に陽性と判定された被験者は 2 名（いずれも治験終了時の検査で陽性）であったが、いずれも HDA は陰性であり、ボツリヌス毒素に対する中和抗体は検出されなかった。MP ベースライン時に HDA 陽性であった 3 名の被験者のうち、2 名が治験終了時にも HDA 陽性であった。HDA 陽性被験者は、いずれも有効性の評価で改善が認められた。

参考文献

1）Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. Curr Med Res Opin. 2010;26(8):1983-92.
2）Barnes M, Schnitzler A, Madeiros L, Aguilar M, Lehnert-Batar A, Minnasch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies - a randomized parallel-group study. Acta Neurol Scand. 2010;122(4):295-302.
3）Elovic E, Munin MC, Kanovsky P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Results from a randomized, placebo-controlled, phase 3 study investigating the safety and efficacy of Xeomin in treating poststroke spasticity of the upper limb. Toxicon. 2015;93:S23.
4）Kanovsky P, Barnes M, Pulte I, Minnasch P, Grafe S. Efficacy of NT 201 (Botulinum Neurotoxin Type A, Free from Complexing Proteins) in the Treatment of Patients with Upper Limb Spasticity. Neurology. 2010;74(9).
5）Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Neurotoxin NT 201 in Poststroke Upper Limb Spasticity. Clin Neuropharmacol. 2009;32(5):259-65.
6）Roggenkamper P, Hauschke D. Poster: IncobotulinumtoxinA demonstrated equal efficacy to onabotulinumtoxinA in the treatment of blepharospasm. Presented at the Toxins Congress in Miami Beach, 2012.
7）Merz Pharmaceuticals GmbH. Summary of Product Characteristics, XEOMIN 100 units powder for solution for injection. 2014.
8）Kanovsky P, Pulte I, Comes G, Grafe S. Repeated treatments with NT 201 (Xeomin®; Botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins) are safe and effective for up to 89 weeks in upper limb post-stroke spasticity. J Neural Transm. 2010;117:1236.
9）Sheean G. Botulinum toxin should be first-line treatment for poststroke spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):359.
10）Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2008;70(19):1691-8.
11）Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med. 2009;41(1):13-25.

2.7.6.5　脳卒中後の上肢痙縮に対するNT 201の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検継続試験を含む）[5.3.5.1-2, MRZ 60201/SP/3001（参考資料）]

2.7.6.5.1　試験の概要

表 2.7.6.5-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	脳卒中後の上肢痙縮に対するNT 201の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験（非盲検継続試験を含む）
治験実施計画書番号	MRZ 60201/SP/3001（海外 SP3001 試験）
実施施設	7ヵ国（チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、インド、ポーランド、ロシア、米国）の46施設で治験を実施した。
公表文献	Elovic EP, Munin MC, Kaňovský P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxina for upper-limb post-stroke spasticity. Muscle Nerve. 2016 Mar;53(3):415-21.
開発のフェーズ	第III相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2011年9月[redacted]日 最後の被験者の完了日：2014年2月[redacted]日
目的	脳卒中後の上肢痙縮を有する被験者（ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者）におけるNT 201の有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検主要評価期（Double-Blind Main Period：MP）及びその後の3サイクルの非盲検継続（Open-Label Extension：OLEX）期（合計48週間）で検討する。
治験デザイン	本治験は2つの連続する投与期で実施された。 MP： 本パートは、前向き無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検デザインで実施した。投与群は、実薬群（NT 201 400 U）と対応するプラセボ群の2群（無作為化比2：1）とした。MPは、ベースラインで痙縮がみられる筋肉へのNT 201の単回投与と、それに引き続く12週間の観察及び評価（4週間隔）とした。プラセボ対照のMPの終了時に、OLEX期への移行の適格性の確認を行った。 OLEX期： 本パートは非盲検で実施され、OLEX期への移行が適格と判断された被験者全例がNT 201を投与された。OLEX期は3回の投与サイクルとし、各サイクル（MPと同様）はNT 201 400 Uの単回投与と、それに引き続く12週間の観察及び評価とした。サイクル2及びサイクル3では、次サイクルへの移行の適格性の確認を行った。 いずれの投与群でも、主要標的とした臨床パターン（Primary Target Clinical Pattern：PTCP）［肘屈曲（flexed elbow）、手関節屈曲（flexed wrist）、握りこぶし状変形（clenched fist）のいずれか一つ］は、ベースライン visit（初回投与 visit）に、治験担当医師が被験者ごとに決定した。

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被　験　者　数	【計画時】 MP：300 名（NT 201 群 200 名、プラセボ群 100 名） OLEX 期：300 名（全例 NT 201 投与） 【解析時】 MP 投与例：317 名（NT 201 群 210 名、プラセボ群 107 名） 完了例：299 名（NT 201 群 199 名、プラセボ群 100 名） 安全性解析対象集団：317 名 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：259 名 治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）：238 名 OLEX 期 投与例：296 名 完了例：248 名 安全性解析対象集団：296 名 FAS：234 名
診断及び主な組入れ基準	診断：脳卒中後の上肢痙縮 主な組入れ基準： 痙縮の原因となる脳卒中の発症から 3 ヵ月以上経過しており、下記に示す程度の痙縮及び障害を有する患者を対象とした。 18～80 歳の男女（男性と女性の割合はほぼ同じとする）を組み入れた。主な組入れ基準は以下のとおりとした。 ・ 手関節屈筋（wrist flexors）、手指屈筋（finger flexors）、及び肘関節屈筋（elbow flexors）での Ashworth Scale（AS）スコアが 2 以上の痙縮がある患者 ・ 主要な機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS）評価項目［手の衛生状態（hygiene）、着衣動作（dressing）、肢位（limb position）又は疼痛（pain）のいずれか一つ］の DAS スコアが 2 以上の患者 ・ ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない患者（スクリーニング検査前 12 ヵ月以上ボツリヌス毒素製剤をいずれの部位にも使用していない場合を「治療歴がない」と定義） ・ 医師により、A 型ボツリヌス毒素製剤 400 U による治療が必要と判断された患者 治験参加により、安全性に影響を及ぼす可能性がある患者又は試験の信頼性を損なう可能性のある患者の組入れは行わないよう除外基準を設定した。 OLEX 期の主な組入れ基準は、上肢痙縮に対して NT 201 400 U の継続投与が臨床的に必要な被験者とし、安全性の基準（体重、妊娠検査等）も設けた。
被　験　薬 投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］。 バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U（約 600 pg）を含有。 投与前にバイアル当たり 2.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：MP：400 U、OLEX 期：サイクル当たり 400 U（3 サイクル投与） 投与方法：筋肉内投与 Batch number：[redacted]、[redacted]

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
対照薬 投与量及び投与方法	被験薬に対応するプラセボ（ボツリヌス毒素が含有されていないことを除き、実薬と一致）。プラセボは MP のみに用いた。 投与前にバイアル当たり 2.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与方法：筋肉内投与 Batch number：[redacted]
観察期間	49 週間（スクリーニング期：1 週間、MP：12 週間、OLEX 期：36 週間）規定来院日からの許容範囲（+3 日）、サイクル visit 間の許容範囲（+7 日）を含めた場合、最大期間は約 53 週間
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目（MP）： ・ PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量 ・ ベースラインに対する 4 週時における医師の評価による全般的印象の変化スケール（Global Impression of Change Scale：GICS）スコア 有効性副次評価項目（MP）： ・ ベースライン後のすべての評価時点における PTCP での AS スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースライン後のすべての評価時点における PTCP でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合 ・ ベースライン後のすべての評価時点における治験薬投与を受けた各原因筋［肘関節屈筋（elbow flexors）、手関節屈筋（wrist flexors）、手指屈筋（finger flexors）、母指筋（thumb muscles）、前腕回内筋（forearm pronators）］でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合 ・ ベースライン後のすべての評価時点における DAS スコア［主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各項目］のベースラインからの変化量 その他の有効性評価項目（MP）： ・ 4 週時における PTCP でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者］の割合 ・ ベースライン後のすべての評価時点における介護負担感スケール（改訂版）のベースラインからの変化量 ・ 被験者及び介護者の評価による 4 週時の GICS スコア ・ 治験薬投与後から効果発現までの期間（被験者の主観評価を医師が記録） ・ ベースライン及びベースライン後のすべての評価時点における健康関連 QOL 調査（EQ-5D™） ・ MP での最終来院時における医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価 その他の有効性評価項目（OLEX 期）： ・ OLEX 期のすべての評価時点における AS スコアのベースライン（Visit 2）からの変化量、並びに各サイクルの 4 週時及び 12 週時における各治験薬投与前からの AS スコアの変化量 ・ OLEX 期のすべての評価時点における DAS スコアのベースライン（Visit 2）からの変化量、並びに各サイクルの 4 週時及び 12 週時における各治験薬投与前からの DAS スコア［主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）及び DAS の各項目］の変化量

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準（続き）	・ OLEX 期のすべての評価時点における介護負担感スケール（改訂版）のベースラインからの変化量、並びに各サイクルの 4 週時及び 12 週時における各治験薬投与前からの介護負担感スケール（改訂版）の変化量 ・ 医師、被験者、及び介護者の評価による各サイクルの 4 週時の GICS スコア ・ すべての評価時点での EQ-5D™ の各項目で改善を示した被験者の割合、各評価時点における EQ-5D™ の変化量 安全性： ・ 有害事象 ・ 臨床検査値 ・ 身体所見及び神経学的検査 ・ バイタルサイン、体重、及び身長［Body Mass Index（BMI）算出のため］ ・ 医師による忍容性の全般的評価 ・ 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査 ・ 妊娠検査
統　計　手　法	2 つの主要評価項目の解析は、NT 201 群とプラセボ群との最小二乗平均値の差を共分散分析（有意水準 両側 0.05）により検定した。いずれの評価項目でも「投与群」、「国ごとに併合した施設」、及び「性別」を因子とし、共変量は、AS スコアのベースラインからの変化量では「ベースラインの AS スコア」、GICS スコアでは「3 つの臨床パターンの AS スコアの中央値」とした。 検証的検定では FAS を対象とし、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した。2 つの主要評価項目で統計学的有意差が認められたときのみ、プラセボに対する NT 201 の優越性が検証されると設定した。 その他すべての検定は探索的とした。感度分析は、PPS 及び FAS 共に、Observed Case（OC）での解析に加え、Mixed-Model for Repeated Measurement（MMRM）法による解析を実施した。 また、PTCP の違いによる効果の差がみられるかを確認するため、主要評価項目について PTCP ごとに共分散分析により部分集団解析をした。 さらに、仮定した正規分布からの逸脱の影響を検討するため、2 つの主要評価項目の感度分析として、ノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定を行った［FAS 及び PPS を対象とし、欠測値は AS スコアでは LOCF 法により補完し、GICS スコアでは 0（ベースラインから変化なし）として補完した］。 投与群ごとのベースラインからの変化量（ベースライン後の Visit のスコアーベースライン時のスコア）は一標本の Wilcoxon の符号付順位検定を用いて解析した。 人口統計学的特性、病歴、前治療、併用薬、及び他のベースライン特性は、記述統計量を算出した。 安全性の解析では、有害事象を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology：MedDRA）でコード化し、器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferrd Term：PT）ごとに発現割合を算出した。治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、及び死亡の一覧表及び発現割合も示した。臨床検査値、身体所見、及び神経学的検査、バイタルサイン、体重、心電図、ボツリヌス毒素に対する抗体は記述統計量を算出し、個々の臨床的に意味のある値及び変化について抽出した。

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	PTCP［肘屈曲（flexed elbow）、手関節屈曲（flexed wrist）、又は握りこぶし状変形（clenched fist）］における痙縮の評価（特に AS）及び医師の評価による GICS スコアの結果、2 つの有効性主要評価項目でプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善が認められ、脳卒中後の上肢痙縮を有する成人患者に対する NT 201（1 回の投与量 400 U）の有効性が検証された。NT 201 の安全性及び忍容性は良好であり、新たな又は予期されなかった安全性の問題は認められなかった。
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

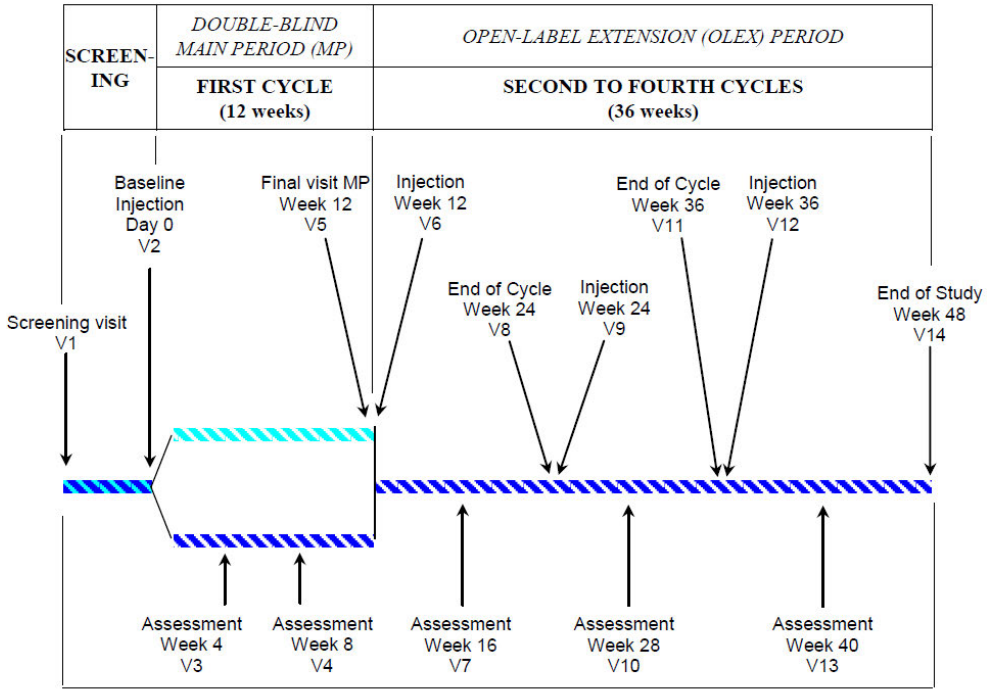


図 2.7.6.5-1　治験のフローチャート

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 1］

表 2.7.6.5-2　検査・観察（MP）

Purpose of Visit	Screening	Injection (Baseline)	Assessment	Assessment	Final visit of main period
Visit no.	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5 [a)]
Day / Week after most recent injection	Day –7	Day 0	Day 28, Week 4	Day 56, Week 8	Day 84, Week 12
Visit window (tolerance in days)	± 3	0	± 3	± 3	± 3
Informed consent	X				
Inclusion/exclusion criteria	X	X			
Determination of primary target pattern		X			
Eligibility criteria for re-injection					X
Pregnancy test	X (blood)	X (urine)			X (blood and urine)
Demographics, height, medical history, concomitant diseases	X				
Vital signs	X	X	X	X	X
Body weight	X	X			X [b)]
Physical & neurological examination	X				X
12-lead ECG	X				
INR (by finger-prick method)		X			X [c)]
Randomization		X			
Injection		X			
Chemistry, hematology, coagulation	X				X
Blood glucose, Alkaline phosphatase [d)]	X		X		X
Antibody tests	X		X		X
Disability Assessment Scale	X	X	X	X	X
Ashworth Scale	X	X	X	X	X
Carer Burden Scale (Modified version)		X	X	X	X
Investigator's, Patient's, and Carer's Global Impression of Change Scales			X		
Onset of treatment effect			X	X [e)]	
EQ-5D™		X	X	X	X
Global Assessment of Tolerability					X
AE/AESI	X	X	X	X	X
Previous and concomitant medication + non-drug treatment [e)]	X	X	X	X	X

a）At the end-of-cycle visits V5, V8 and V11 eligibility criteria were to be assessed. If all of the eligibility criteria were fulfilled, the end-of-cycle visit for Week 12 of the respective previous cycle and the subsequent injection visit were to take place on the same day. If the two visits were conducted on the same day, assessments required for both visits were only to be conducted once. Those assessments are indicated by (x) at the respective injection visit. If eligibility criteria were not met at the end-of-cycle visit 12 weeks after the most recent injection, the investigator could schedule a revisit within a further seven days, and all assessments indicated with (x) were to be performed.

b）(Re)Injection was only allowed if the subject had a body weight of at least 50 kg. If the subject's body weight was <50 kg and the investigator considered that the body weight would return to ≥50 kg within seven days, a revisit for (re)injection was to be scheduled within seven days.

c）For subjects receiving anticoagulation therapy that has an impact on INR, the INR was to be assessed additionally before each injection by the finger-prick method. Re injection was only allowed if the subject had an INR ≤2.5. If the subject's INR was >2.5 at the end-of-cycle visit, a revisit was to be scheduled within seven days if the investigator considered that it was medically safe and feasible that the INR would be ≤2.5 at the revisit.

d）Analyses for glucose and alkaline phosphatase were included among the clinico-chemical values. At V3, V7, V10 and V13, blood for glucose and alkaline phosphatase was to be drawn, since no other clinico-chemical values were to be measured.

e）Only if no onset of treatment effect was reported at the control visit V3.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 8］

表 2.7.6.5-3　検査・観察（OLEX 期）

Purpose of Visit	Injection	Assessment	End of cycle [a)]	Injection	Assessment	End of cycle [a)]	Injection	Assessment	End of study [b)]
Visit no.	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
Day (D) / Week (W) after most recent injection	D0	D28, W4	W12	D0	D28, W4	W12	D0	D28, W4	W12
Week (W) after the first injection	W12	W16	W24	W24	W28	W36	W36	W40	W48
Visit window (tolerance in days)	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3
Eligibility criteria for re-injection	(x)		X	(x)		X	(x)		
Pregnancy test	(x) (urine)		X (urine)	(x) (urine)		X (urine)	(x) (urine)		X (blood)
Vital signs	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X
Body weight [c)]	(x)		X	(x)		X	(x)		X
Physical & neurological examination									X
INR (by finger-prick method) [d)]	(x)		X	(x)		X	(x)		
Injection	X			X			X		
Chemistry, hematology, coagulation			X			X			X
Blood glucose, Alkaline phosphatase [e)]		X	X		X	X		X	X
Antibody tests		X	X		X	X		X	X
Disability Assessment Scale	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X
Ashworth Scale	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X
Carer Burden Scale (Modified Version)	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X
Investigator's, Patient's, and Carer's Global Impression of Change Scales		X			X			X	
EQ-5D™	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X
Global Assessment of Tolerability			X			X			X
AE/AESI	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X
Concomitant medication + non-drug treatment [f)]	(x)	X	X	(x)	X	X	(x)	X	X

a）At the end-of-cycle visits V5, V8 and V11 eligibility criteria were to be assessed. If all of the eligibility criteria were fulfilled, the end-of-cycle visit for Week 12 of the respective previous cycle and the subsequent injection visit were to take place on the same day. If the two visits were conducted on the same day, assessments required for both visits were only to be conducted once. Those assessments are indicated by (x) at the respective injection visit. If eligibility criteria were not met at the end-of-cycle visit 12 weeks after the most recent injection, the investigator could schedule a revisit within a further seven days, and all assessments indicated with (x) were to be performed.

b）If a subject discontinued participation in the study prematurely during the main or OLEX period, all procedures set out for the end-of-study visit were to be performed.

c）(Re)Injection was only allowed if the subject had a body weight of at least 50 kg. If the subject's body weight was <50 kg and the investigator considered that the body weight would return to ≥50 kg within seven days, a revisit for (re)injection was to be scheduled within seven days.

d）For subjects receiving anticoagulation therapy that has an impact on INR, the INR was to be assessed additionally before each injection by the finger-prick method. Re injection was only allowed if the subject had an INR ≤2.5. If the subject's INR was >2.5 at the end-of-cycle visit, a revisit was to be scheduled within seven days if the investigator considered that it was medically safe and feasible that the INR would be ≤2.5 at the revisit.

e）Analyses for glucose and alkaline phosphatase were included among the clinico-chemical values. At V3, V7, V10 and V13, blood for glucose and alkaline phosphatase was to be drawn, since no other clinico-chemical values were to be measured.

f）Only if no onset of treatment effect was reported at the control visit V3.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 9］

2.7.6.5.2　被験者の内訳

（1）MP

スクリーニング検査を受けた被験者 349 名のうち、317 名が無作為割付けされ、治験薬を投与された（NT 201 群 210 名、プラセボ群 107 名）。本治験では、治験開始後に治験実施計画書が改訂され主要評価項目として GICS スコアの追加等が行われたが、58 名が治験実施計画書改訂前に組み入れられ、治験実施計画書改訂後の有効性が評価できなかった。そのため、治験実施計画書改訂前に組み入れられた 58 名を Population 1、治験実施計画書改訂後に組み入れられた 259 名を Population 2 とした。

安全性の解析は、Population 1 と Population 2 を合わせて実施した。有効性の解析では、Population 2 のみを FAS（及び PPS）に含め、Population 1 での有効性の解析は別途実施した。被験者の内訳を図 2.7.6.5-2 に示す。

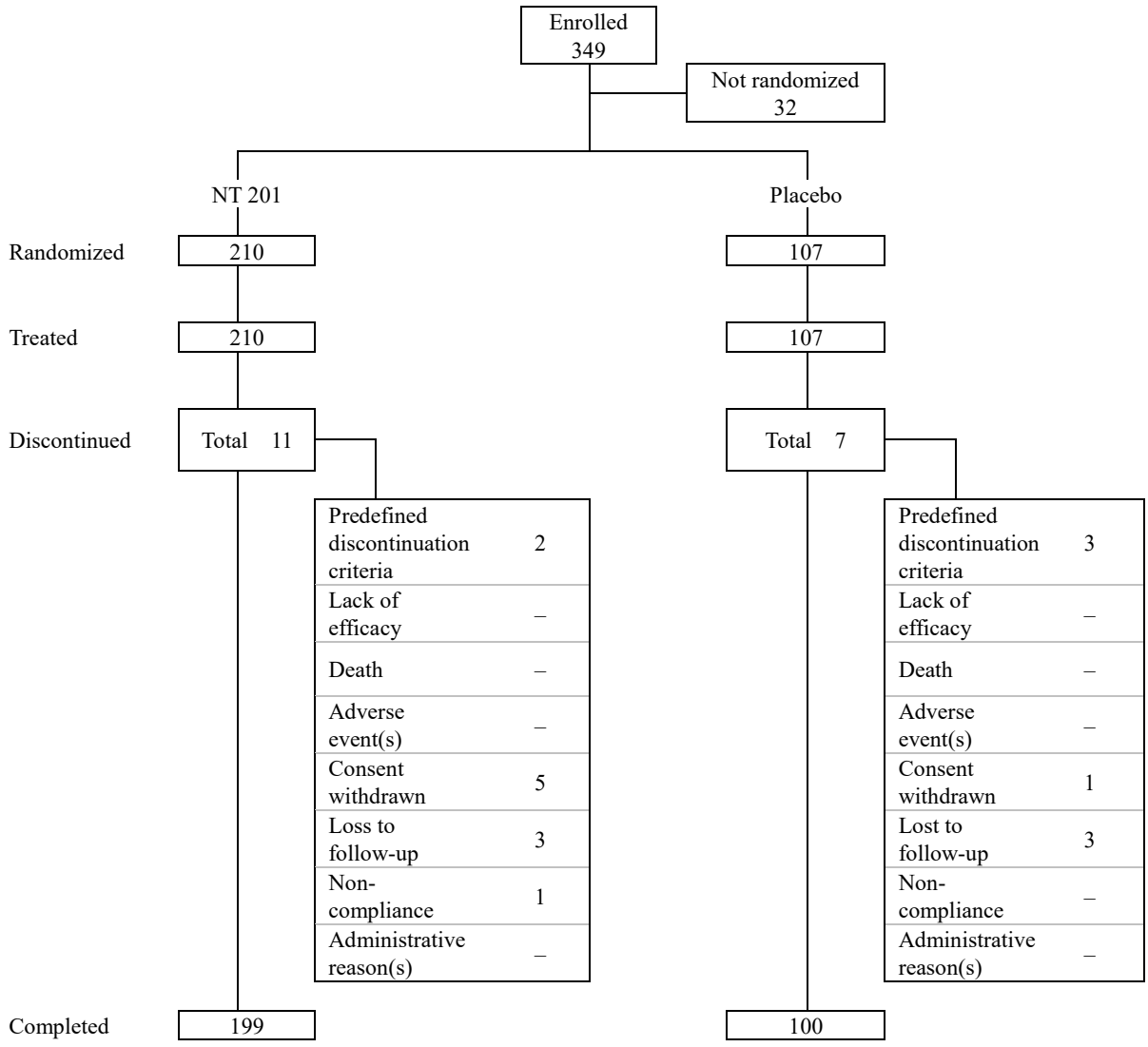


図 2.7.6.5-2　被験者の内訳（MP）

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 2］

中止理由の内訳を表 2.7.6.5-4 に示す。18/317 名（5.7%）が 12 週間の MP を完了できなかった。中止例の割合は NT 201 群で 5.2%（11/210 名）、プラセボ群で 6.5%（7/107 名）と同程度であった。また、中止理由についても、投与群間に大きな違いはなかった。同一の治験実施医療機関で登録された 5 名（NT 201 群 2 名、プラセボ群 3 名）の被験者は、治験担当医師が 400 U の追加投与の臨床的必要性がないと考えたため（事前に定義した中止基準）、MP の最終来院時に中止となった。また、同じ治験実施医療機関の NT 201 群の 1 名は治験実施計画書の不遵守（ベースラインの Visit 2 以降来院しなかった）のため中止となった。

表 2.7.6.5-4　中止理由の内訳（無作為割付けされた全例）（MP）

	NT 201 N = 210		Placebo N = 107		Total N = 317	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Completed main period	199	(94.8)	100	(93.5)	299	(94.3)
Discontinued	11	(5.2)	7	(6.5)	18	(5.7)
Reason for discontinuation						
Predefined discontinuation criteria	2	(1.0)	3	(2.8)	5	(1.6)
Lack of efficacy / progression of study disease	–	(–)	–	(–)	–	(–)
Death	–	(–)	–	(–)	–	(–)
Adverse events(s)	–	(–)	–	(–)	–	(–)
Consent withdrawn	5	(2.4)	1	(0.9)	6	(1.9)
Loss to follow-up	3	(1.4)	3	(2.8)	6	(1.9)
Non-compliance	1	(0.5)	–	(–)	1	(0.3)
Administrative reason(s)	–	(–)	–	(–)	–	(–)

Note: 100% base = subjects randomized. The “reason for discontinuation” was in each case the same as the “main reason for discontinuation”, i.e. multiple mentioning, although theoretically possible, did not occur.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 12］

MP での解析対象集団を表 2.7.6.5-5 に示す。

無作為割付され、治験薬を投与された 317 名全例（Population 1 及び Population 2：NT 201 群 210 名、プラセボ群 107 名）を安全性解析対象集団とした。317 名のうち、治験実施計画書改訂後に組み入れられ、治験薬を投与された 259 名（Population 2：NT 201 群 171 名、プラセボ群 88 名）を FAS とした。また、Population 2（259 名）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者（21 名）を除く 238 名（NT 201 群 156 名、プラセボ群 82 名）を PPS とした。

表 2.7.6.5-5　解析対象集団（MP）

	NT 201 N = 210		Placebo N = 107		Total N = 317	
	n	(%)	n	%	n	%
Screened					349	
Randomized and treated	210	(100.0)	107	(100.0)	317	(100.0)
Population 1	39	(18.6)	19	(17.8)	58	(18.3)
Population 2	171	(81.4)	88	(82.2)	259	(81.7)
Safety evaluation set (SES)	210	(100.0)	107	(100.0)	317	(100.0)
Full analysis set (FAS) [a)]	171	(81.4)	88	(82.2)	259	(81.7)
Per protocol set (PPS) [b)]	156	(74.3)	82	(76.6)	238	(75.1)

Note: 100% base: subjects randomized. All subjects randomized were treated.
a）Comprising the entirety of Population 2.
b）Comprising a subset of Population 2.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 11］

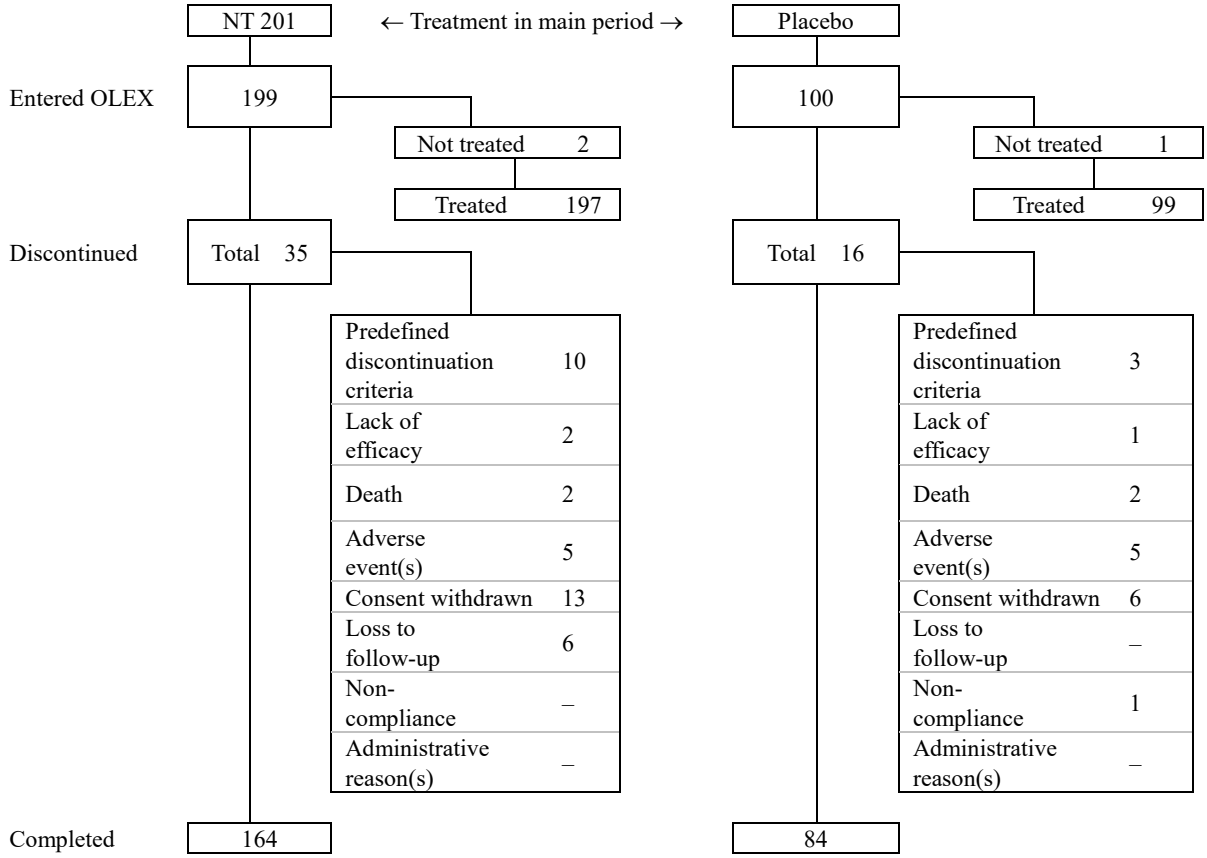
（2）OLEX 期

本治験に組み入れられた 317 名中 299 名が MP から OLEX 期に移行し、296 名が OLEX 期で治験薬を投与された。

Population 1 では 58 名中 57 名が OLEX 期に移行し、56 名に治験薬が投与された。Population 2 では 259 名中 242 名が OLEX 期に移行し、240 名に治験薬が投与された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.1.1.1-O］。

安全性の解析では、Population 1 と Population 2 を合わせて解析した。有効性の解析には Population 2 の FAS のみを用いた。OLEX 期では PPS での解析は実施しなかった。Population 1 は別途解析した。被験者の内訳を図 2.7.6.5-3 に示す。

248 名（OLEX 期に移行した被験者の 82.9%）が OLEX 期を完了した。



The treatment arms refer to the main period of the study; all subjects in the OLEX period received active treatment.

図 2.7.6.5-3　被験者の内訳（OLEX 期）

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 3］

OLEX 期に移行した被験者のうち 3 名（NT 201 群 2 名、プラセボ群 1 名）は、継続基準に合致せず、治験薬を投与されなかった。治験薬を投与されなかった理由は、NT 201 群の 1 名ではボツリヌス毒素 400 U の投与を希望しなかったため、NT 201 群の残りの 1 名及びプラセボ群の 1 名では 400 U での投与の必要性が認められなかったためであった［図 2.7.6.5-3 では、これらの被験者は、未投与（Not treated）及び事前に定義した中止基準（Predefined discontinuation criteria）のいずれにも含まれた］。

OLEX 期のサイクル 1 では、NT 201 群の 14/199 名（7.0%）及びプラセボ群の 2/100 名（2.0%）が治験を中止した。サイクル 1 での全体の中止した被験者の割合は 5.4%（16/299 名）であり、MP での中止した被験者の割合［5.7%（18/317 名）］と同程度であった。サイクル 2 及びサイクル 3 での中止した被験者の割合に投与群間で違いは認められず、全体の中止した被験者の割合はそれぞれ 8.5%（24/283 名）及び 4.2%（11/259 名）であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.1.1.3-O］。

中止した被験者の割合に投与群間、サイクル間で明らかな違いは認められなかった。

FAS から除外された理由の内訳を表 2.7.6.5-6 に示す。解析対象集団から除外された理由のうち、「other」は治験実施計画書改訂前に組み入れられた Population 1（58 名）のうち、

OLEX 期に移行した 57 名と、OLEX 期で AS の評価がなかった 7 名（うち 1 名は Population 1 の被験者にも該当する）の計 63 名であった。

表 2.7.6.5-6　FAS からの除外理由の内訳（OLEX 期）

	NT 201 N = 199		Placebo N = 100		Total N = 299	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reason for exclusion						
Not treated	2	1.0	1	1.0	3	1.0
Other	44	22.1	19	19.0	63	21.1
Any reason	46	23.1	19	19.0	65	21.7

Note: 100% base: subjects entering the OLEX period. Multiple entry possible.
'any reason' figures taken from the listing of deviations.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14］

2.7.6.5.3　被験者背景

2.7.6.5.3.1　人口統計学的特性

（1）MP

FAS での人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.5-7 に示す。被験者背景は投与群間で類似していた。安全性解析対象集団［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 15］及び PPS［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験　Table 14.1.3.3-M］でも同様の結果であった。

表 2.7.6.5-7　人口統計学的特性（FAS）（MP）

	NT 201 N = 171	Placebo N = 88	Total N = 259
Age [years]			
Mean ± SD	55.4 ± 11.7	57.1 ± 10.8	56.0 ± 11.4
Median	57	58.5	57
Min,　max	20,　79	29,　78	20,　79
Sex [n　(%)]			
Male	97　(56.7%)	50　(56.8%)	147　(56.8%)
Female	74　(43.3%)	38　(43.2%)	112　(43.2%)
Height [cm]			
Mean ± SD	167.8 ± 9.4	168.7 ± 8.4	168.1 ± 9.0
Median	168	168	168
Min,　max	145,　191	151,　188	145,　191
Weight [kg]			
Mean ± SD	76.3 ± 15.3	77.1 ± 14.3	76.6 ± 14.9
Median	76.0	76.0	76.0
Min,　max	50,　121	51,　116	50,　121
BMI [kg/m^2]			
Mean ± SD	27.0 ± 4.5	27.0 ± 3.9	27.0 ± 4.3
Median	26.7	26.6	26.6
Min,　max	18,　43	19,　40	18,　43
Race [n　(%)]			
White	136　(79.5%)	73　(83.0%)	209　(80.7%)
Black or African-American	6　(3.5%)	2　(2.3%)	8　(3.1%)
Asian	27　(15.8%)	13　(14.8%)	40　(15.4%)
American Indian or Alaska Native	–	–	–
Native Hawaiian / Pacific Islander	1　(0.6%)	–	1　(0.4%)
Other	1　(0.6%)	–	1　(0.4%)
Ethnicity [n　(%)]			
Hispanic or Latino	4　(2.3%)	–	4　(1.5%)
Not Hispanic or Latino	20　(11.7%)	11　(12.5%)	31　(12.0%)
Missing	147　(86.0%)	77　(87.5%)	224　(86.5%)

N: number of subjects in the treatment group.　Ethnicity was recorded for subjects at US sites only.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 16］

（2）OLEX 期

MP と同様に、安全性解析対象集団及び FAS 共に被験者背景は投与群間で類似していた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 17、Table 18］。

2.7.6.5.3.2　　原疾患

（1）MP

FAS でのベースラインの上肢痙縮の特性及び上肢痙縮に対する前治療をそれぞれ表 2.7.6.5-8 及び表 2.7.6.5-9 に示す。登録前の直近のボツリヌス毒素製剤投与からの期間（NT 201 群 31.1 ヵ月及びプラセボ群 19.8 ヵ月）で投与群間に違いがみられたことを除き、いずれの項目も投与群間で類似していた。安全性解析対象集団及び PPS でのベースラインの上肢痙縮の特性［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 19、Table 14.1.3.6-M］及び上肢痙縮に対する前治療［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 21、14.1.3.9-M］も、FAS と大きな違いはなかった。

表 2.7.6.5-8　上肢痙縮の特性（FAS）（MP）

		NT 201 N = 171	Placebo N = 88	Total N = 259
Time since last stroke leading to spasticity [months]	Mean ± SD	45.3 ± 49.8	48.5 ± 64.9	46.4 ± 55.4
	Median	28.0	27.8	28.0
	Min, max (N)	4, 277 (143)	3, 412 (76)	3, 412 (219)
Type of stroke [a)] [n (%)]	Ischemic	126 (73.7%)	64 (72.7%)	190 (73.4%)
	Hemorrhagic	37 (21.6%)	23 (26.1%)	60 (23.2%)
Upper limb side affected [n (%)]	Right	80 (46.8%)	39 (44.3%)	119 (45.9%)
	Left	91 (53.2%)	49 (55.7%)	140 (54.1%)
Hemiplegia [n (%)]	Yes	80 (46.8%)	40 (45.5%)	120 (46.3%)
	No	91 (53.2%)	48 (54.5%)	139 (53.7%)
Time since 1st diagnosis of upper-limb spasticity [months]	Mean ± SD	34.9 ± 51.1	30.5 ± 48.4	33.6 ± 50.2
	Median	11.8	12.0	11.8
	Min, max (N)	0, 270 (93)	0, 257 (38)	0, 270 (131)
Estimated duration of upper-limb spasticity [months]	Mean ± SD	45.3 ± 60.4	41.8 ± 63.6	44.1 ± 61.4
	Median	23.5	22.0	23.0
	Min, max (N)	1, 360 (168)	1, 410 (88)	1, 410 (256)
Clinical pattern of upper-limb spasticity [n (%)]	Adducted/rotated sh.	87 (50.9%)	49 (55.7%)	136 (52.5%)
	Flexed elbow	171 (100.0%)	88 (100.0%)	259 (100.0%)
	Pronated forearm	151 (88.3%)	75 (85.2%)	226 (87.3%)
	Flexed wrist	171 (100.0%)	88 (100.0%)	259 (100.0%)
	Thumb-in-palm	104 (60.8%)	52 (59.1%)	156 (60.2%)
	Clenched fist	171 (100.0%)	88 (100.0%)	259 (100.0%)
	Intrinsic plus hand	22 (12.9%)	5 (5.7%)	27 (10.4%)
Clinical pattern of lower-limb spasticity [n (%)]	Flexed hip	19 (11.1%)	11 (12.5%)	30 (11.6%)
	Adducted thighs	39 (22.8%)	20 (22.7%)	59 (22.8%)
	Flexed knee	32 (18.7%)	13 (14.8%)	45 (17.4%)
	Stiff knee	85 (49.7%)	52 (59.1%)	137 (52.9%)
	Equinovarus foot	100 (58.5%)	55 (62.5%)	155 (59.8%)
	Striatal toe	17 (9.9%)	12 (13.6%)	29 (11.2%)
	None	20 (11.7%)	9 (10.2%)	29 (11.2%)
Primary target clinical pattern	Flexed wrist	60 (35.1%)	28 (31.8%)	88 (34.0%)
	Flexed elbow	59 (34.5%)	36 (40.9%)	95 (36.7%)
	Clenched fist	52 (30.4%)	24 (27.3%)	76 (29.3%)

a）Type of stroke ‘not known’ n = 4 (in NT 201 group only); ‘other’ in NT 201 group: infarct, ischemic with secondary hemorrhage, left with territory infarct, mixed (ischemic with hemorrhagic impregnation) n = 1 each; ‘other’ in placebo group: infarct, n = 1. Multiple entries for clinical pattern of upper-limb and lower-limb spasticity were possible.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 20］

表 2.7.6.5-9　上肢痙縮に対する前治療（FAS）（MP）

		NT 201 N = 171	Placebo N = 88	Total N = 259
Subject pre-treated [n (%)]	yes	25　(14.6%)	14　(15.9%)	39　(15.1%)
	no	146　(85.4%)	74　(84.1%)	220　(84.9%)
Pre-treatment for: [n (%)]	Upper-limb spasticity	25　(14.6%)	14　(15.9%)	39　(15.1%)
	Other body region	5　(2.9%)	1　(1.1%)	6　(2.3%)
Time since 1st treatment of upper-limb spasticity with Botulinum toxin [months]	n	14	6	20
	Mean ± SD	50.0 ± 41.5	43.5 ± 40.4	48.1 ± 40.3
	Median	34.2	28.9	34.2
	Min,　max	8,　146	13,　117	8,　146
Time since most recent injection session before study entry [months]	n	17	7	24
	Mean ± SD	31.1 ± 34.2	19.8 ± 16.1	27.8 ± 30.2
	Median	17.4	13.3	15.5
	Min,　max	8,　142	12,　56	8,　142
Number of injection sessions since diagnosis of upper-limb spasticity	n	25	13	38
	Mean ± SD	4.8 ± 6.7	3.2 ± 5.8	4.2 ± 6.4
	Median	2.0	1.0	2.0
	Min,　max	1,　31	1,　22	1,　31

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 22］

（2）OLEX 期

ベースライン時の上肢痙縮の特性及び上肢痙縮に対する前治療について、FAS では MP と同様に、登録前の直近のボツリヌス毒素製剤投与からの期間（NT 201 群 33.6 ヵ月、プラセボ群 20.7 ヵ月）で投与群間に違いがみられたことを除き、いずれの項目も投与群間で類似していた。また、MP と OLEX 期の間にも大きな違いはなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 24、Table 26］。安全性解析対象集団についても同様であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 23、Table 25］。

2.7.6.5.3.3　前治療及び併用療法

（1）MP

FAS で前治療薬を 1 回以上使用した被験者の割合は、NT 201 群で 23.4%（40/171 名）、プラセボ群で 27.3%（24/88 名）であった。最も多かった前治療薬は筋弛緩薬であり、末梢性［NT 201 群：14.0%（24/171 名）、プラセボ群：15.9%（14/88 名）］及び中枢性［NT 201 群：3.5%（6/171 名）、プラセボ群：なし］であった。その他の前治療薬の割合について、投与群間で違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.1.4.2-M］。

FAS での薬物療法以外の前治療は、外科及び内科処置のみであり［NT 201 群：8.2%（14/171 名）、プラセボ群：15.9%（14/88 名）］、主なものは理学療法［NT 201 群：4.7%（8/171 名）、プラセボ群：8.0%（7/88 名）］及びリハビリテーション療法［NT 201 群：2.3%（4/171 名）、プラセボ群：3.4%（3/88 名）］であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.1.4.14-M］。

FAS で併用薬を使用した被験者の割合は、NT 201 群で 99.4%（170/171 名）、プラセボ群で 98.9%（87/88 名）であった。併用薬の種類について、投与群間で大きな違いはなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.1.4.8-M］。

FAS での薬物療法以外の併用療法は、ほとんどが外科及び内科処置であり［NT 201 群：

36.3%（62/171 名）、プラセボ群：36.4%（32/88 名）］、主なものは理学療法［NT 201 群：30.4%（52/171 名）、プラセボ群：29.5%（26/88 名）］及びリハビリテーション療法［NT 201 群：3.5%（6/171 名）、プラセボ群：6.8%（6/88 名）］であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.1.4.17-M］。

（2）OLEX 期

FAS で併用薬を使用した被験者の割合は 99.1%（232/234 名）であった。使用された併用薬について、MP と OLEX 期で大きな違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 Table 14.1.4.3-O］。

2.7.6.5.4　有効性

本項では Population 2 での結果を記載する。Population 1 の結果は、［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 14.2 項］に示す。

2.7.6.5.4.1　有効性主要評価項目

2.7.6.5.4.1.1　AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量

主解析では、各投与群の最小二乗平均値と投与群間差を投与群、性別、及び国ごとに併合した施設を因子、ベースラインの AS スコアを共変量とした共分散分析により算出した。また、欠測値に対しては LOCF 法を用いて補完した。FAS での 4 週時における PTCP［手関節屈曲（flexed wrist）、肘屈曲（flexed elbow）、握りこぶし状変形（clenched fist）］での AS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-10 に示す。

PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 群で−0.9 ± 0.8、プラセボ群で−0.5 ± 0.7 であり、いずれの投与群でも改善がみられた。投与群間での変化量の最小二乗平均値の差（NT 201 群 − プラセボ群）（95%信頼区間）は−0.5（−0.7 ～−0.3）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で投与群間に統計学的有意な改善がみられた（$p < 0.001$）。

PTCP ごとでは、手関節屈曲（$p = 0.185$）を除き、肘屈曲（$p < 0.001$）及び握りこぶし状変形（$p = 0.004$）で投与群間に統計学的に有意な差がみられた。なお、本治験では、PTCP ごとの検定では検出力は不十分であった。

表 2.7.6.5-10　PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（FAS、LOCF）（MP）

Primary Target Clinical Pattern			NT 201	Placebo
Total:		N =	171 (100.0%)	88 (100.0%)
Baseline	Mean ± SD		3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.6
Week 4 (V3)	Mean ± SD		2.0 ± 0.8	2.6 ± 0.9
Change	Mean ± SD		–0.9 ± 0.8	–0.5 ± 0.7
	LS mean ± SE		–0.9 ± 0.06	–0.5 ± 0.08
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE		–0.5 ± 0.10	(95% CI = [–0.7; –0.3]) p < 0.001
Flexed wrist:		N =	52 (30.4%)	24 (27.3%)
Baseline	Mean ± SD		3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.6
Week 4 (V3)	Mean ± SD		2.0 ± 0.8	2.3 ± 1.2
Change	Mean ± SD		–1.0 ± 0.8	–0.7 ± 0.9
	LS mean ± SE		–1.0 ± 0.14	–0.7 ± 0.19
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)		–0.3 ± 0.22	(95% CI = [–0.7; 0.1]) p = 0.185
Flexed elbow:		N =	59 (34.5%)	36 (40.9%)
Baseline	Mean ± SD		2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.6
Week 4 (V3)	Mean ± SD		2.0 ± 0.8	2.6 ± 0.7
Change	Mean ± SD		–0.9 ± 0.8	–0.4 ± 0.6
	LS mean ± SE		–0.9 ± 0.10	–0.4 ± 0.12
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)		–0.6 ± 0.15	(95% CI = [–0.9; –0.3]) p < 0.001
Clenched fist:		N =	60 (35.1%)	28 (31.8%)
Baseline	Mean ± SD		3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.5
Week 4 (V3)	Mean ± SD		2.1 ± 0.9	2.7 ± 0.8
Change	Mean ± SD		–0.9 ± 0.8	–0.4 ± 0.7
	LS mean ± SE		–0.9 ± 0.10	–0.4 ± 0.16
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)		–0.5 ± 0.18	(95% CI = [–0.9; –0.2]) p = 0.004

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A negative LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201. For baseline, observed cases are given. Percentages of the total in each treatment group are shown.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 27］

感度分析として実施した FAS での欠測値を補完しない結果及び MMRM の結果も同様であり、LOCF の結果を支持する結果であった。また、PPS を対象とした解析結果も上記とほぼ一致した結果であった。さらに、正規分布からの逸脱の影響を検討するため、感度分析として行ったノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定の結果も、共分散分析の結果を支持する結果であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　11.1.1、11.2.1.1、11.2.3］。

PTCP における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量についての共分散分析で、性別、国ごとに併合した施設、及びベースラインの AS スコアの影響を検討した結果では、性別及び国ごとに併合した施設の影響はみられず、ベースラインの AS スコアが重要な因子と考えられ、ベースラインの AS スコアが高い（痙縮の程度が重度）ほど大きな改善の余地があることが示唆された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.13-M、Table 14.2.1.4-M］。

また、各臨床パターン［手関節屈曲（flexed wrist）、肘屈曲（flexed elbow）、握りこぶし状変形（clenched fist）、掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）、前腕回内（pronated forearm）］における AS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量は、いずれの臨床パターンでもプラセボ群と比較し

て NT 201 群で大きく、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$）［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験　Table 35］。

2.7.6.5.4.1.2　　医師の評価による 4 週時の GICS

本項では、欠測値は 0（ベースラインから変化なし）として補完した。FAS での医師の評価による 4 週時の GICS スコアの結果を表 2.7.6.5-11、表 2.7.6.5-12、表 2.7.6.5-13、及び表 2.7.6.5-14 に示す。医師の評価による 4 週時の GICS スコアについて、スコアごとの被験者数の割合は、プラセボ群と比較して NT 201 群で「非常に大きく改善」［NT 201 群：2.9%（5/171 名）、プラセボ群：1.1%（1/88 名）］及び「大きく改善」［NT 201 群：39.8%（68/171 名）、プラセボ群：21.6%（19/88 名）］の割合が高く、「わずかに改善」［NT 201 群：33.9%（58/171 名）、プラセボ群：40.9%（36/88 名）］及び「変化なし」［NT 201 群：22.8%（39/171 名）、プラセボ群：35.2%（31/88 名）］の割合が低かった。いずれの PTCP でも、上記と類似した結果が得られた。いずれの PTCP でも NT 201 群でより改善がみられた。本治験では PTCP ごとの検定では検出力は不十分であったが、ノンパラメトリックな Wilcoxon の順位和検定の結果、握りこぶし状変形（clenched fist）で統計学的に有意な差がみられた（$p = 0.022$）。

表 2.7.6.5-11　医師の評価による 4 週時の GICS スコア（全体）（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 N = 171 n　(%)	Placebo N = 88 n　(%)	
Very much worse	(–3)	–	–	
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	1　(0.6%)	1　(1.1%)	
No change	(0)	39　(22.8%)	31　(35.2%)	p = 0.001
Minimally improved	(+1)	58　(33.9%)	36　(40.9%)	
Much improved	(+2)	68　(39.8%)	19　(21.6%)	
Very much improved	(+3)	5　(2.9%)	1　(1.1%)	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 28］

表 2.7.6.5-12　医師の評価による 4 週時の GICS スコア［PTCP：手関節屈曲（flexed wrist）］（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 N = 52 n　(%)	Placebo N = 24 n　(%)	
Very much worse	(–3)	–	–	
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	9　(17.3%)	10　(41.7%)	p = 0.051
Minimally improved	(+1)	23　(44.2%)	8　(33.3%)	
Much improved	(+2)	19　(36.5%)	6　(25.0%)	
Very much improved	(+3)	1　(1.9%)	–	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 29］

表 2.7.6.5-13　医師の評価による 4 週時の GICS スコア［PTCP：肘屈曲（flexed elbow）］（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 N = 59 n　(%)	Placebo N = 36 n　(%)	
Very much worse	(–3)	–	–	
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	18　(30.5%)	13　(36.1%)	p = 0.229
Minimally improved	(+1)	20　(33.9%)	16　(44.4%)	
Much improved	(+2)	20　(33.9%)	6　(16.7%)	
Very much improved	(+3)	1　(1.7%)	1　(2.8%)	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 30］

表 2.7.6.5-14　医師の評価による 4 週時の GICS スコア［PTCP：握りこぶし状変形（clenched fist）］（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 N = 60 n　(%)	Placebo N = 28 n　(%)	
Very much worse	(–3)	–	–	
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	1　(1.7%)	1　(3.6%)	
No change	(0)	12　(20.0%)	8　(28.6%)	p = 0.022
Minimally improved	(+1)	15　(25.0%)	12　(42.9%)	
Much improved	(+2)	29　(48.3%)	7　(25.0%)	
Very much improved	(+3)	3　(5.0%)	–	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 31］

FAS での医師の評価による 4 週時の GICS スコアについて共分散分析の結果を表 2.7.6.5-15 に示す。PTCP 全体での医師の評価による 4 週時の GICS スコア（平均値 ± 標準偏差）は、NT 201 群で 1.2 ± 0.9、プラセボ群で 0.9 ± 0.8 であった。最小二乗平均値の差（NT 201 群 – プラセボ群）（95%信頼区間）は 0.3（0.1～0.5）と、NT 201 群で統計学的に有意であり（p = 0.003）、NT 201 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、いずれの PTCP でもプラセボ群と比較して NT 201 群で改善傾向がみられたが、統計学的に有意な差がみられた PTCP は握りこぶし状変形（clenched fist）のみであった（p = 0.030）。手関節屈曲（flexed wrist）の p 値は、有意水準をわずかに上回った（p = 0.055）。AS スコア同様に、GICS スコアでの個々の PTCP に対する結果が、3 つの PTCP 全体で統計学的に有意であったという結果を否定するものではない。また、様々な実施国での国ごとに併合した施設での結果に違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 Table 14.2.2.5-M］。

表 2.7.6.5-15　医師の評価による 4 週時の GICS スコア（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

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

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A positive LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201.
p from ANCOVA.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 32］

感度分析として実施した PPS での結果は、FAS を対象とした主解析の結果と類似していた。PPS での手関節屈曲（flexed wrist）の結果は、統計学的に有意であった（p = 0.043）［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験　11.2.1.2］。

2.7.6.5.4.2　有効性副次評価項目

2.7.6.5.4.2.1　AS スコアのベースラインから 8 週時及び 12 週時までの変化量

欠測値に対しては LOCF 法を用いて補完した。FAS での AS スコアのベースラインから 8 週時及び 12 週時までの変化量を表 2.7.6.5-16 に示す。全体では、いずれの評価時点でもベースラインからの AS スコアの変化量はプラセボ群と比較して NT 201 群で大きく、統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$）。PTCP ごとの結果、肘屈曲（flexed elbow）ではいずれの評価時点でも、握りこぶし状変形（clenched fist）では 8 週時で統計学的に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$）。

表 2.7.6.5-16　AS スコアのベースラインから 8 週時及び 12 週時までの変化量（FAS、LOCF）（MP）

	Primary target pattern		NT 201	Placebo
Week 8 (V4)	Total:	Mean ± SD	2.2 ± 0.8	2.6 ± 0.9
		LS mean ± SE	–0.8 ± 0.06	–0.5 ± 0.08
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.3 ± 0.1	(95% CI = [–0.5; –0.1]) p < 0.001
	Flexed wrist:	Mean ± SD	2.2 ± 0.8	2.5 ± 1.0
		LS mean ± SE	–0.9 ± 0.13	–0.6 ± 0.18
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.2 ± 0.20	(95% CI = [–0.6; 0.2]) p = 0.242
	Flexed elbow:	Mean ± SD	2.2 ± 0.9	2.6 ± 0.8
		LS mean ± SE	–0.8 ± 0.111	–0.4 ± 0.13
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.4 ± 0.16	(95% CI = [–0.7; 0.0]) p = 0.029
	Clenched fist:	Mean ± SD	2.2 ± 0.8	2.7 ± 0.8
		LS mean ± SE	–0.8 ± 0.10	–0.5 ± 0.15
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.4 ± 0.17	(95% CI = [–0.7; 0.0]) p = 0.039
Week 12 (V5)	Total:	Mean ± SD	2.5 ± 0.8	2.7 ± 0.8
		LS mean ± SE	–0.5 ± 0.05	–0.3 ± 0.07
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.2 ± 0.09	(95% CI = [–0.4; 0.0]) p = 0.041
	Flexed wrist:	Mean ± SD	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.8
		LS mean ± SE	–0.4 ± 0.12	–0.3 ± 0.16
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.1 ± 0.18	(95% CI = [–0.5; 0.2]) p = 0.467
	Flexed elbow:	Mean ± SD	2.3 ± 0.8	2.7 ± 0.8
		LS mean ± SE	–0.6 ± 0.10	–0.2 ± 0.12
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	–0.4 ± 0.14	(95% CI = [–0.7; –0.1]) p = 0.009
	Clenched fist:	Mean ± SD	2.6 ± 0.8	2.8 ± 0.7
		LS mean ± SE	–0.4 ± 0.09	–0.4 ± 0.14
		LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE	0.0 ± 0.16	(95% CI = [–0.3; 0.3]) p = 0.975

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A negative LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201.
p from ANCOVA.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 36］

2.7.6.5.4.2.2　AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

レスポンダーは、AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者と定義した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完した。FAS での各評価時点でのレスポンダーを表 2.7.6.5-17 に示す。治療効果を従属変数、投与群、国ごとに併合した施設、性別、及びベースラインの AS スコアを独立変数としたロジスティック回帰分析を実施した。4 週時では全体及び PTCP ごとのいずれも、レスポンダーの割合はプラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。4 週時におけるオッズ比（95%信頼区間）は PTCP 全体で 4.28（2.43～7.52）（p < 0.001）、PTCP ごとでは手関節屈曲（flexed wrist）で 3.04（1.03～8.96）（p = 0.043）、肘屈曲（flexed elbow）で 5.01（1.88～13.33）（p = 0.001）、握りこぶし状変形（clenched fist）で 8.21（2.53～26.65）（p < 0.001）であり、統計学的に有意であった。また、全体では 8 週時［オッズ比（95%信頼区間）：2.69（1.56～4.63）、p < 0.001］及び 12

週時［オッズ比（95%信頼区間）：2.48（1.33～4.61）、p = 0.004］でも統計学的に有意であった。レスポンダーの割合、ロジスティック回帰分析によって得られたオッズ比、又は p 値について、8 週時の肘屈曲を除き［補完した場合、オッズ比（95%信頼区間）：2.13（0.87～5.19）、p = 0.096、補完しなかった場合、オッズ比〔95%信頼区間）：2.85（1.12～7.27）、p = 0.029（［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 39］）〕、いずれも欠測値のある被験者をノンレスポンダーとして補完した場合と欠測値のある被験者を補完しなかった場合で大きな違いはなかった。［補完した場合、オッズ比（95%信頼区間）：2.13（0.87～5.19）、p = 0.096、補完しなかった場合、オッズ比〔95%信頼区間）：2.85（1.12～7.27）、p = 0.029（［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 39］）〕

表 2.7.6.5-17　レスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）

Week	Primary target pattern	NT 201 n	(%)	Placebo n	(%)	Odds ratio [95% CI]		p
4	Total	119	(69.6%)	33	(37.5%)	4.28	[2.43 ; 7.52]	<0.001
(V3)	Flexed wrist	38	(73.1%)	11	(45.8%)	3.04	[1.03 ; 8.96]	0.043
	Flexed elbow	40	(67.8%)	13	(36.1%)	5.01	[1.88 ; 13.33]	0.001
	Clenched fist	41	(68.3%)	9	(32.1%)	8.21	[2.53 ; 26.65]	<0.001
8	Total	104	(60.8%)	34	(38.6%)	2.69	[1.56 ; 4.63]	<0.001
(V4)	Flexed wrist	33	(63.5%)	10	(41.7%)	2.63	[0.89 ; 7.75]	0.080
	Flexed elbow	32	(54.2%)	14	(38.9%)	2.13	[0.87 ; 5.19]	0.096
	Clenched fist	39	(65.0%)	10	(35.7%)	4.83	[1.63 ; 14.35]	0.005
12	Total	68	(39.8%)	22	(25.0%)	2.48	[1.33 ; 4.61]	0.004
(V5)	Flexed wrist	18	(34.6%)	5	(20.8%)	3.53	[0.92 ; 13.56]	0.067
	Flexed elbow	25	(42.4%)	9	(25.0%)	2.97	[1.07 ; 8.25]	0.037
	Clenched fist	25	(41.7%)	8	(28.6%)	1.87	[0.61 ; 5.69]	0.270

p by logistic regression.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 38］

FAS での各臨床パターンにおけるレスポンダーの割合（欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）を表 2.7.6.5-18 に示す。12 週時の掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）を除き、いずれもプラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。オッズ比に対する p 値は、手関節屈曲（flexed wrist）及び前腕回内（pronated forearm）ではすべての評価時点で、肘屈曲（flexed elbow）及び握りこぶし状変形（clenched fist）では 4 週時及び 8 週時で、掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）では 4 週時でいずれも 0.05 未満であり、統計学的に有意であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.1.16-M、Table 14.2.1.19-M］。

表 2.7.6.5-18　各臨床パターンにおけるレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）

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

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

2.7.6.5.4.2.3　DAS スコアの変化量

欠測値は LOCF 法を用いて補完した。FAS での主要な DAS 評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量を表 2.7.6.5-19 に、主要な DAS 評価項目及び各項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量を表 2.7.6.5-20 に示す。ベースラインの主要な DAS 評価項目における DAS スコアに投与群間で差はなかった。DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量の最小二乗平均値は、NT 201 群で−0.5、プラセボ群で−0.3 であり、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p = 0.006）。8 週時及び 12 週時では投与群間に明らかな差はみられなかった。DAS の各項目では、4 週時に手の衛生状態（hygiene）（p < 0.001）、着衣動作（dressing）（p = 0.007）、及び肢位（limb position）（p = 0.016）、8 週時に着衣動作（p = 0.018）及び肢位（p = 0.014）で、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善がみられた。

表 2.7.6.5-19　主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから 4 週時までの変化量（FAS、LOCF）（MP）

			NT 201	Placebo
Principal therapeutic domain:		N =	171	88
Baseline	Mean ± SD		2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.5
Week 4 (V3)	Mean ± SD		1.9 ± 0.7	2.2 ± 0.6
Change	Mean ± SD		–0.5 ± 0.6	–0.3 ± 0.6
	LS mean ± SE		–0.5 ± 0.05	–0.3 ± 0.07
	LS mean diff. (NT 201 – placebo) ± SE		–0.2 ± 0.08	(95% CI = [–0.4; –0.1]) p = 0.006

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate. A negative LS mean difference (diff.) indicates superiority of NT 201. For baseline, observed cases are given.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 41]

表 2.7.6.5-20　主要な DAS 評価項目及び各項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（FAS、LOCF）（MP）

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

Notes: Statistical analyses: ANCOVA with the dependent variable in the model for the primary efficacy variable defined as the change from baseline in the Ashworth Scale of the primary target clinical pattern.　The independent variables are defined as treatment, investigational site, and gender as fixed factors.　Covariate is the Disability Assessment Scale score at baseline (Visit 2) of the primary target clinical pattern.
Higher Scores on the Disease Assessment Scale represent higher disease severity, i.e., negative change corresponds to improvement.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.5.16-M]

2.7.6.5.4.3　その他の評価項目（MP）

2.7.6.5.4.3.1　4 週時における AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

レスポンダーは、AS スコアが 2 以上低下（改善）した被験者と定義した。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完した。FAS での 4 週時におけるレスポンダーを表 2.7.6.5-21 に示

す。2.7.6.5.4.2.2 で定義した変数を用いたロジスティック回帰分析を実施した。レスポンダーの割合は、全体［NT 201 群 : 22.2%（38/171 名）、プラセボ群 : 11.4%（10/88 名）］、肘屈曲（flexed elbow）［NT 201 群 : 22.0%（13/59 名）、プラセボ群 : 5.6%（2/36 名）］、及び握りこぶし状変形（clenched fist）［NT 201 群 : 23.3%（14/60 名）、プラセボ群 : 7.1%（2/28 名）］ではプラセボ群と比較して NT 201 群で高かったが、手関節屈曲（flexed wrist）では NT 201 群［21.2%（11/52 名）］と比較してプラセボ群［25.0%（6/24 名）］で高かった。オッズ比に対する p 値より、全体（p = 0.023）及び肘屈曲（p = 0.024）では統計学的に有意であった。

表 2.7.6.5-21　4 週時におけるレスポンダー［AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者］の割合（FAS、欠測値のある被験者はノンレスポンダーとして補完）（MP）

Primary target clinical pattern	Responders NT 201		Placebo		OR estimate [95%CI]	p-value (logistic regression)
	N	n (%)	N	n (%)		
Total	171	38 (22.2)	88	10 (11.4)	2.48 [1.13; 5.43]	0.023
Flexed wrist	52	11 (21.2)	24	6 (25.0)	1 [0.3; 3.39]	0.995
Flexed elbow	59	13 (22.0)	36	2 (5.6)	7.29 [1.3; 40.73]	0.024
Clenched fist	60	14 (23.3)	28	2 (7.1)	3.54 [0.64; 19.74]	0.149

Notes: Responders were defined as subjects with an improvement (= reduction) of at least 2 points in the Ashworth Scale.
For worst case imputation a subject with missing values was considered as non-responder
Comparisons between the treatment groups were performed using logistic regression models. The dependent variable was the response to treatment (1 = response, 2 = non-response) and the independent variables were defined as treatment, investigational site, gender, and Ashworth Scale at baseline.
出典：［5.3.5.1-2　SP3001 試験　Table 14.2.1.16-M、Table 14.2.1.19-M］

2.7.6.5.4.3.2　介護負担感スケール（改訂版）の変化

FAS での介護負担感スケールの変化について、Wilcoxon の順位和検定を用いて群間比較した結果を表 2.7.6.5-22 に、Wilcoxon の符号付順位検定を用いて各評価時点とベースラインを比較した結果を表 2.7.6.5-23 に示す。4 週時では「Cleaning palm（掌を洗う）」（p = 0.0495）及び「Cutting fingernails（爪を切る）」（p = 0.0073）に、8 週時では「Cutting fingernails」（p = 0.0413）に、12 週時では「Cutting fingernails」（p = 0.0377）及び「Applying splint（副木を当てる）」（p = 0.0487）に投与群間で統計学的に有意な差がみられた。また、NT 201 群では 4 週時の「Applying splint」、8 週時の「Cleaning armpit（脇の下を洗う）」、12 週時の「Cleaning armpit」及び「Applying splint」を除き、統計学的に有意なベースラインからの改善がみられたが、プラセボ群で統計学的に有意なベースラインからの改善がみられた項目は 4 週時の「Putting arm through sleeve（腕を袖に通す）」のみであった。これらの結果から、投与群間に明らかな差がみられ、NT 201 群に良好な効果がみられた。

表 2.7.6.5-22　介護負担感スケールの変化（投与群間差）（FAS）（MP）

Activity [a)]	Week 4　(V3)	Week 8　(V4)	Week 12　(V5)
Cleaning palm	0.0495	0.3587	0.4119
Cutting fingernails	0.0073	0.0413	0.0377
Cleaning armpit	0.3896	0.8454	0.6276
Putting arm through sleeve	0.2750	0.0545	0.2621
Applying splint	0.4655	0.3808	0.0487

p values (by Wilcoxon rank-sum test) are shown for comparison between the two treatment groups at each visit.
a）I.e., on the affected side (hand or arm).
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 43]

表 2.7.6.5-23　介護負担感スケールの変化（ベースラインとの比較）（FAS）（MP）

	Week 4　(V3)		Week 8　(V4)		Week 12　(V5)	
Activity [a)]	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo	NT 201	Placebo
Cleaning palm	0.0002	0.9374	0.0080	0.8390	0.0376	0.6235
Cutting fingernails	0.0004	0.9712	<0.0001	0.9729	0.0001	0.7035
Cleaning armpit	0.0445	0.1172	0.1334	0.5015	0.1354	0.4219
Putting arm through sleeve	<0.0001	0.0076	<0.0001	0.2286	0.0024	0.4844
Applying splint	0.1250	1.000	0.0156	1.0000	0.0938	0.5000

p values (by Wilcoxon's signed-rank test) are shown for comparison with baseline for each group, at each visit.
a）I.e., on the affected side (hand or arm).
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 44]

2.7.6.5.4.3.3　　被験者の評価による 4 週時の GICS

欠測値は 0（ベースラインから変化なし）として補完した。FAS での被験者の評価による 4 週時の GICS スコアについて PTCP 全体での結果を表 2.7.6.5-24 に、PTCP ごとの結果を表 2.7.6.5-25 に示す。PTCP 全体では、全体的な改善が明らかにみられ、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善がみられた（p = 0.001）。また、いずれの PTCP でもプラセボ群と比較して NT 201 群で改善傾向がみられたが、統計学的に有意な差ではなかった。

表 2.7.6.5-24　被験者の評価による 4 週時の GICS スコア（全体）（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 N = 171 n　(%)	Placebo N = 88 n　(%)	
Very much worse	(–3)	–	1　(1.1%)	p = 0.001
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	1　(1.1%)	
No change	(0)	41　(24.0%)	33　(37.5%)	
Minimally improved	(+1)	75　(43.9%)	38　(43.2%)	
Much improved	(+2)	48　(28.1%)	14　(15.9%)	
Very much improved	(+3)	7　(4.1%)	1　(1.1%)	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 45]

表 2.7.6.5-25　被験者の評価による 4 週時の GICS スコア（PTCP 別）（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 n　(%)	Placebo n　(%)	
Flexed wrist		N = 52	N = 24	
Very much worse	(–3)	–	–	p = 0.119
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	11　(21.2%)	10　(41.7%)	
Minimally improved	(+1)	25　(48.1%)	9　(37.5%)	
Much improved	(+2)	15　(28.8%)	4　(16.7%)	
Very much improved	(+3)	1　(1.9%)	1　(4.2%)	
Flexed elbow		N = 59	N = 36	
Very much worse	(–3)	–	1　(2.8%)	p = 0.057
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	1　(2.8%)	
No change	(0)	17　(28.8%)	11　(30.6%)	
Minimally improved	(+1)	25　(42.4%)	20　(55.6%)	
Much improved	(+2)	15　(25.4%)	3　(8.3%)	
Very much improved	(+3)	2　(3.4%)	–	
Clenched fist		N = 60	N = 28	
Very much worse	(–3)	–	–	p = 0.060
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	13　(21.7%)	12　(42.9%)	
Minimally improved	(+1)	25　(41.7%)	9　(32.1%)	
Much improved	(+2)	16　(30.0%)	7　(25.0%)	
Very much improved	(+3)	4　(6.7%)	–	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 46］

2.7.6.5.4.3.4　介護者の評価による 4 週時の GICS

欠測値は 0（ベースラインから変化なし）で補完した。FAS での介護者の評価による 4 週時の GICS スコアについて PTCP 全体での結果を表 2.7.6.5-26 に、PTCP ごとの結果を表 2.7.6.5-27 に示す。PTCP 全体では、プラセボ群と比較して全体的な改善は明らかにはみられなかったが、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善がみられた（$p < 0.001$）。これはプラセボ群で「変化なし」の割合が非常に高かったことに起因していると考えられた。また、握りこぶし状変形（clenched fist）ではプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善がみられたが（$p < 0.001$）、肘屈曲（flexed elbow）及び手関節屈曲（flexed wrist）では統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.5-26　介護者の評価による 4 週時の GICS スコア（全体）（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 N = 171 n　(%)	Placebo N = 88 n　(%)	
No carer		43　(25.1%)	19　(21.6%)	
Very much worse	(–3)	–	–	p < 0.001
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	30　(17.5%)	31　(35.2%)	
Minimally improved	(+1)	55　(32.2%)	30　(34.1%)	
Much improved	(+2)	40　(23.4%)	7　(8.0%)	
Very much improved	(+3)	3　(1.8%)	1　(1.1%)	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 47］

表 2.7.6.5-27　介護者の評価による 4 週時の GICS スコア（PTCP 別）（FAS、欠測値は変化なしとして補完）（MP）

Rating	(no. of points)	NT 201 n　(%)	Placebo n　(%)	
Flexed wrist		N = 52	N = 24	
Very much worse	(–3)	–	–	p = 0.366
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	9　(17.3%)	7　(29.2%)	
Minimally improved	(+1)	21　(40.4%)	7　(29.2%)	
Much improved	(+2)	11　(21.2%)	3　(12.5%)	
Very much improved	(+3)	–	1　(4.2%)	
Flexed elbow		N = 59	N = 36	
Very much worse	(–3)	–	–	p = 0.085
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	11　(18.6%)	12　(33.3%)	
Minimally improved	(+1)	19　(32.2%)	13　(36.1%)	
Much improved	(+2)	11　(18.6%)	3　(8.3%)	
Very much improved	(+3)	–	–	
Clenched fist		N = 60	N = 28	
Very much worse	(–3)	–	–	p < 0.001
Much worse	(–2)	–	–	
Minimally worse	(–1)	–	–	
No change	(0)	10　(16.7%)	12　(42.9%)	
Minimally improved	(+1)	15　(25.0%)	10　(35.7%)	
Much improved	(+2)	18　(30.0%)	1　(3.6%)	
Very much improved	(+3)	3　(5.0%)	–	

p by Wilcoxon's rank-sum test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 48］

2.7.6.5.4.3.5　治療効果発現までの期間

治療効果発現までの期間を表 2.7.6.5-28 に、PTCP 全体及び PTCP ごとの治療効果発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-4（全体）、図 2.7.6.5-5［手関節屈曲（flexed wrist）］、図 2.7.6.5-6［肘屈曲（flexed elbow）］、及び図 2.7.6.5-7［握りこぶし状変形（clenched fist）］に示す。全体及び手関節屈曲では、投与後の治療効果発現までの期間の中央値はプラセボ群（それぞれ 7.0 日及び

10.0 日）と比較して NT 201 群（いずれも 5.0 日）で短く、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（それぞれ p = 0.002 及び p = 0.001）。肘屈曲でも、投与後の治療効果発現までの期間の中央値は全体及び手関節屈曲と同様の結果であったが、NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.5-28　治療効果発現までの期間（MP）

		N	Mean ± SD	Min	Q1	Med	Q3	Max	p
FAS, all PTCPs	NT 201	126	6.7 ± 5.7	0	3.0	5.0	9.0	40	0.002
	Placebo	50	8.9 ± 8.0	0	3.0	7.0	12.0	45	
FAS, PTCP 'flexed wrist'	NT 201	42	5.5 ± 3.6	0	3.0	5.0	7.0	14	0.001
	Placebo	12	10.3 ± 6.9	1	6.0	10.0	14.5	26	
FAS, PTCP 'flexed elbow'	NT 201	39	7.5 ± 8.0	0	2.0	4.0	11.0	40	0.457
	Placebo	22	8.1 ± 5.2	0	3.0	7.0	12.0	20	
FAS, PTCP 'clenched fist'	NT 201	45	7.0 ± 4.8	0	3.0	6.0	9.0	20	0.146
	Placebo	16	8.9 ± 11.5	0	1.5	4.5	13.0	45	
Population 1	NT 201	26	5.8 ± 4.9	0	2.0	3.5	10.0	15	0.141
	Placebo	9	7.0 ± 5.7	1	1.0	7.0	14.0	14	

p by log-rank test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 49］

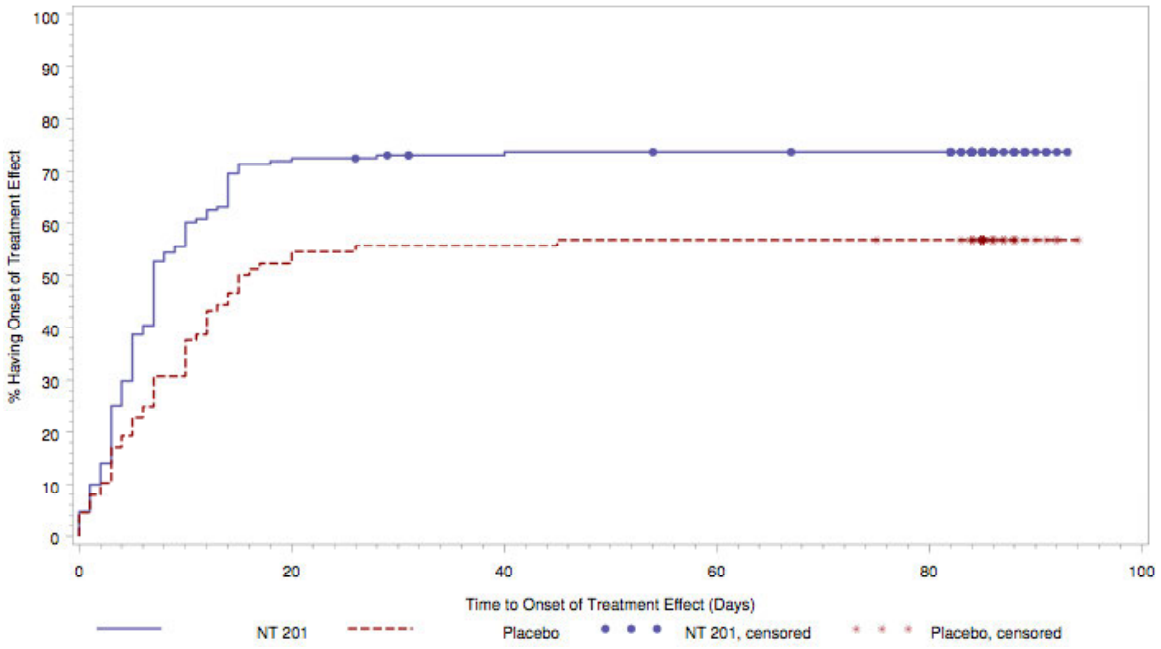


図 2.7.6.5-4　治療効果発現までの期間（全体）（FAS）（MP）

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 4］

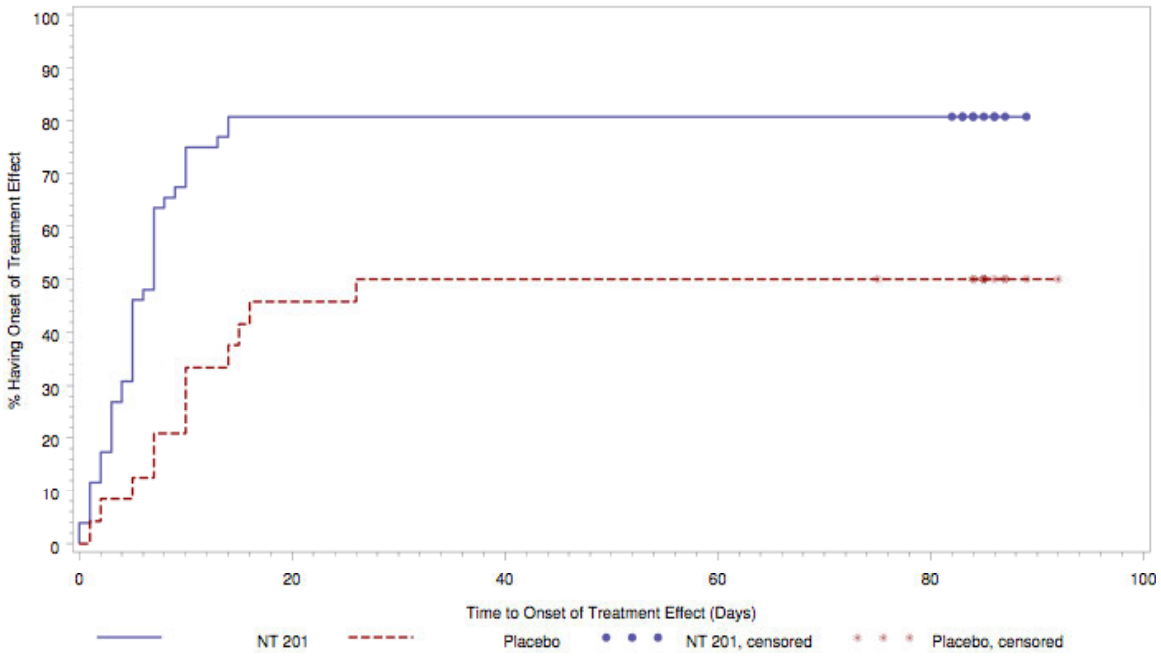


図 2.7.6.5-5　治療効果発現までの期間［手関節屈曲（flexed wrist)］（FAS）（MP）

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 5］

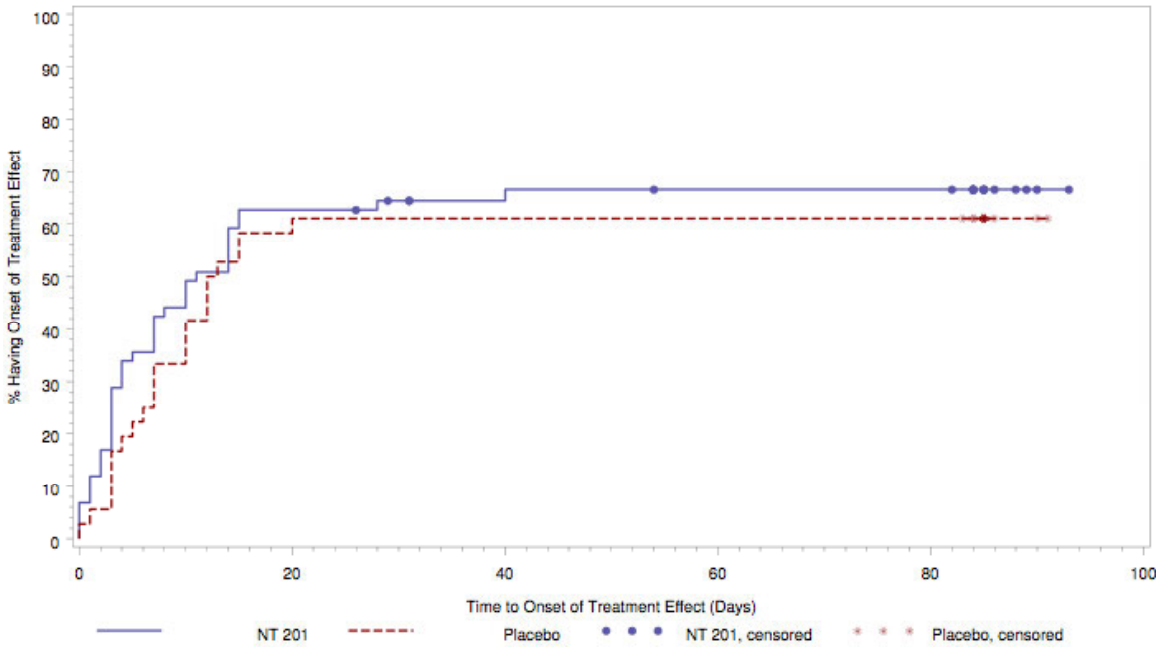


図 2.7.6.5-6　治療効果発現までの期間［肘屈曲（flexed elbow)］（FAS）（MP）

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 6］

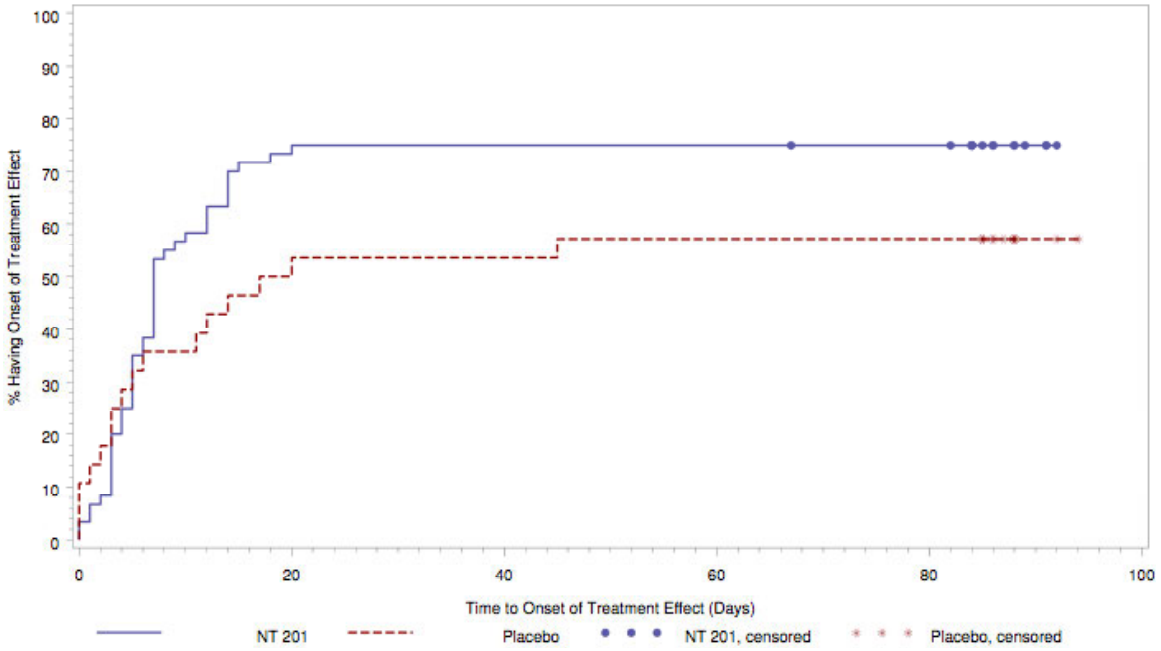


図 2.7.6.5-7　治療効果発現までの期間［握りこぶし状変形（clenched fist)］（FAS）（MP）
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Figure 7］

2.7.6.5.4.3.6　EQ-5D™

4 週時における EQ-5D™（Visual Analogue Scale：VAS）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-29 に示す。ベースライン値による欠測値の補完を行った。VAS による評価の結果、全体及びいずれの PTCP でも、プラセボ群と比較して NT 201 群で改善がみられた。しかし、個体差が大きかったことから信頼区間が広く、投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.5-29　4 週時における EQ-5D™（VAS）のベースラインからの変化量（FAS、BOCF）（MP）

		NT 201	Placebo	
Total	LS mean ± SE	4.6 ± 1.17	2.8 ± 1.64	p = 0.356
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)	1.8 (SE = 1.93, 95% CI = [–2.0; 5.6])		
Flexed wrist	LS mean ± SE	1.8 ± 3.22	0.6 ± 3.65	p = 0.803
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)	1.1 (SE = 4.53, 95% CI = [–7.9; 10.2])		
Flexed elbow	LS mean ± SE	3.8 ± 1.79	2.7 ± 2.15	p = 0.672
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)	1.1 (SE = 2.67, 95% CI = [–4.2; 6.4])		
Clenched fist	LS mean ± SE	6.3 ± 1.94	5.1 ± 3.13	p = 0.736
	LS mean diff. (NT 201 – placebo)	1.2 (SE = 3.58, 95% CI = [–5.9; 8.3])		

Least-squares (LS) means and p from ANCOVA with treatment, gender and pooled site as fixed factors and baseline AS score as covariate.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 50］

2.7.6.5.4.4　その他の評価項目（OLEX 期）

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

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

OLEX 期では欠測値の補完は行わず、FAS のみを対象として解析した。

2.7.6.5.4.4.1　AS スコアの変化量

FAS での各評価時点での AS スコアを表 2.7.6.5-30 に、AS スコアの変化量を表 2.7.6.5-31 に示す。なお、投与群にかかわらず、すべての評価時点のスコアで欠測値がない被験者を対象とした結果を示した。いずれのサイクルでも投与 4 週時に AS スコアが低値となる傾向がみられた。いずれの原因筋でも各サイクルの 4 週時（Visit 7、Visit 10、及び Visit 13）で AS スコアは最も低値となり、Visit 2（MP 及び治験のベースライン）と比較して最も改善がみられた。各サイクルの 4 週時にみられた効果は、12 週時に減弱する傾向がみられたが、全体的に治験期間を通して改善傾向がみられた。

表 2.7.6.5-30　各評価時点での AS スコア（FAS）（OLEX 期）

		N	Wrist flexors	Elbow flexors	Finger flexors	Thumb flexors	Forearm pronators
OLEX Cycle 1	V6	234	2.4 ± 0.7	2.4 ± 0.7	2.6 ± 0.7	1.9 ± 0.8	2.0 ± 0.9
	V7	233	1.7 ± 0.9	1.9 ± 0.8	1.8 ± 0.9	1.4 ± 0.8	1.6 ± 0.9
	V8	230	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.7	2.4 ± 0.8	1.8 ± 0.8	1.9 ± 0.9
OLEX Cycle 2	V9	227	2.1 ± 0.8	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.8	1.8 ± 0.8	1.9 ± 0.9
	V10	214	1.5 ± 0.8	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.8	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.9
	V11	208	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.8	1.7 ± 0.9	1.9 ± 0.8
OLEX Cycle 3	V12	205	2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.8	2.4 ± 0.8	1.7 ± 0.8	1.9 ± 0.8
	V13	197	1.5 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.8	1.5 ± 0.8
	V14	200	1.8 ± 0.9	1.9 ± 0.9	2.0 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.8 ± 0.9

For each treatment cycle, the injection visit and the visits for assessment after four weeks and at the end of the cycle are shown.
Means ± SD are given.
出典：[5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 52]

表 2.7.6.5-31　AS スコアの変化量（FAS）（OLEX 期）

	Wrist flexors	Elbow flexors	Finger flexors	Thumb flexors	Forearm pronators
Changes from main period baseline to each OLEX visit					
V6 – V2 [a]: All subjects	–0.2 ± 0.7	–0.3 ± 0.6	–0.2 ± 0.6	–0.1 ± 0.7	–0.2 ± 0.6
NT 201 group	–0.3 ± 0.7	–0.3 ± 0.7	–0.2 ± 0.7	–0.1 ± 0.7	–0.2 ± 0.8
Placebo group	0.0 ± 0.5	–0.2 ± 0.6	–0.1 ± 0.6	–0.1 ± 0.7	–0.1 ± 0.5
V7 – V2	–1.0 ± 0.9	–0.8 ± 0.8	–1.0 ± 0.9	–0.6 ± 0.9	–0.6 ± 0.8
V8 – V2	–0.5 ± 0.8	–0.4 ± 0.7	–0.4 ± 0.8	–0.2 ± 0.9	–0.3 ± 0.7
V9 – V2	–0.5 ± 0.8	–0.4 ± 0.7	–0.4 ± 0.8	–0.2 ± 0.9	–0.3 ± 0.7
V10 – V2	–1.1 ± 1.0	–0.9 ± 0.9	–1.1 ± 0.9	–0.6 ± 0.9	–0.7 ± 0.8
V11 – V2	–0.5 ± 0.8	–0.5 ± 0.8	–0.4 ± 0.8	–0.3 ± 1.0	–0.3 ± 0.8
V12 – V2	–0.5 ± 0.8	–0.4 ± 0.8	–0.4 ± 0.8	–0.3 ± 0.9	–0.3 ± 0.8
V13 – V2	–1.1 ± 0.9	–1.0 ± 0.9	–1.1 ± 0.9	–0.7 ± 1.0	–0.7 ± 0.9
Changes from main period baseline to end of study					
V14 – V2	–0.8 ± 0.9	–0.7 ± 0.9	–0.8 ± 0.9	–0.4 ± 0.9	–0.5 ± 0.8
Changes from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits					
V7 – V6	–0.8 ± 0.8	–0.5 ± 0.8	–0.8 ± 0.8	–0.5 ± 0.8	–0.5 ± 0.7
V8 – V6	–0.3 ± 0.8	–0.2 ± 0.7	–0.2 ± 0.8	–0.1 ± 0.8	–0.1 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits					
V10 – V9	–0.7 ± 0.8	–0.5 ± 0.7	–0.7 ± 0.6	–0.4 ± 0.8	–0.4 ± 0.7
V11 – V9	–0.1 ± 0.6	–0.1 ± 0.6	–0.1 ± 0.7	–0.1 ± 0.8	0.0 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits					
V13 – V12	–0.6 ± 0.8	–0.6 ± 0.8	–0.8 ± 0.8	–0.4 ± 0.8	–0.4 ± 0.7
V14 – V12	–0.4 ± 0.7	–0.3 ± 0.7	–0.4 ± 0.8	–0.1 ± 0.8	–0.1 ± 0.6
Changes from OLEX baseline to end of study					
V14 – V6	–0.7 ± 0.9	–0.5 ± 0.8	–0.6 ± 0.9	–0.3 ± 0.8	–0.3 ± 0.8

a）N, see previous table (in the uppermost block the two treatment groups from the main period are also shown, with N = 153 and 81 respectively). Means ± SD are given.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 53］

FAS でのレスポンダー［前回投与から AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者］の割合を表 2.7.6.5-32 に示す。いずれのサイクルでも、レスポンダーの割合は 12 週時と比較して 4 週時で高かった。

表 2.7.6.5-32　各臨床パターンにおけるレスポンダー［前回投与から AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者］の割合（FAS）（OLEX 期）

		Wrist flexors	Elbow flexors	Finger flexors	Thumb flexors	Forearm pronators
OLEX Cycle 1	V7	138 / 233 (59.2%) p < 0.0001	119 / 233 (51.1%) p < 0.0001	144 / 233 (61.8%) p < 0.0001	96 / 233 (41.2%) p < 0.0001	93 / 233 (39.9%) p < 0.0001
	V8	84 / 230 (36.5%)	62 / 230 (27.0%)	72 / 230 (31.3%)	55 / 230 (23.9%)	55 / 230 (23.9%)
OLEX Cycle 2	V10	120 / 214 (56.1%) p < 0.0001	105 / 214 (49.1%) p < 0.0001	128 / 214 (59.8%) p < 0.0001	76 / 214 (35.5%) p < 0.0001	80 / 214 (37.4%) p < 0.0001
	V11	45 / 208 (21.6%)	38 / 208 (18.3%)	44 / 208 (21.2%)	54 / 208 (26.0%)	39 / 208 (18.8%)
OLEX Cycle 3	V13	103 / 197 (52.3%) p < 0.0001	103 / 197 (52.3%) p < 0.0001	127 / 197 (64.5%) p < 0.0001	72 / 197 (36.5%) p < 0.0001	78 / 197 (39.6%) p < 0.0001
	V14	72 / 194 (37.1%)	66 / 194 (34.0%)	83 / 194 (42,8%)	50 / 194 (25.8%)	44 / 194 (22.7%)

n/N and percentages are given. *p* values for comparison with respective previous injection visit were calculated by Wilcoxon's signed-rank test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 54］

2.7.6.5.4.4.2　　DAS スコアの変化量

FAS での各評価時点での主要な DAS 評価項目及び各項目における DAS スコアを表 2.7.6.5-33 に、DAS スコアの変化量を表 2.7.6.5-34 に示す。Visit 2（MP 及び治験のベースライン）と比較して、各サイクルの 4 週時（Visit 7、Visit 10、及び Visit 13）で DAS スコアの低下は最も大きかった。各サイクルのベースラインと比較したとき、サイクル 1、サイクル 2、及びサイクル 3 では、DAS スコアの低下はいずれの項目も各サイクルの 4 週時で最も大きかった。治験終了時である Visit 14 では、OLEX 期の開始時である Visit 6 と比較してより良好な結果がみられた。この結果は、全体的に緩徐な改善を示しており、NT 201 反復投与による蓄積効果、リハビリテーションの効果、自然治癒、又はこれらの組み合わせに起因した可能性が考えられた。

表 2.7.6.5-33　各評価時点での DAS スコア（FAS）（OLEX 期）

		N	Principal domain	Hygiene	Dressing	Limb position	Pain
OLEX Cycle 1	V6	234	2.1 ± 0.6	1.9 ± 0.7	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.7	0.9 ± 1.0
	V7	232	1.8 ± 0.7	1.7 ± 0.8	1.8 ± 0.7	1.8 ± 0.8	0.8 ± 0.9
	V8	226	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.8 ± 0.9
OLEX Cycle 2	V9	224	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.8 ± 0.9
	V10	214	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.7	0.7 ± 0.8
	V11	207	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6	0.8 ± 0.7
OLEX Cycle 3	V12	205	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6	0.8 ± 0.9
	V13	197	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.7	0.7 ± 0.8
	V14	194	1.8 ± 0.7	1.6 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.7	0.7 ± 0.8

Means ± SD are given.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 55］

表 2.7.6.5-34　DAS スコアの変化量（FAS）（OLEX 期）

	Principal domain	p (principal domain)	Hygiene	Dressing	Limb position	Pain
Changes from main period baseline to each OLEX visit						
V6 – V2	–0.4 ± 0.7	–	–0.2 ± 0.7	–0.2 ± 0.6	–0.3 ± 0.6	–0.2 ± 0.9
V7 – V2	–0.7 ± 0.8	–	–0.4 ± 0.9	–0.4 ± 0.7	–0.6 ± 0.8	–0.4 ± 0.9
V8 – V2	–0.5 ± 0.7	–	–0.3 ± 0.8	–0.3 ± 0.7	–0.4 ± 0.8	–0.4 ± 0.9
V9 – V2	–0.5 ± 0.7	–	–0.3 ± 0.6	–0.3 ± 0.7	–0.4 ± 0.7	–0.4 ± 0.9
V10 – V2	–0.7 ± 0.8	–	–0.5 ± 0.8	–0.5 ± 0.8	–0.6 ± 0.8	–0.4 ± 1.0
V11 – V2	–0.6 ± 0.7	–	–0.4 ± 0.8	–0.4 ± 0.7	–0.5 ± 0.7	–0.4 ± 1.0
V12 – V2	–0.6 ± 0.7	–	–0.4 ± 0.8	–0.4 ± 0.7	–0.5 ± 0.7	–0.4 ± 1.0
V13 – V2	–0.8 ± 0.8	< 0.0001	–0.6 ± 0.8	–0.5 ± 0.7	–0.7 ± 0.8	–0.5 ± 1.0
Changes from main period baseline to end of study						
V14 – V2	–0.7 ± 0.8	< 0.0001	–0.5 ± 0.9	–0.5 ± 0.8	–0.6 ± 0.8	–0.4 ± 1.0
Changes from OLEX Cycle 1 baseline to Cycle 1 visits						
V7 – V6	–0.3 ± 0.7	< 0.0001	–0.3 ± 0.6	–0.2 ± 0.6	–0.3 ± 0.7	–0.2 ± 0.8
V8 – V6	–0.2 ± 0.6	–	–0.2 ± 0.6	–0.1 ± 0.5	–0.1 ± 0.6	–0.2 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 2 baseline to Cycle 2 visits						
V10 – V9	–0.2 ± 0.6	< 0.0001	–0.2 ± 0.6	–0.2 ± 0.6	–0.2 ± 0.6	–0.1 ± 0.7
V11 – V9	–0.1 ± 0.6	–	0.0 ± 0.6	–0.1 ± 0.5	–0.1 ± 0.6	0.0 ± 0.7
Changes from OLEX Cycle 3 baseline to Cycle 3 visits						
V13 – V12	–0.2 ± 0.6	< 0.000	–0.2 ± 0.5	–0.1 ± 0.6	–0.2 ± 0.5	–0.1 ± 0.7
V14 – V12	–0.2 ± 0.6	–	–0.1 ± 0.5	–0.1 ± 0.6	–0.1 ± 0.6	0.0 ± 0.7
Changes from OLEX baseline to end of study						
V14 – V6	–0.4 ± 0.7	< 0.0001	–0.3 ± 0.7	–0.3 ± 0.7	–0.3 ± 0.8	–0.2 ± 0.9

N, at least as in previous table (sometimes slightly greater, see source table). Means ± SD are given. p values were obtained from one-sample t tests.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 56］

2.7.6.5.4.4.3　介護負担感スケール（改訂版）の変化

FAS での介護負担感スケールで改善がみられた被験者の割合を表 2.7.6.5-35 に示す。「Applying splint（副木を当てる）」を除くすべての項目で、Visit 2（MP 及び治験のベースライン）から治験終了時の Visit 14 までに有意な改善がみられた。また、OLEX 期では、いずれの項目でもサイクル 1 で改善がみられた被験者の割合が最も高かった。

表 2.7.6.5-35　介護負担感スケールで改善がみられた被験者の割合（FAS）（OLEX 期）

Carer activity [a)]	V2 to V14	V6 to V7	V9 to V10	V12 to V13
Cleaning palm	58 / 108 (53.7%) <0.0001	46 / 142 (32.4%) 0.0012	30 / 118 (25.4%) 0.2138	32 / 114 (28.1%) 0.0006
Cutting fingernails	65 / 125 (52.0%) <0.0001	48 / 158 (30.4%) 0.0005	37 / 132 (28.0%) 0.0265	33 / 126 (26.2%) 0.0030
Cleaning armpit	50 / 112 (44.6%) 0.0023	44 / 142 (31.0%) 0.0020	38 / 125 (30.4%) 0.0106	24 / 113 (21.2%) 0.4576
Putting arm through sleeve	59 / 116 (50.9%) <0.0001	50 / 151 (33.1%) <0.0001	33 / 124 (26.6%) 0.0128	25 / 118 (21.2%) 0.0170
Applying splint	8 / 14 (57%) 0.1484	10 / 21 (48%) 0.0225	6 / 18 (33%) 0.7930	5 / 14 (36%) 0.1563

p values, obtained by the Wilcoxon signed-rank test, are shown for comparison between the respective visits.
a）I.e., on the affected side (hand or arm).
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 57］

2.7.6.5.4.4.4　医師、被験者、及び介護者の評価による GICS

本項での「変化」は、OLEX 期での直近の NT 201 投与からの変化とした。

FAS での各 OLEX サイクルでの医師、被験者、及び介護者の評価による GICS スコアの変化を表 2.7.6.5-36 に示す。医師、被験者、及び介護者の評価による GICS スコアの結果、各サイクルの 4 週時（Visit 7、Visit 10、及び Visit 13）では、いずれも悪化した被験者の割合と比較して改善した被験者の割合が高かった。

医師、被験者、及び介護者の評価による各サイクルの 4 週時の GICS スコアを表 2.7.6.5-37 に示す。GICS スコアの平均値はいずれの評価者でも改善がみられ、OLEX 期を通して改善が持続した。

表 2.7.6.5-36　各 OLEX サイクルでの医師、被験者、及び介護者の評価による GICS スコアの変化（FAS）（OLEX 期）

	Visit		
	7	10	13
Investigator			
-3 (= Very much worse)	0	0	0
-2 (= Much worse)	1/231 (0.4)	0	0
-1 (= Minimally worse)	1/231 (0.4)	1/213 (0.5)	1/197 (0.5)
0 (= No change)	15/231 (6.5)	15/213 (7.0)	11/197 (5.6)
+1 (= Minimally improved)	73/231 (31.6)	73/213 (34.3)	72/197 (36.5)
+2 (= Much improved)	124/231 (53.7)	108/213 (50.7)	98/197 (49.7)
+3 (= Very much improved)	17/231 (7.4)	16/213 (7.5)	15/197 (7.6)
Patient			
-3 (= Very much worse)	1/231 (0.4)	0	0
-2 (= Much worse)	1/231 (0.4)	0	0
-1 (= Minimally worse)	3/231 (1.3)	5/213 (2.3)	2/197 (1.0)
0 (= No change)	22/231 (9.5)	27/213 (12.7)	21/197 (10.7)
+1 (= Minimally improved)	121/231 (52.4)	102/213 (47.9)	95/197 (48.2)
+2 (= Much improved)	78/231 (33.8)	71/213 (33.3)	72/197 (36.5)
+3 (= Very much improved)	5/231 (2.2)	8/213 (3.8)	7/197 (3.6)
Carer			
-3 (= Very much worse)	1/165 (0.6)	0	0
-2 (= Much worse)	0	0	1/137 (0.7)
-1 (= Minimally worse)	3/165 (1.8)	2/145 (1.4)	0
0 (= No change)	11/165 (6.7)	13/145 (9.0)	9/137 (6.6)
+1 (= Minimally improved)	87/165 (52.7)	74/145 (51.0)	72/137 (52.6)
+2 (= Much improved)	61/165 (37.0)	51/145 (35.2)	47/137 (34.3)
+3 (= Very much improved)	2/165 (1.2)	5/145 (3.4)	8/137 (5.8)

出典［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.2.1-O、Table 14.2.3.1-O、Table 14.2.4.1-O］

表 2.7.6.5-37　医師、被験者、及び介護者の評価による各サイクルの 4 週時の GICS（FAS）（OLEX 期）

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

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.2.2.2-O、Table 14.2.3.2-O、Table 14.2.4.2-O］

2.7.6.5.4.4.5　　EQ-5D™

EQ-5D™ の各項目で改善を示した被験者の割合を表 2.7.6.5-38 に示す。「移動の程度（mobility）」を除き、Visit 2（治験のベースライン）と Visit 14（治験終了時）の間に統計学的有意差がみられた。

表 2.7.6.5-38　EQ-5D™ の各項目で改善を示した被験者の割合（FAS）（OLEX 期）

Activity	V2 to V14	V6 to V7	V9 to V10	V12 to V13
Mobility	11 / 198 (5.6%) $p = 0.8238$	12 / 232 (5.2%) $p = 0.0768$	7 / 214 (3.3%) $p = 1.000$	4 / 197 (2.0%) $p = 0.5488$
Self-care	39 / 198 (19.7%) $p < 0.0001$	21 / 232 (9.1%) $p = 0.0618$	19 / 214 (8.9%) $p = 0.2140$	12 / 197 (6.1%) $p = 0.2379$
Usual activities	60 / 198 (30.3%) $p < 0.0001$	20 / 232 (8.6%) $p = 0.7805$	22 / 214 (10.3%) $p = 0.0540$	12 / 197 (6.1%) $p = 0.8401$
Pain / Discomfort	66 / 198 (33.3%) $p < 0.0001$	37 / 232 (15.9%) $p = 0.0004$	32 / 214 (15.0%) $p = 0.0094$	19 / 197 (9.6%) $p = 0.0951$
Anxiety / Depression	52 / 198 (26.3%) $p = 0.0002$	29 / 232 (12.5%) $p = 0.0269$	21 / 214 (9.8%) $p = 0.1614$	23 / 197 (11.7%) $p = 0.0778$

p values, obtained by the Wilcoxon signed-rank test, are shown for comparison between the respective visits.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 58］

各評価時点における EQ-5D™（VAS）の変化量を表 2.7.6.5-39 に示す。VAS による評価の結果、Visit 6 から Visit 7 までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 2.9 ± 13.0、Visit 9 から Visit 10 は 2.6 ± 12.6、Visit 12 から Visit 13 は 1.8 ± 12.5、また Visit 2（MP 及び治験のベースライン）から Visit 14（治験終了時）では 10.0 ± 20.5 であった。したがって、反復投与により治験期間を通じて継続的に改善していると考えられた。

表 2.7.6.5-39　各評価時点における EQ-5D™（VAS）の変化量（FAS）（OLEX 期）

Visits	Change (mean ± SD)	p
Visit 6 to Visit 7	2.9 ± 13.0	<0.001
Visit 9 to Visit 10	2.6 ± 12.6	0.003
Visit 12 to Visit 13	1.8 ± 12.5	0.044
Individual last injection to Visit 14	1.7 ± 13.6	0.089
Visit 6 to Visit 14	5.9 ± 17.6	<0.001
Visit 2 to Visit 14	10.0 ± 20.5	<0.001

Positive change corresponds to improvement. *p* by one-sample t test.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 59］

2.7.6.5.5　　安全性

2.7.6.5.5.1　　治験薬の曝露状況

（1）MP

7.5 mL を投与された 1 名を除く全例が、A 型ボツリヌス毒素 400 U に相当する NT 201 8 mL を投与された。7.5 mL を投与された 1 名は安全性解析対象集団に含まれた。治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-40 に示す。各投与部位に投与された NT 201 及びプラセボの投与量は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.5-40　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（MP）

Muscle group	Muscle	Volume injected [ml]						Units injected		
		NT 201 group N = 210			Placebo group N = 107			NT 201 group N = 210		
All	All	210	8.0	± 0.0	107	8.0	± 0.0	399.9	±	1.7
Elbow flexors	All	196	3.0	± 1.0	102	3.1	± 1.1	150.6	±	50.0
	Biceps	177	1.8	± 0.4	86	1.9	± 0.4	90.4	±	20.9
	Brachialis	145	1.0	± 0.5	70	1.0	± 0.5	52.2	±	25.8
	Brachioradialis	138	0.9	± 0.3	82	0.9	± 0.4	43.2	±	16.2
Wrist flexors	All	201	2.2	± 0.8	98	2.1	± 0.8	111.5	±	42.5
	Flexor carpi radialis	199	1.2	± 0.4	97	1.2	± 0.5	57.8	±	21.7
	Flexor carpi ulnaris	196	1.1	± 0.4	93	1.1	± 0.4	55.6	±	21.9
Finger flexors	All	201	2.1	± 0.7	98	2.2	± 0.8	104.0	±	35.0
	Flexor digitorum profundus	189	1.1	± 0.4	95	1.1	± 0.4	54.2	±	19.4
	Flexor digitorum superficialis	198	1.1	± 0.4	95	1.2	± 0.4	53.9	±	18.9
Forearm pronators	All	144	1.0	± 0.5	69	1.2	± 0.5	51.6	±	23.5
	Pronator quadratus	74	0.5	± 0.3	40	0.6	± 0.3	26.0	±	12.6
	Pronator teres	132	0.8	± 0.3	66	0.9	± 0.3	41.7	±	13.9
Thumb flexors /adductors	All	102	0.7	± 0.5	54	0.7	± 0.5	36.5	±	24.6
	Adductor pollicis	56	0.3	± 0.2	28	0.3	± 0.2	13.7	±	8.2
	Flexor pollicis brevis / opponens pollicis	60	0.3	± 0.2	25	0.3.	± 0.2	13.8	±	8.6
	Flexor pollicis longus	83	0.5	± 0.3	45	0.5	± 0.3	25.7	±	15.8

n and mean ± SD are shown.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 61］

（2）OLEX 期

一つのサイクルで 7.5 mL を投与された 1 名及び一つのサイクルで 8.5 mL を投与された 1 名の計 2 名を除く全例が、A 型ボツリヌス毒素 400 U に相当する NT 201 8 mL を投与された。8.5 mL を投与された被験者での投与量は 400 U であった。これら 2 名は安全性解析対象集団に含まれた。治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-41 に示す。各投与部位に投与された NT 201 の投与量は 3 つのサイクルで同程度であった。

表 2.7.6.5-41　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

Muscle group	Muscle	Total N = 296	1st. injection N = 296	2nd. injection N = 276	3rd. injection N = 257
All	All	1120.2 ± 217.5	400.0 ± 0.0	399.9 ± 1.5	400.0 ± 0.0
Elbow flexors	All	403.1 ± 154.0	147.4 ± 51.0	150.6 ± 55.8	152.3 ± 49.3
	Biceps	250.0 ± 89.3	93.6 ± 20.9	98.6 ± 28.4	100.4 ± 26.7
	Brachialis	118.1 ± 66.1	47.4 ± 23.4	48.9 ± 24.8	50.9 ± 25.7
	Brachioradialis	104.8 ± 53.7	44.8 ± 18.6	44.3 ± 20.4	42.8 ± 16.5
Wrist flexors	All	279.8 ± 130.1	108.9 ± 44.3	105.8 ± 40.7	106.2 ± 41.2
	Flexor carpi radialis	145.7 ± 68.0	57.0 ± 23.4	55.4 ± 21.7	55.2 ± 21.2
	Flexor carpi ulnaris	137.6 ± 65.3	53.9 ± 22.8	53.0 ± 20.7	53.8 ± 20.7
Finger flexors	All	322.7 ± 125.4	119.9 ± 42.8	119.4 ± 40.7	119.3 ± 41.7
	Flexor digitorum profundus	161.0 ± 68.8	62.9 ± 23.0	61.1 ± 21.4	61.4 ± 21.5
	Flexor digitorum superficialis	164.5 ± 66.0	60.7 ± 22.2	62.4 ± 21.8	62.3 ± 22.6
Forearm pronators	All	124.8 ± 74.6	52.9 ± 26.4	54.4 ± 26.8	56.0 ± 27.3
	Pronator quadratus	59.5 ± 35.9	27.4 ± 14.3	27.9 ± 14.1	29.3 ± 14.9
	Pronator teres	94.2 ± 51.7	42.6 ± 16.4	42.2 ± 16.5	44.0 ± 15.6
Thumb flexors /adductors	All	85.8 ± 59.7	36.8 ± 24.5	37.8 ± 22.6	40.4 ± 25.3
	Adductor pollicis	28.5 ± 20.3	14.3 ± 8.7	15.1 ± 8.5	15.4 ± 9.9
	Flexor pollicis brevis / o.p.	29.2 ± 21.4	14.0 ± 8.7	15.5 ± 8.8	16.5 ± 9.3
	Flexor pollicis longus	61.9 ± 42.8	27.0 ± 15.4	29.7 ± 15.1	30.8 ± 16.0

Mean nos. of units (± SD) are shown. o.p., opponens pollicis.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 62］

（3）全治験期間

全治験期間を通して、168 名が NT 201 を 4 回投与され、269 名が 3 回以上、293 名が 2 回以上 NT 201 を投与された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.1.6-O］。

2.7.6.5.5.2　有害事象の要約

有害事象は治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象と定義した。治験薬の初回投与前に発現した事象、及び治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した事象は有害事象として集計しなかった。

有害事象名は MedDRA Version 16.1 で読み替えた。本項では原文の英語事象名（PT）を MedDRA Version 16.1 で日本語に変換して記載した。

（1）MP

MP での有害事象の要約を表 2.7.6.5-42 に示す。有害事象、副作用、及び特に注目すべき有害事象の発現割合は、一貫して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もプラセボ群と比較して NT 201 群で高かったが、いずれの投与群でも発現例数は少なく、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。NT 201 群では治験中止に至った有害事象はみられなかった。また、いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.5-42　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（MP）

	NT 201 (N = 210)		Placebo (N = 107)	
	n	(%)	n	(%)
Number (%) of subjects with:				
Any adverse event	47	22.4	18	16.8
Any adverse event related to treatment (ADR)	8	3.8	2	1.9
Any adverse event of special interest (AESI)	7	3.3	3	2.8
Any adverse event of special interest related to treatment	4	1.9	2	1.9
Any serious adverse event	7	3.3	2	1.9
Any serious adverse event related to treatment	–	–	–	–
Any adverse event leading to discontinuation (ADO)	–	–	1	0.9
Any fatal adverse event	–	–	–	–

Related: related to treatment, as assessed by the investigator.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 63］

（2）OLEX 期

OLEX 期での有害事象の要約を表 2.7.6.5-43 に示す。OLEX 期ではサイクル 2 に 3 名、サイクル 3 に 1 名の計 4 名が死亡した。治験担当医師はこれらの死亡と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。重篤な有害事象は 22 名［サイクル 1 で 8 名、サイクル 2 で 7 名、サイクル 3 で 8 名（1 名ではサイクル 1 とサイクル 3 に重篤な有害事象が発現）］に（表 2.7.6.5-52）、特に注目すべき有害事象は 8 名［サイクル 1 で 6 名、サイクル 2 で 1 名、サイクル 3 で 2 名（1 名ではサイクル 1 とサイクル 2 に特に注目すべき有害事象が発現）］に発現した。治験中止に至った有害事象は 11 名（サイクル 1 で 3 名、サイクル 2 で 7 名、サイクル 3 で 1 名）に発現した［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.1-O、Table 14.3.3.15-O］。有害事象について、MP に NT 201 を投与された被験者とプラセボを投与された被験者の間に意味のある違いはみられなかった。また、有害事象と投与サイクル数の間に関連性はみられなかった。

表 2.7.6.5-43　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

	All subjects (N = 296)	
	n	(%)
Number (%) of subjects with:		
Any adverse event	93	31.4
Any adverse event related to treatment (ADR)	9	3.0
Any adverse event of special interest (AESI)	8	2.7
Any adverse event of special interest related to treatment	4	1.4
Any serious adverse event	22	7.4
Any serious adverse event related to treatment	–	–
Any adverse event leading to discontinuation (ADO)	11	3.7
Any adverse event related to treatment & leading to discontinuation	–	–
Any fatal adverse event	4	1.4
Any fatal adverse event related to treatment	–	–

Related: related to treatment, as assessed by the investigator.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 64］

2.7.6.5.5.2.1　　有害事象

（1）MP

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった有害事象（SOC 又は PT）を表 2.7.6.5-44 に示す。いずれの有害事象（PT）の発現割合も投与群間の差は小さく、最も差が大きかった有害事象はてんかん［NT 201 群：2.4%（5/210 名）、プラセボ群：0%］であった。SOC に関しては投与群間で明らかな差がみられるものはなかった。性別の有害事象の発現割合について、男性［NT 201 群：20.0%（24/120 名）、プラセボ群：13.1%（8/61 名）］と女性［NT 201 群：25.6%（23/90 名）、プラセボ群：21.7%（10/46 名）］で大きな違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.3-M］。また、年齢別の有害事象の発現割合について、NT 201 群では 18～50 歳で 16.9%（10/59 名）、51～65 歳で 22.0%（24/109 名）、66 歳以上で 31.0%（13/42 名）と加齢に伴う増加がみられた。一方、プラセボ群では、18～50 歳で 18.5%（5/27 名）、51～65 歳で 16.4%（9/55 名）、66 歳以上で 16.0%（4/25 名）と加齢に伴う発現割合の増加はみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.4-M］。

重症度別の有害事象の発現割合は、高度が NT 201 群で 1.0%（2/210 名）、プラセボ群で 0.9%（1/107 名）、中等度が NT 201 群で 9.0%（19/210 名）、プラセボ群で 7.5%（8/107 名）、軽度が NT 201 群で 15.7%（33/210 名）、プラセボ群で 13.1%（14/107 名）であった。高度の有害事象は、NT 201 群の各 1 名でみられた四肢痛及び末梢性虚血、プラセボ群の 1 名でみられた錯感覚及び筋骨格硬直であった。NT 201 群でみられた末梢性虚血を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.7-M、Table 14.3.2.9-M］。

有害事象の転帰が未回復だった被験者の割合は、NT 201 群で 1.9%（4/210 名）、プラセボ群で 4.7%（5/107 名）であった。また、NT 201 群では 1.0%（2/210 名）は回復したが後遺

症あり、0.5%（1/210名）は転帰が不明であった［5.3.5.1-2　海外SP3001試験　Table 14.3.2.11-M］。

有害事象の持続期間に投与群間で差はみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 69］。また、有害事象発現までの期間に関しても、投与群間で意味のある違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 70］。

表 2.7.6.5-44　いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	NT 201 (N = 210)			Placebo (N = 107)		
		n	%	m	n	%	m
Any AE		47	22.4	87	18	16.8	48
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17	8.1	21	6	5.6	8
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4	1.9	5	–	–	–
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4	1.9	4	1	0.9	2
Sinusitis	副鼻腔炎	2	1.0	2	–	–	–
Pharyngitis	咽頭炎	1	0.5	1	2	1.9	2
Nervous-system disorders	神経系障害	9	4.3	10	5	4.7	10
Epilepsy	てんかん	5	2.4	6	–	–	–
Headache	頭痛	1	0.5	1	3	2.8	6
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8	3.8	8	3	2.8	3
Dry mouth	口内乾燥	4	1.9	4	1	0.9	1
Investigations	臨床検査	3	1.4	6	2	1.9	5
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9	4.3	9	3	2.8	6
Pain in extremity	四肢痛	3	1.4	3	–	–	–
Back pain	背部痛	2	1.0	2	1	0.9	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4	1.9	4	–	–	–
Vascular disorders	血管障害	4	1.9	5	1	0.9	1
Hypertension	高血圧	2	1.0	3	1	0.9	1
Peripheral ischemia	末梢性虚血	2	1.0	2	–	–	–
Eye disorders	眼障害	3	1.4	3	–	–	–
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3	1.4	4	2	1.9	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1.4	3	3	2.8	3
Cough	咳嗽	1	0.5	1	2	1.9	2
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3	1.4	4	1	0.9	1
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3	1.4	3	2	1.9	5
Fall	転倒	2	1.0	2	–	–	–
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2	1.0	2	1	0.9	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2	1.0	3	1	0.9	1
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	–	–	–	2	1.9	2

Note: Only SOCs and numbers of subjects with events with an incidence ≥1% in either treatment group are shown. m, number of events reported. Any subject with more than one AE within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 65］

（2）OLEX 期

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった有害事象（SOC 又は PT）を表 2.7.6.5-45 に示す。OLEX 期で発現した有害事象の全体的な傾向は MP でみられた有害事象と類似していた。最も大きな違いは SOC の臨床検査に関連する有害事象の発現件数が多かったこ

とであったが、それぞれの有害事象の発現例数は少なかった。また、MP でプラセボ群と比較して NT 201 群で発現割合が高かったてんかんについて、OLEX 期で発現割合が増加することはなく［MP（NT 201 群）：2.4%（5/210 名）、OLEX 期：2.7%（8/296 名）］、それぞれのサイクルでの発現割合［サイクル 1：1.7%（5/296 名）、サイクル 2：1.4%（4/296 名）、サイクル 3：0.4%（1/296 名）］は MP（NT 201 群）での発現割合［2.4%（5/210 名）］より低かった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.2-O］。性別の有害事象の発現割合について、男性で 28.4%（48/169 名）、女性で 35.4%（45/127 名）と違いがみられた［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.4-O］。また、年齢別の有害事象の発現割合について、18～50 歳で 32.9%（25/76 名）、51～65 歳で 29.1%（46/158 名）、66 歳以上で 35.5%（22/62 名）と大きな違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.5-O］。

重症度別の有害事象の発現割合は、高度が 6.8%（20/296 名）、中等度が 11.5%（34/296 名）、軽度が 13.2%（39/296 名）であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.7-O］。高度の有害事象のうち治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された有害事象はなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 73］。

有害事象の転帰が未回復だった被験者の割合は 10.1%（30/296 名）であった。また、1.7%（5/296 名）は回復したが後遺症あり、1.4%（4/296 名）は死亡、1.0%（3/296 名）は不明であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.14-O］。

有害事象発現までの期間を表 2.7.6.5-46 に示す。有害事象発現までの期間（平均値±標準偏差）は 188.1 ± 96.3 日（中央値 251 日）であった。また、OLEX 期の各サイクルでの有害事象発現までの期間の平均値は、72.1～75.5 日（中央値はいずれも 85 日）であり、明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.5-45　1%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All subjects N = 296		
		n	%	m
Any AE	有害事象	93	31.4	251
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28	9.5	45
Pneumonia	肺炎	4	1.4	4
Urinary tract infection	尿路感染	4	1.4	7
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3	1.0	3
Pharyngitis	咽頭炎	3	1.0	3
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3	1.0	4
Nervous-system disorders	神経系障害	25	8.4	31
Epilepsy	てんかん	8	2.7	10
Headache	頭痛	4	1.4	7
Dizziness	浮動性めまい	3	1.0	3
Investigations	臨床検査	24	8.1	63
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	8	2.7	9
INR increased	国際標準比増加	8	2.7	10
γ-GT increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	2.4	9
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4	1.4	4
Blood potassium increased	血中カリウム増加	4	1.4	4
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	4	1.4	4
Blood AP increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.0	4
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	3	1.0	3
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	3	1.0	3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14	4.7	20
Constipation	便秘	5	1.7	6
Diarrhoea	下痢	4	1.4	4
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10	3.4	12
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8	2.7	8
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7	2.4	10
Pain in extremity	四肢痛	3	1.0	5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	2.4	7
Vascular disorders	血管障害	7	2.4	8
Hypertension	高血圧	3	1.0	3
Blood and lymphatic-system disorders	血液およびリンパ系障害	6	2.0	7
Anemia	貧血	4	1.4	4
Eye disorders	眼障害	6	2.0	7
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6	2.0	6
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5	1.7	5
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4	1.4	4
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4	1.4	4
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3	1.0	3
Liver disorder	肝障害	3	1.0	3
Reproductive and breast disorders	生殖系および乳房障害	3	1.0	3

Note: Only SOCs and numbers of subjects with events with an incidence ≥1% are shown. m, number of events reported. Any subject with more than one AE within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 71］

表 2.7.6.5-46　有害事象発現までの時間（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

	Total	1st. injection	2nd. injection	3rd. injection
n	296	296	276	257
Mean ± SD	188.1 ± 96.3	72.1 ± 28.7	75.5 ± 25.9	75.0 ± 25.6
Median	251.0	85.0	85.0	85.0

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.23-O］

2.7.6.5.5.2.2　副作用

（1）MP

すべての副作用を表 2.7.6.5-47 に示す。プラセボ群と比較して NT 201 群で副作用の発現割合が高かったが、特定の SOC 又は副作用の種類との明らかな関連性はなかった。

高度の副作用は、NT 201 群の 1 名でみられた四肢痛、プラセボ群の 1 名でみられた錯感覚及び筋骨格硬直であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 67］。

表 2.7.6.5-47　すべての副作用（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	NT 201 N = 210		Placebo N = 107	
		n	%	n	%
Any treatment related AE	副作用	8	3.8	2	1.9
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3	1.4	1	0.9
Dry mouth	口内乾燥	3	1.4	1	0.9
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	1.0	1	0.9
Pain in extremity	四肢痛	1	0.5	–	–
Muscle spasms	筋痙縮	1	0.5	–	–
Muscular weakness	筋力低下	–	–	1	0.9
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	–	–	1	0.9
Nervous-system disorders	神経系障害	–	–	2	1.9
Dysgeusia	味覚異常	–	–	1	0.9
Hyperglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	–	–	1	0.9
Paraesthesia	錯感覚	–	–	1	0.9
Eye disorders	眼障害	1	0.5	–	–
Diplopia	複視	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	1	0.5	–	–
Injection-site haematoma	注射部位血腫	1	0.5	–	–
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1	0.5	–	–
Pharyngitis	咽頭炎	1	0.5	–	–
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1	0.5	–	–
Urinary retention	尿閉	1	0.5	–	–

Any subject with more than one AE within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 68］

（2）OLEX 期

すべての副作用を表 2.7.6.5-48 に示す。副作用は 9/296 名（3.0%）に発現し、2 名以上に発現した副作用は四肢痛及び便秘（いずれも 2 名）であった。

重症度が高度の副作用はなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 73］。

表 2.7.6.5-48　すべての副作用（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All subjects N = 296 n	 %
Any treatment related AE	副作用	9	3.0
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3	1.0
Pain in extremity	四肢痛	2	0.7
Muscular weakness	筋力低下	1	0.3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2	0.7
Constipation	便秘	2	0.7
Eye disorders	眼障害	1	0.3
Uveitis	ブドウ膜炎	1	0.3
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.3
Injection-site bruising	注射部位内出血	1	0.3
Investigations	臨床検査	1	0.3
γ-GT increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.3
Nervous-system disorders	神経系障害	1	0.3
Presyncope	失神寸前の状態	1	0.3
Reproductive-system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1	0.3
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	1	0.3
Skin and subcutaneous-tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1	0.3
Dermatitis, allergic	アレルギー性皮膚炎	1	0.3

Any subject with more than one AE within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 74］

2.7.6.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.5.5.3.1　死亡

（1）MP

死亡例はいなかった。

（2）OLEX 期

OLEX 期では 4 名（MP：NT 201 群 2 名、プラセボ群 2 名）が死亡した。

死亡に至った有害事象は、MP で NT 201 群であった 1 名では心臓死、残りの 1 名では蜂巣炎、敗血症性ショック、及び急性腎不全、MP でプラセボ群であった 1 名では急性心筋梗塞、残りの 1 名では仮性球麻痺であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（表 2.7.6.5-52）。

2.7.6.5.5.3.2　その他の重篤な有害事象

（1）MP

すべての重篤な有害事象を表 2.7.6.5-49 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5-50 に示す。重篤な有害事象は NT 201 群で 7 名に 8 件、プラセボ群で 2 名に 2 件発現した。重篤な有害事象はプラセボ群と比較して NT 201 群で多く発現した。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。

表 2.7.6.5-49　すべての重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	NT 201 N = 210		Placebo N = 107	
		n	%	n	%
Any serious AE	重篤な有害事象	7	3.3	2	1.9
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3	1.4	–	–
Pneumonia	肺炎	1	0.5	–	–
Urinary tract infection	尿路感染	1	0.5	–	–
Urosepsis	尿路性敗血症	1	0.5	–	–
Vascular disorders	血管障害	2	1.0	–	–
Peripheral ischemia	末梢性虚血	2	1.0	–	–
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1	0.5	–	–
Pancreatic enlargement	膵腫大	1	0.5	–	–
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1	0.5	–	–
Biliary colic	胆道仙痛	1	0.5	–	–
Nervous-system disorders	神経系障害	1	0.5	–	–
Epilepsy	てんかん	1	0.5	–	–
Neoplasms benign, malignant and unspecified	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	0.9
Renal cancer	腎癌	–	–	1	0.9
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	–	–	1	0.9
Calculus bladder	膀胱結石	–	–	1	0.9

A subject with more than one serious event within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 75］

表 2.7.6.5-50 重篤な有害事象の一覧（MP）

Treatment	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
NT 201	[redacted]	5[redacted] Female 88 White	Vascular disorders Peripheral ischaemia Ischemia of left lower limb	血管障害 末梢性虚血	[redacted] 146	[redacted] Mild Not related Resolved with sequelae	Dose not changed – (none)	26
NT 201	[redacted]	7[redacted] Male 60 White	Infections and infestations Pneumonia Pneumonia	感染症および寄生虫症 肺炎	[redacted] 9	[redacted] Mild Not related Resolved	Not applicable None –	30
			Nervous-system disorders Epilepsy Hospitalization due to epilepsy seizure	神経系障害 てんかん	[redacted] 1	[redacted] Moderate Not related Resolved	Not applicable – (none)	30
NT 201	[redacted]	5[redacted] Male 79 White	Vascular disorders Peripheral ischaemia Acute ischemia of left lower limb	血管障害 末梢性虚血	[redacted] 10	[redacted] Severe Not related Resolved with sequelae	Not applicable – (none)	35
NT 201	[redacted]	7[redacted] Male 90 White	Gastrointestinal disorders Pancreatic enlargement Pancreatic expansion	胃腸障害 膵腫大	[redacted] 3	[redacted] Moderate Not related Resolved	Not applicable – (none)	56
NT 201	[redacted]	7[redacted] Male 83 White	Infections and infestations Urinary tract infection Urinary tract infection	感染症および寄生虫症 尿路感染	[redacted] 10	[redacted] Moderate Not related Resolved	Not applicable – (none)	40
NT 201	[redacted]	7[redacted] Female 65 White	Infections and infestations Urosepsis Urosepsis	感染症および寄生虫症 尿路性敗血症	[redacted] 38	[redacted] Mild Not related Resolved	Dose not changed – (none)	80
NT 201	[redacted]	5[redacted] Male 93 White	Hepatobiliary disorders Biliary colic Gallstone colic	肝胆道系障害 胆道仙痛	[redacted] 2	[redacted] Moderate Not related Resolved	Not applicable – (none)	49

表 2.7.6.5-50 重篤な有害事象の一覧（MP）（続き）

Treatment	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
Placebo	[redacted]	5[redacted] Male 84 White	Neoplasms benign, malignant and unspecified Renal cancer Renal tumor	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） 腎癌	[redacted] 15	[redacted] Moderate Not related Resolved	Not applicable – (none)	57
Placebo	[redacted]	7[redacted] Male 69 White	Renal and urinary disorders Calculus bladder Cystolithiasis	腎および尿路障害 膀胱結石	[redacted] 270	[redacted] Moderate Not related Resolved	Not applicable – (none)	11

a) Causal relationship as assessed by the investigator.

出典：［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験 Table 76］

（2）OLEX 期

すべての重篤な有害事象を表 2.7.6.5-51 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5-52 に示す。重篤な有害事象は 22 名に 37 件発現した。MP と OLEX 期の期間を考慮すると、重篤な有害事象の発現件数は MP と OLEX 期で同程度と考えられた。OLEX 期に発現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 2.7.6.5-51　すべての重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All subjects N = 296	
		n	%
Any serious AE	重篤な有害事象	22	7.4
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5	1.7
Pneumonia	肺炎	2	0.7
Cellulitis	蜂巣炎	1	0.3
Endocarditis	心内膜炎	1	0.3
Erysipelas	丹毒	1	0.3
Sepsis	敗血症	1	0.3
Septic shock	敗血症性ショック	1	0.3
Urinary tract infection	尿路感染	1	0.3
Nervous-system disorders	神経系障害	5	1.7
Epilepsy	てんかん	2	0.7
Cerebral hemorrhage	脳出血	1	0.3
Headache	頭痛	1	0.3
Ischemic stroke	虚血性脳卒中	1	0.3
Pseudobulbar palsy	仮性球麻痺	1	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1.4
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1	0.3
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1	0.3
Dyspnea	呼吸困難	1	0.3
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1	0.3
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2	0.7
Abdominal pain	腹痛	1	0.3
Diarrhea	下痢	1	0.3
Pancreatitis acute	急性膵炎	1	0.3
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2	0.7
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1	0.3
Femur fracture	大腿骨骨折	1	0.3
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2	0.7
Dysuria	排尿困難	1	0.3
Renal failure, acute	急性腎不全	1	0.3
Vascular disorders	血管障害	2	0.7
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1	0.3
Hypertension	高血圧	1	0.3
Blood and lymphatic-system disorders	血液およびリンパ系障害	1	0.3
Anaemia	貧血	1	0.3
Cardiac disorders	心臓障害	1	0.3
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1	0.3
Eye disorders	眼障害	1	0.3
Glaucoma	緑内障	1	0.3
General disorders and administration-site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.3
Cardiac death	心臓死	1	0.3
Neoplasms benign, malignant and unspecified	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	0.3
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	1	0.3
Psychiatric disorders	精神障害	1	0.3
Anxiety	不安	1	0.3
Depression	うつ病	1	0.3

A subject with more than one serious event within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 77］

表 2.7.6.5-52 重篤な有害事象の一覧（OLEX 期）

OLEX injection cycle (Treatment in main period)	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
1st. (NT 201)	[redacted]	4[redacted] female 114 white	Nervous system disorders Headache Headache worsening	神経系障害 頭痛	[redacted] 68	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed According to the official medical records, the patient complained about worsening headache on [redacted]. worsening headache made the patient be hospitalized from [redacted] to [redacted]	21
1st. (NT 201)	[redacted]	2[redacted] male 73 white	Nervous system disorders Epilepsy Post stroke epilepsy	神経系障害 てんかん	[redacted] – 238	[redacted] Moderate Not related Not resolved	No Not applicable hospitalisation [redacted] - [redacted]	20
1st. (NT 201)	[redacted]	3[redacted] male 68 white	Infections and infestations Endocarditis Infections endocarditis	感染症および寄生虫症 心内膜炎	[redacted] 38	[redacted] Moderate Not related Resolved	Yes Drug withdrawn (none)	29
1st. (NT 201)	[redacted]	6[redacted] female 54 white	Injury, poisoning, procedural compl. Femoral neck fracture Closed basis cervical fracture of neck of right femur	傷害、中毒および処置合併症 大腿骨頚部骨折	[redacted] 166	[redacted] Severe Not related Resolved	Yes Drug withdrawn Hospitalisation due to right cervical hip fracture was operated [redacted]; 'total cement endprothesis replasment of right coxafemoral joint	4
1st. (placebo)	[redacted]	6[redacted] male 73 white	Nervous system disorders Epilepsy Epileptic seizure	神経系障害 てんかん	[redacted] 1	[redacted] Moderate Not related Resolved	Yes Not applicable (none)	27
			Nervous system disorders Ischaemic stroke Ischemic stroke	神経系障害 虚血性脳卒中	[redacted] 10	[redacted] Moderate Not related Resolved w sequelae	Yes Not applicable Disequilibrium and coordination abnormalities worsening	27

表 2.7.6.5-52 重篤な有害事象の一覧（OLEX 期）（続き）

OLEX injection cycle (Treatment in main period)	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
1st. (placebo)	[redacted]	6[redacted] male 125 white	Vascular disorders Deep vein thrombosis Deep venous right calf thrombosis	血管障害 深部静脈血栓症	[redacted] 57	[redacted] Mild Not related Resolved	No Not applicable Patient hospitalized [redacted]	25
1st. (placebo)	[redacted]	5[redacted] female 84 white	Blood and lymphatic-system ds. Anaemia Anemia	血液およびリンパ系障害 貧血	[redacted] 7	[redacted] Severe Not related Resolved	No Dose not changed (none)	38
1st. (placebo)	[redacted]	7[redacted] female 51 white	Psychiatric disorders Anxiety Anxiety	精神障害 不安	[redacted] 19	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed (none)	76
			Psychiatric disorders Anxiety Anxiety	精神障害 不安	[redacted] 11	[redacted] Moderate Not related Resolved	No Dose not changed (none)	84
			Psychiatric disorders Depression Depression	精神障害 うつ病	[redacted] 19	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed (none)	76
			Psychiatric disorders Depression Depression	精神障害 うつ病	[redacted] 11	[redacted] Moderate Not related Resolved	No Dose not changed (none)	84
2nd. (NT 201)	[redacted]	7[redacted] male 60 white	General ds., administration-site cond. Cardiac death Death (cardiac arrest)	一般・全身障害および投与部位の状態 心臓死	[redacted] 1	[redacted] Severe Not related Fatal	Yes Not applicable In relation of patient's son, the patient weak refused to eat and drink, had problems with breathing in the last days. finally he worsenend on sunday morning and died.	83

表 2.7.6.5-52 重篤な有害事象の一覧（OLEX 期）（続き）

OLEX injection cycle (Treatment in main period)	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
2nd. (NT 201)	[redacted]	5[redacted] male 102 white	Nervous system disorders Cerebral haemorrhage Intracerebral hemorrhage	神経系障害 脳出血	[redacted] 234	[redacted] Severe Not related Resolved w. sequelae	Yes Not applicable (none)	22
			Infections and infestations Pneumonia Pneumonia	感染症および寄生虫症 肺炎	[redacted] 18	[redacted] Severe Not related Resolved	Yes Dose not changed (none)	22
			Respiratory, thoracic, mediasitinal ds. Acute respiratory failure Acute respiratory failure	呼吸器、胸郭および縦隔障害 急性呼吸不全	[redacted] 18	[redacted] Severe Not related Resolved	Yes Dose not changed (none)	22
2nd. (NT 201)	[redacted]	6[redacted] female 57 white	Vascular disorders Hypertension Hypertension	血管障害 高血圧	[redacted] 5	[redacted] Mild Not related Resolved w. sequelae	Yes Dose not changed (none)	25
2nd. (NT 201)	[redacted]	7[redacted] female 60 white	Injury, poisoning, procedural compl. Femur fracture Right femur fracture	傷害、中毒および処置合併症 大腿骨骨折	[redacted] 17	[redacted] Severe Not related Resolved	No Not applicable (none)	15
2nd. (placebo)	[redacted]	7[redacted] male 64 white	Cardiac disorders Acute myocardial infarction Acute myocardial infarction	心臓障害 急性心筋梗塞	[redacted] 1	[redacted] Severe Not related Fatal	Yes Not applicable (none)	18
2nd. (placebo)	[redacted]	7[redacted] male 67 white	Nervous system disorders Pseudobulbar palsy Pseudobulbar syndrome based on vascular encephalopathy	神経系障害 仮性球麻痺	[redacted] 25	[redacted] Severe Not related Fatal	Yes Drug withdrawn (none)	68
2nd. (placebo)	[redacted]	7[redacted] male 69 white	Renal and urinary-system disorders Dysuria Hospitalization for disuria	腎および尿路障害 排尿困難	[redacted] 22	[redacted] Moderate Not related Resolved	Yes Not applicable (none)	85

表 2.7.6.5-52 重篤な有害事象の一覧（OLEX 期）（続き）

OLEX injection cycle (Treatment in main period)	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
3rd. (NT 201)	[redacted]	4[redacted] female 114 white	Gastrointestinal disorders Abdominal pain Abdominal pain	胃腸障害 腹痛	[redacted] 12	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed (none)	13
			Gastrointestinal disorders Diarrhoea Diarrhea	胃腸障害 下痢	[redacted] 12	[redacted] Mild Not related Resolved	No Not applicable (none)	13
3rd. (NT 201)	[redacted]	6[redacted] male 97 black/afro-am	Infections and infestations Sepsis Sepsis	感染症および寄生虫症 敗血症	[redacted] 22	[redacted] Moderate Not related Resolved	No Dose not changed (none)	78
			Infections and infestations Urinary tract infection Urinary tract infection	感染症および寄生虫症 尿路感染	[redacted] 22	[redacted] Moderate Not related Resolved	No Dose not changed (none)	78
3rd. (NT 201)	[redacted]	5[redacted] female 84 white	Respiratory, thoracic, mediasitinal ds. Dyspnoea Dyspnea (due to anemia)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 呼吸困難	[redacted] 10	[redacted] Moderate Not related Resolved	No Not applicable Dyspnoea already reported as "aesi" ([redacted]) and mentioned in the "sae" (ovarian cystadenoma bilateral; detailed description / comment's section) ([redacted])	61
			Neoplasms benign/malignant/unsp. Ovarian adenoma Ovarian cystadenoma bilateral (left + right)	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） 卵巣腺腫	[redacted] 10	[redacted] Severe Not related Resolved	No Not applicable (none)	66
3rd. (NT 201)	[redacted]	6[redacted] male 68 white	Eye disorders Glaucoma Worsening of glaucoma	眼障害 緑内障	[redacted] 2	[redacted] Moderate Not related Resolved w. sequelae	No Not applicable patient was hospitalized	47

表 2.7.6.5-52 重篤な有害事象の一覧（OLEX 期）（続き）

OLEX injection cycle (Treatment in main period)	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
3rd. (NT 201)	[redacted]	6[redacted] female 75 white	Respiratory, thoracic, mediasitinal ds. Pulmonary embolism Bilateral pulmonary embolism	呼吸器、胸郭および縦隔障害 肺塞栓症	[redacted] 21	[redacted] Severe Not related Resolved	No Not applicable (none)	23
3rd. (NT 201)	[redacted]	5[redacted] male 102 Asian	Infections and infestations Cellulitis Cellulitis left leg	感染症および寄生虫症 蜂巣炎	[redacted] 16	[redacted] Moderate Not related Fatal	Yes Not applicable (none)	26
			Infections and infestations Cellulitis Cellulitis left leg	感染症および寄生虫症 蜂巣炎	[redacted] 1	[redacted] Severe Not related Fatal	Yes Not applicable (none)	41
			Infections and infestations Septic shock Septicemia shock	感染症および寄生虫症 敗血症性ショック	[redacted] 2	[redacted] Severe Not related Fatal	Yes Not applicable Septicemia shock is the consequence of cellulitis left leg reported on [redacted].	40
			Renal and urinary disorders Renal failure, acute Acute renal failure	腎および尿路障害 急性腎不全	[redacted] 2	[redacted] Severe Not related Fatal	Yes Not applicable Actue renal failure is the consequency of cellulitis left leg reported on [redacted].	40
3rd. (placebo)	[redacted]	5[redacted] male 86 white	Gastrointestinal disorders Pancreatitis, acute Acute pancreatitis	胃腸障害 急性膵炎	[redacted] 45	[redacted] Severe Not related Resolved	No Dose not changed (none)	26

表 2.7.6.5-52　重篤な有害事象の一覧（OLEX 期）（続き）

OLEX injection cycle (Treatment in main period)	Screen. No.	Age [years] Gender Weight [kg] Ethnic origin	MedDRA SOC Preferred Term Investigator term	器官別大分類 基本語	Date of onset/worsening Stop date Duration [days]	Serious since Intensity Causal relationship [a)] Outcome	AE leading to discontinuation Action taken with study drug Comment	Time to onset [days]
3rd. (placebo)	[redacted]	6[redacted] male 101 white	Infections and infestations Pneumonia Pneumonia rigth side	感染症および寄生虫症 肺炎	[redacted] 11	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed (none)	29
			Infections and infestations Erysipelas Erysipelas cruria 1. dx.	感染症および寄生虫症 丹毒	[redacted] 11	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed (none)	29
			Respiratory, thoracic, mediasitinal ds. Chronic obstructive pulmonary dis. Chronic pulmonary obstructive disease exacerbation	呼吸器、胸郭および縦隔障害 慢性閉塞性肺疾患	[redacted] 11	[redacted] Mild Not related Resolved	No Dose not changed Hospitalization zed[redacted]	29

Compl., complications; cond., conditions; afro-am, African-American; ds, disorder; dis, disease; unsp, unspecified.

a）Causal relationship as assessed by the investigator.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 78］

2.7.6.5.5.3.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.5.5.3.3.1　治験中止に至った有害事象

（1）MP

治験中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 名（膀胱結石）に発現した。NT 201 群では治験中止に至った有害事象はなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.3.9-M］。

（2）OLEX 期

治験中止に至った有害事象はサイクル 1 で 3 名、サイクル 2 で 7 名、サイクル 3 で 1 名に発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.1-O］。

2.7.6.5.5.3.3.2　特に注目すべき有害事象

治験薬投与後に発現した毒素の拡散を示す可能性があると考えられた有害事象を特に注目すべき有害事象と定義した［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 10］。

（1）MP

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.5-53 に示す。特に注目すべき有害事象の発現例数及び発現割合に投与群間で意味のある違いはなかった。眼障害（複視及び霧視）が NT 201 群でそれぞれ 1 名に発現し、プラセボ群ではみられなかった。また、口内乾燥はプラセボ群と比較して NT 201 群で明らかに多く発現したが、これらの有害事象の発現例数は少なかった。

表 2.7.6.5-53　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（MP）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	NT 201 N = 210		Placebo N = 107	
		n	%	n	%
Any AE event of special interest	特に注目すべき有害事象	7	3.3	3	2.8
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5	2.4	1	0.9
Dry mouth	口内乾燥	4	1.9	1	0.9
Constipation	便秘	1	0.5	–	–
Eye disorders	眼障害	2	1.0	–	–
Diplopia	複視	1	0.5	–	–
Vision blurred	霧視	1	0.5	–	–
Cardiac disorders	心臓障害	1	0.5	–	–
Bradycardia	徐脈	1	0.5	–	–
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	0.5	1	0.9
Muscular weakness	筋力低下	1	0.5	1	0.9
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1	0.5	1	0.9
Urinary retention	尿閉	1	0.5	1	0.9
Nervous-system disorders	神経系障害	–	–	1	0.9
Hypoglossal nerve paresis	舌下神経不全麻痺	–	–	1	0.9

A subject with more than one serious event within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 79］

（2）OLEX 期

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.5-54 に示す。2 名以上に発現した特に注目すべき有害事象は便秘［5/296 名（1.7%）］のみであった。

表 2.7.6.5-54　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All subjects N = 296 n	 %
Any AE of special interest	特に注目すべき有害事象	8	2.7
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5	1.7
Constipation	便秘	5	1.7
Eye disorders	眼障害	1	0.3
Diplopia	複視	1	0.3
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	0.3
Muscular weakness	筋力低下	1	0.3
Reproductive-system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1	0.3
Pelvic-floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	1	0.3
Respiratory-system disorders [a)]	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.3
Dyspnoea [a)]	呼吸困難	1	0.3

a）This case of dyspnea was initially reported as an AESI but later “upgraded” to an SAE.　It is therefore not included in the source table, but it is added here for completeness as it was also an AESI.

A subject with more than one AESI within an SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 80］

2.7.6.5.5.4　　臨床検査値の評価

（1）MP

生化学的パラメータの平均値及び中央値は、クレアチニン、γ-GT、及びグルコースを除き、いずれの投与群でも基準値範囲内であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.4.1-M］。

クレアチニンは、NT 201 群では平均値及び中央値共に基準値上限に近いものの範囲内であったが、プラセボ群で平均値が基準値上限を超えていた。プラセボ群での高値はベースライン値でもみられたため、治験薬投与との関連はない。また、中央値はいずれの測定時点でも基準値範囲内であり、高値をもつ被験者により平均値が引き上げられたと考えられた。クレアチニンは、高齢者では概して高値を示すとされている。

γ-GT は、NT 201 群及びプラセボ群共に平均値が基準値上限を超えていた。プラセボ群でもみられ、ベースライン値でもみられたため、治験薬投与との関連はない。中央値は、いずれも基準値範囲内であった。

グルコースは、NT 201 群及びプラセボ群共に平均値が基準値上限を超えており、中央値も基準値上限に近い値であった。投与後の変化量は小さく、投与群間で同様であり、治験薬投与との関連を示唆するものではない。

凝固パラメータ（INR のみ）については、いずれの投与群も中央値は基準値範囲内であったが、平均値はスクリーニング時及び 12 週時のいずれも基準値上限より高かった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.4.2-M］。

血液学的パラメータは、いずれの投与群でも平均値及び中央値は基準値範囲内であり、

投与群間に違いはみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.4.3-M、Table 14.3.4.4-M］。

生化学的パラメータ、凝固パラメータ、及び血液学的パラメータのいずれも、4 週時又は 12 週時におけるベースラインからの変化量は小さく、NT 201 投与による変化はなかった。

また、臨床検査値に関連する有害事象は、プラセボ群と比較して NT 201 群で多かったが、2 名以上に発現した臨床検査値に関連する有害事象はなく、治験薬との明らかな関連性を示す結果ではなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.2-M、Table 14.3.2.8-M］。

（2）OLEX 期

生化学的パラメータの平均値及び中央値は、MP と同様に、クレアチニン、γ-GT、及びグルコースを除き、いずれの投与群でも基準値範囲内であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験 Table 14.3.4.1-O］。

クレアチニンは、平均値は基準値上限に近かったが、MP と同様に中央値は基準値範囲内であり、高値をもつ被験者により平均値が引き上げられたと考えられた。

γ-GT は、平均値は基準値上限を超えていたが、中央値は基準値範囲内であり、クレアチニン同様に高値を持つ被験者により平均値が引き上げられたと考えられた。

グルコースは、平均値はいずれの測定時点でも基準値の上限を超えていたが、中央値は高値であるものの基準値範囲内であった。MP で NT 201 を投与された被験者に比べてプラセボを投与された被験者の値が低かった。治験のベースラインからの変化量も、MP でプラセボを投与された被験者に比べて NT 201 を投与された被験者で大きかった。

凝固パラメータ（INR のみ）については、中央値は OLEX 期のサイクル 3 での 4 週時の値を除き基準値範囲内であった。平均値は、いずれの測定時点でも基準値上限よりもやや高かった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.4.2-O］。INR の変化量は、MP で NT 201 を投与された被験者とプラセボを投与された被験者で明らかな違いはなかった。

血液学的パラメータは、いずれの投与群でも平均値及び中央値は基準値範囲内であり、MP での投与群による明らかな違いはなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.4.3-O、Table 14.3.4.4-O］。

生化学的パラメータ、凝固パラメータ及び血液学的パラメータのいずれも、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

臨床検査項目に関連する有害事象（18 事象）のうち、半分の 9 事象での発現例数は 2 名以下であった。また、1 名のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を除く、すべての臨床検査項目に関連する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［5.3.5.1-2 海外 SP3001 試験　Table 14.3.2.2-O、Table 14.3.2.9-O］。

2.7.6.5.5.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.5.5.5.1　バイタルサイン、体重、及び BMI

（1）MP

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体重、及び BMI について、いずれの投与群でもベースラインからの変化量の平均値は小さく（中央値は 0）、何らかの傾向を示唆する結果はみられなかった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.5.1-M］。

（2）OLEX 期

MP と同様に、収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、及び呼吸数について、全体及び MP のいずれの投与群でも治験のベースラインからの変化量の平均値は小さく（NT 201 群の Visit 10 を除き中央値は 0）、何らかの傾向を示唆する結果はみられなかった。体重及び BMI について、治験のベースラインからの変化量の平均値は非常に小さいが、一定の変化がみられ、体重は 0.2～0.4 kg、BMI は 0.1 kg/m^2 の増加がみられた。いずれも中央値は 0 であった［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.5.1-O］。対照群がないため、この傾向が治験薬によるものかを評価することは困難であった。

2.7.6.5.5.5.2　抗ボツリヌス毒素抗体

最初のスクリーニングとして行った蛍光免疫測定法（Fluorescence Immunoassay：FIA）の結果が陽性であった検体は、より感度の高い片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA）を行った。HDA の結果が陽性であった場合、ボツリヌス毒素に対する中和抗体「陽性」とした。麻痺時間が[redacted]分以上の場合は HDA 陽性[redacted]分以下の場合は HDA 陰性とした。上限値は[redacted]分とした。

また、本項では過去に 1 度もボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者と、投与時期を問わずボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者（かつ、選択基準である「スクリーニング検査前 12 ヵ月以内にボツリヌス毒素製剤による治療を受けていない患者」を満たす）で区別して解析した。このため、本項での「ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者」の定義は、他の項目で使用している定義とは異なる。ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無は、治験担当医師による報告に基づいた。

（1）MP

ボツリヌス毒素に対する中和抗体が確認された被験者の割合を表 2.7.6.5-55 に示す。プラセボ群と比較して NT 201 群ではボツリヌス毒素に対する中和抗体が確認された被験者の割合が高かったが、MP の期間中にその割合にほとんど変化はなかった。また、治験担当医師がボツリヌス毒素製剤による治療歴がないと報告した 5 例で、スクリーニング時に中和抗体が確認された。そのうち 4 名が一つの治験実施医療機関で報告され、スクリーニング時も含め治験期間を通して抗体価が高かったが、いずれの被験者も治験薬投与によって改善がみられた。これらの被験者とは別の、プラセボ群の 1 名の陽性時の値は MP で[redacted]分以下、治験期間全体で[redacted]分以下と閾値（[redacted]分）をわずかに超えた程度であった。

表 2.7.6.5-55　ボツリヌス毒素に対する中和抗体が確認された被験者の割合（安全性解析対象集団）（MP）

		NT 201 N = 210		Placebo N = 107	
		n	%	n	%
All subjects	Visit 1 (screening)	5	2.4	–	–
	Visit 3 (Week 4)	6	2.9	1	0.9
	Visit 5 (end of cycle)	6	2.9	–	–
Treatment-naïve subjects [a)]	Visit 1 (screening)	5	2.9	–	–
	Visit 3 (Week 4)	6	3.5	1	1.1
	Visit 5 (end of cycle)	5	2.9	–	–
Pre-treated subjects [b)]	Visit 1 (screening)	–	–	–	–
	Visit 3 (Week 4)	–	–	–	–
	Visit 5 (end of cycle)	1	2.7	–	–

a）N = 173 (NT 201) and 89 (placebo).
b）N = 37 (NT 201) and 18 (placebo). Percentages are calculated on the basis of these values. Only HDA-positive subjects are considered (see text). Treatment-naïve: see text.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 84］

（2）OLEX 期

ボツリヌス毒素に対する中和抗体が確認された被験者の割合を表 2.7.6.5-56 に示す。中和抗体が確認された被験者数は OLEX 期を通して変動がみられたが、投与回数に応じた増加傾向はみられなかった。また、連続した Visit での抗体反応の変化を検討したが、傾向を同定するための十分な被験者数ではなく、「HDA 陰性（FIA 陽性）」と「HDA 陽性」の間で推移する被験者が数名みられた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.5.4-O］。このことから、HDA 検査は、本治験の治験薬投与下で抗ボツリヌス抗体を検出するための感度の限界に近いことが示唆された。

表 2.7.6.5-56　ボツリヌス毒素に対する中和抗体が確認された被験者の割合（安全性解析対象集団）（OLEX 期）

		HDA-positive subjects	
		n	%
All subjects	Visit 7 (4 weeks after injection)	4	1.4
N = 296	Visit 8 (end of cycle)	6	2.0
	Visit 10 (4 weeks after injection)	3	1.0
	Visit 11 (end of cycle)	7	2.4
	Visit 13 (4 weeks after injection)	6	2.0
	Visit 14 (end of cycle)	6	2.0
Treatment-naïve subjects	Visit 7 (4 weeks after injection)	4	1.6
N = 244 [a)]	Visit 8 (end of cycle)	5	2.0
	Visit 10 (4 weeks after injection)	3	1.2
	Visit 11 (end of cycle)	7	2.9
	Visit 13 (4 weeks after injection)	6	2.5
	Visit 14 (end of cycle)	6	2.5
Pre-treated subjects	Visit 7 (4 weeks after injection)	–	–
N = 52 [a)]	Visit 8 (end of cycle)	1	1.9
	Visit 10 (4 weeks after injection)	–	–
	Visit 11 (end of cycle)	–	–
	Visit 13 (4 weeks after injection)	–	–
	Visit 14 (end of cycle)	–	–

a）Percentages are calculated on the basis of these N values. Treatment-naïve: see text.

出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 85］

（3）個別解析

治験担当医師によってボツリヌス毒素製剤による治療歴がないと報告され、かつNT 201投与後に中和抗体が陽性であった被験者の一覧を医師の評価による GICS スコアと共に表2.7.6.5-57 に示す。HDA 陽性と判断した麻痺時間は、いずれの被験者でも閾値である [redacted] 分をわずかに上回ったのみであり、個体内変動は小さかった。さらに各被験者での HDA 値は医師による有効性評価と相関していなかった。

表 2.7.6.5-57　ボツリヌス毒素製剤による治療歴がないと報告され、かつ NT 201 投与後に中和抗体が陽性であった被験者の一覧（安全性解析対象集団）（MP 及び OLEX 期）

Subject no.	MP treatment assignment	Evolution of paralysis time (minutes) [a)]	Evolution of global impression of change as assessed by the investigator, and other comments
[redacted]	NT 201	V5: 60 [a)] V8: 61 [a)]	V3, V7, V10, V13: much improved
[redacted]	Placebo	V14: sample too small	V3: no change V7, V10, V13: much improved
[redacted]	Placebo	V1: sample too small V3: 52 V5: 55 V7: 53 V8: 54 V10: 57 V11: 60 [a)]	V3: minimally improved V7: minimally improved V10: much improved N.B. The patient did not return after injection visit 12 and withdrew his consent to participate in the study because of lack of efficacy (“effect is minimal”)
[redacted]	Placebo	V8: 55 V10: 53 V11: 56 V13: 53 V14: 65 [a)]	V3: minimally improved V7: no change V10: no change V13: minimally improved
[redacted]	NT 201	V1: 54 V3: 63 [a)] V7: 50 V8: 51 V11: 49 V13: 57 V14: 61 [a)]	V3: much improved V7: much improved V10: minimally improved V13: much improved
[redacted]	NT 201	V7: 56 V13: 64 [a)]	V3: much improved V7: much improved V10: much improved V13: minimally improved
[redacted]	NT 201	V1: 58 V3: 50 V5: 62 [a)] V7: 55 V8: 63 [a)] V10: 58 V11: 60 [a)] V14: 59	V3: minimally improved V7: minimally improved V10: minimally improved V13: minimally improved
[redacted]	NT 201	V8: sample too small	V3: much improved V7: much improved Study discontinuation at V9 because of no need for re-injection
[redacted]	NT 201	V8: 57 V11: 57 V13: 65 [a)]	V3: no change V7: much improved V10: much improved V13: much improved

a）Values considered HDA-positive, i.e. above the cut-off paralysis time of [redacted] min.　MP, main period.
出典：［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 86］

2.7.6.5.5.5.3　医師による忍容性の全般的評価

医師による忍容性の全般的評価を 4 段階で評価した。

（1）MP

12 週時の医師による忍容性の全般的評価（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 群で 1.5 ± 0.7、

プラセボ群で 1.6 ± 0.8 であり、投与群間に統計学的有意差はみられなかったことから、いずれの投与群でも良好な忍容性が確認された［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.5.5-M］。

（2）OLEX 期

OLEX 期では各サイクル終了時に評価した。医師による忍容性の全般的評価（平均値 ± 標準偏差）は Visit 8 では 1.5 ± 0.6、Visit 11 では 1.5 ± 0.6、Visit 14 では 1.4 ± 0.6 であり、MP での結果と類似していた［5.3.5.1-2　海外 SP3001 試験　Table 14.3.5.5-O］。治験期間中に NT 201 の忍容性に変化はみられなかった。

2.7.6.5.6　結論

（1）有効性の結論

主要評価項目である MP の 4 週時における AS スコアのベースラインからの変化量及び医師の評価による 4 週時の GICS スコアについて、FAS ではいずれも NT 201 群とプラセボ群の間に統計学的有意差がみられたことから（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.003$）、NT 201 のプラセボに対する優越性が確認された。感度分析として実施した PPS を対象とした解析、及び欠測値に対する他の補完方法を用いた解析の結果は、前述した主解析の結果を支持するものであった。さらに、3 つの PTCP でも明らかな改善傾向がみられた。

副次評価項目である MP の 8 週時及び 12 週時での AS スコア、4 週時、8 週時、及び 12 週時でのレスポンダー［AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者］の割合、及び 4 週時の DAS スコアについても、FAS では投与群間に統計学的有意差がみられ、主要評価項目の結果を支持するものであった。

その他の評価項目のうち、MP では 4 週時でのレスポンダー［AS スコアが 2 以上低下（改善）した被験者］の割合、被験者及び介護者の評価による 4 週時の GICS スコア、及び治療効果発現までの期間についても NT 201 の優越性を示す結果が得られた。健康関連 QOL 及び介護負担感スケールについては、NT 201 の優越性を示唆する結果であった。

また、全例が NT 201 を投与された OLEX 期での有効性評価の結果、NT 201 の効果の持続及び一部の有効性評価項目では効果の増強が示唆された。

（2）安全性の結論

MP で死亡例はいなかった。OLEX 期では 4 名（MP で NT 201 群 2 名、プラセボ群 2 名）が死亡し、死亡に至った有害事象は MP で NT 201 群であった 1 名では心臓死、残りの 1 名では蜂巣炎、敗血症性ショック、及び急性腎不全、MP でプラセボ群であった 1 名では急性心筋梗塞、残りの 1 名では仮性球麻痺であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

MP での有害事象の発現割合はプラセボ群（16.8%）と比較して NT 201 群（22.4%）で高かった。副作用の発現割合は NT 201 群で 3.8%、プラセボ群で 1.9%であった。特に注目す

べき有害事象（NT 201 群 3.3%、プラセボ群 2.8%）及び重篤な有害事象（NT 201 群 3.3%、プラセボ群 1.9%）の発現割合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 MP で 10 件、OLEX 期で 37 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。SOC 及び PT ごとの有害事象について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。高度の有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 1%以下であった。治験中止に至った有害事象は、MP ではプラセボ群で 1 名に発現したのみであり、OLEX 期ではサイクル 1 で 3 名、サイクル 2 で 7 名、サイクル 3 で 1 名に発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

また、バイタルサイン、体重、BMI、心電図、及び中和抗体の発現について、治験薬投与による安全性上の問題はみられなかった。

2.7.6.6　脳卒中後の上肢痙縮に対するNT 201の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験［5.3.5.1-3, MRZ 60201-0410/1（参考資料）］

2.7.6.6.1　試験の概要

表 2.7.6.6-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	脳卒中後の上肢痙縮に対するNT 201の有効性及び安全性を検討する多施設共同前向き無作為化プラセボ対照二重盲検試験
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0410/1（海外0410/1試験）
実施施設	3ヵ国（チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド）の23施設で治験を実施した。
公表文献	Kanovsky P, Grafe S, Comes G, Sassin I, Platz T. Efficacy and Safety of NT 201 (Xeomin) in Upper Limb Spasticity After Stroke: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multi-Center Trial. Neurorehabilitation and Neural Repair 2008a; 22(5): 568-569. Kanovsky P, Sassin I, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of NT 201 (Xeomin) in the upper limb post-stroke spasticity in a double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center trial. Mov Disord 2008b; 23(1): S377.
開発のフェーズ	第III相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2006年6月[redacted]日 最後の被験者の完了日：2007年1月[redacted]日
目的	脳卒中後の上肢痙縮に対する治療並びに機能障害及び介護者の負担に対する治療の影響を指標としたNT 201の有効性及び安全性をプラセボと比較する。
治験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
被験者数	【計画時】 140名（NT 201群70名、プラセボ群70名） 【解析時】 スクリーニング：164例 無作為割付け：148例（NT 201群73名、プラセボ群75名） 完了例：145例（NT 201群71名、プラセボ群74名） Intent-to-Treat（ITT）：148名（NT 201群73名、プラセボ群75名） 治験実施計画書適合集団（Treated-per-Protocol：TPP）：140名（NT 201群70名、プラセボ群70名） 安全性解析対象集団：148名（NT 201群73名、プラセボ群75名）
診断及び主な組入れ基準	脳卒中後の上肢痙縮に対してボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者及び治療歴のある患者を本治験に組入れた。主な選択基準を以下に示す。 ・ 手関節屈曲（flexed wrist）を伴う手関節屈筋（wrist flexors）でのAshworth Scale（AS）スコアが2以上の痙縮がある患者 ・ 握りこぶし状変形（clenched fist）を伴う手指屈筋（finger flexors）でのASスコアが2以上の痙縮がある患者 ・ 神経科医等の適切な医師により、直近の脳卒中から6ヵ月以上経過していると診断された患者

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	・ 治療歴のある患者のみ：尺側手根屈筋（carpi ulnaris）、浅指屈筋（digitorum superficialis）、深指屈筋（digitorum profundus）のそれぞれに対する直近のボツリヌス毒素製剤投与が、ボトックス®では最大 50 U、Dysport®では最大 200 U、Neurobloc®（B 型ボツリヌス毒素製剤）では最大 2000 U である患者 ・ 治療歴のある患者のみ：橈側手根屈筋（flexor carpi radialis）に対する直近のボツリヌス毒素製剤投与が、ボトックス®では最大 60 U、Dysport®では最大 240 U、Neurobloc®（B 型ボツリヌス毒素製剤）では最大 2400 U である患者
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分 : NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］粉末。バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U、ヒト血清アルブミン 1 mg、ショ糖 4.7 mg を含有。 投与前にバイアル当たり 2.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：170～400 U 投与方法：筋肉内投与 Batch number：[redacted]
対照薬投与量及び投与方法	ヒト血清アルブミン 1 mg、ショ糖 4.7 mg を含有するが有効成分である NT 101 は含有しないプラセボ。 投与前にバイアル当たり 2.0 mL の生理食塩液で溶解した。 投与方法：筋肉内投与 Batch number：[redacted]
観察期間	13～16 週間
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： ・ 各投与群の 4 週時におけるレスポンダー［手関節屈筋の AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合（オッズ比） 有効性副次評価項目： ・ 4 週時におけるレスポンダー［手関節屈筋の AS スコアがベースラインから 2 以上改善（低下）した被験者］の割合 ・ ベースライン後の各評価時点におけるレスポンダー［投与した各原因筋（肘関節屈筋、手関節屈筋、及び手指屈筋、母指屈筋、及び前腕回内筋）での AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合 ・ ベースライン後の各評価時点における、投与した各屈筋及び前腕回内筋での AS スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与後の効果発現までの期間及び効果減弱までの期間 ・ 治療効果持続期間［投与日から最終来院日（すなわち、新たな投与が必要となった日）までの期間］ ・ 医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価 ・ 機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS） ・ 各評価時点における介護負担感スケール（改訂版）のベースラインからの変化量

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準（続き）	安全性評価項目： ・　有害事象 ・　臨床検査 ・　抗ボツリヌス毒素抗体 ・　バイタルサイン ・　身体所見及び神経学的検査 ・　Medical Research Council（MRC）スケール ・　医師による忍容性の全般的評価 ・　妊娠検査
統　計　手　法	有効性主要評価項目の検証的検定は、ITT を対象とし、4 週時における手関節屈筋でのレスポンダーの割合について、NT 201 群とプラセボ群の比較（オッズ比）を、「ベースラインの AS スコア」を共変量、「投与群」「性別」、「年齢」（カテゴリ化）、「Body Mass Index（BMI）」（カテゴリ化）、「脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴あり／治療歴なし」、及び「国ごとに併合した施設」を因子としたロジスティック回帰モデルにより行った。欠測値は補完せず Observed Case（OC）で解析した。 また、それに加え、投与群以外の独立変数は、上記のフルモデルから変数選択（変数減少法）により有意な（p = 0.2）共変量又は因子のみを残したモデル、さらに感度分析として独立変数は投与群のみとしたモデルでの結果も示した。 有効性副次評価項目は ITT（1 次）及び TPP（2 次）を対象に、記述的及び探索的な方法で解析した。多重性の調整は行わなかった。 安全性評価項目は、安全性解析対象集団を対象に、記述統計量の算出、度数分布表を作成した。
結　　論	脳卒中後の上肢痙縮に対して NT 201 は有効であった。オッズ比の結果より、手首、指、肘、母指、及び前腕回内筋での筋緊張に対する NT 201 の効果がみられた。また、NT 201 の投与により機能障害及び介護負担感スケール「putting the affected arm through the sleeve（痙縮がみられた腕を袖に通す）」及び「cleaning the palm of the affected hand（痙縮がみられた手の掌を洗う）」では統計学的に有意な改善がみられた。 脳卒中後の上肢痙縮を有する被験者に NT 201 を最大 435 U まで投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性の問題はみられなかった。 総括的結論として、脳卒中後の上肢痙縮を有する被験者に対して、NT 201 投与によるリスク・ベネフィットのバランスは良好であった。
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.6-2 検査・観察

	Screening	Double-Blind Treatment Period						
	Mandatory visits					Optional Phase [c]		Mandatory Visit [d]
Trial Visit	Screening Visit Day –7 (± 3 days)	Baseline Visit Day 0	Control Visit Week 2 (± 3 days)	Control Visit Week 4 (± 3 days)	Control Visit Week 8 (± 3 days)	Control Visit Week 12 (± 3 days)	Telephone Contacts [T] Week 14 / 18 (± 3 days)	Optional Visits Main [OVM] Week 16 (± 3 days) or Week 12 – 20	Final Visit of the Main Period Week 12 – 20 (± 3 days)
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	T	OVM	V7 [c]
Informed Consent	X								
Inclusion / Exclusion Criteria	X	X							
Demographic Data / Med. Hist. / Con. Dis. / Con. Med. [a]/ Phys. and occupational therapy [b]	X								
Changes Con. Dis. / Con. Med. / Phys. and occupational therapy [b]		X	X	X	X	X	X	X	X
Phys. / Neurol. Exam. / Body Weight	X								X
Medical Research Council [MRC] Scale	X			X		X			X
Pregnancy Test [e]	X	X							X
Clinical Chemistry, Hematology	X			X					X
International Normalized Ratio [INR]	X [f]	X [f]		X					X [f]
Antibody Assessment	X			X					X
Electrocardiogram [ECG]	X								
Carer Burden Scale		X		X		X			X
Assessment of Efficacy / Tolerability									X
Ashworth Scale, Disability Assessment Scale [DAS], Vital Signs	X	X	X	X	X	X		X	X
Randomization		X							
Trial Medication Injection [g]		X				Ask for need [h]	Ask for need [h]	Ask for need [h]	Ask for need [h]
Onset [O]/Waning [W] of effect [i]			X (O)	X (O/W)	X (O/W)	X (O/W)	X (W)	X (W)	X (W)
AEs	X [j]	X [j]	X	X	X	X	X	X	X
Termination of the Main Period									X

a) For patients pre-treated with Botulinum Toxin of any serotype, the dose of the last treatment was to be documented for wrist and finger flexors.

b) Physical and occupational therapy or any other rehabilitation treatment of spasticity was to be recorded.

c) Telephone contacts / optional visits were to be performed for patients who did not receive a new injection of trial medication at Week 12.

d) If the patient and Investigator agreed there was a need for a new injection at any visit between Week 12 and Week 20, this was to be designated V7 (Final Visit of the Main Period), and included all assessments for the Final Visit of the Main Period. The new injection with trial medication was part of the OLEX Period (Injection Visit). If there was no need for a new injection at Week 20, the patient was not to be injected.

e) Only to be performed in women of childbearing potential. V1 (Screening Visit, Day -7): blood test; Baseline Visit (V2, Day 0): urine test. V7 (Final Visit of the Main Period): blood test; however, if the patient received an NT 201 injection on the same day: additional urine test (negative result required before each injection).

f) For patients receiving anticoagulation therapy (except for patients treated with acetyl salicylic acid), the INR was to be assessed using the finger-stick method at the Screening Visit and on the injection day. The INR value had to be ≤ 2.5 prior to the injection, as assessed on the injection day.
g) For determination of trial medication dosage, the clinical pattern of spasticity was to be assessed and the corresponding muscles injected.
h) Patients were asked if they had the need for a new injection.
i) Patients were asked regarding treatment effect (onset / waning).
j) Baseline Complaints were defined as any untoward medical occurrence appearing between signature of the informed consent and injection of trial medication. Baseline Complaints were documented on the AE Form.

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 2］

2.7.6.6.2　被験者の内訳

スクリーニング検査を受けた被験者 164 名のうち、148 名が無作為割付けされ、治験薬を投与した（NT 201 群 73 名、プラセボ群 75 名）。このうち、NT 201 群の 71 名（97.3%）及びプラセボ群の 74 名（98.7%）が二重盲検期（Main Period : MP）を完了し、非盲検継続（Open-Label Extension : OLEX）期に移行した。被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.6-3 に示す。

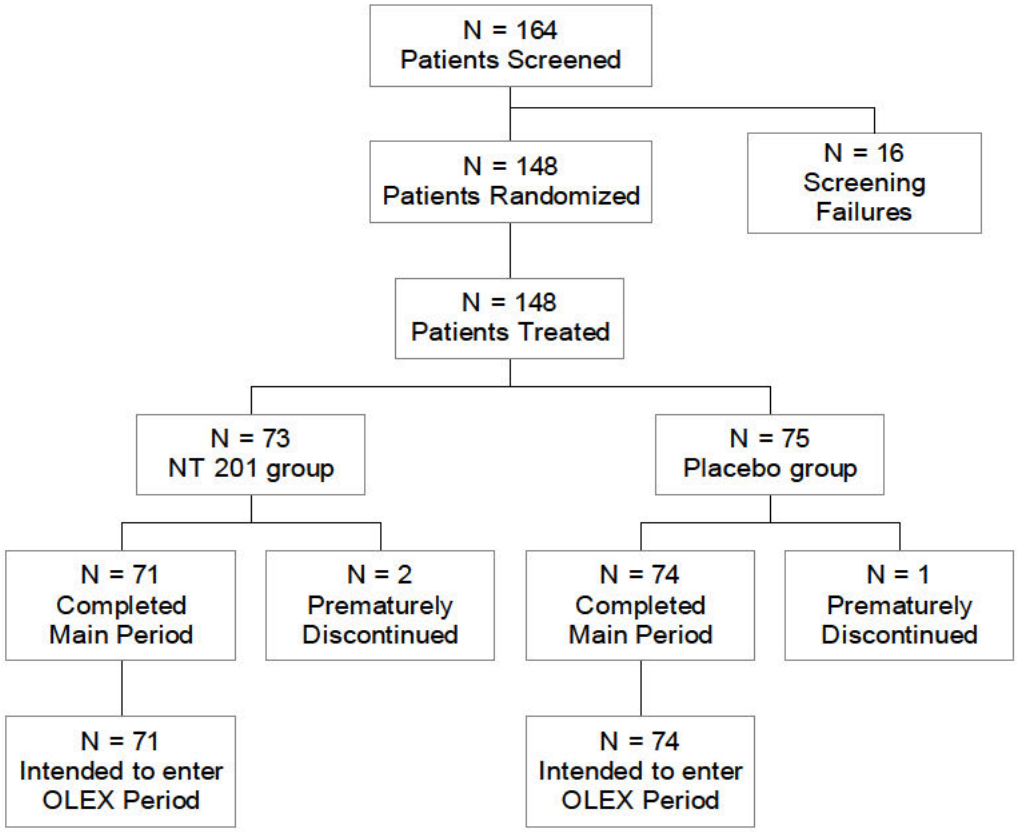


図 2.7.6.6-1　被験者の内訳

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 5］

表 2.7.6.6-3　中止理由の内訳（ITT）

	Treatments; Number of Patients (%) [a]					
	NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Completed the Main Period	71	(97.3)	74	(98.7)	145	(98.0)
Discontinued from Main Period	2	(2.7)	1	(1.3)	3	(2.0)
Reason for Premature Discontinuation						
AEs	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.4)
Withdrawal criteria occurred	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Consent withdrawn	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)

a）Percentages based on the total number of patients in a patient group.

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 8］

解析対象集団を図 2.7.6.6-2 に示す。無作為割付けされた 148 名を ITT とした。また、ITT の全例に治験薬を投与したため、ITT と安全性解析対象集団は同じであった。

重大な治験実施計画書からの逸脱が NT 201 群で 3 名（4.1%）、プラセボ群で 5 名（6.7%）の計 8 名（5.4%）にみられ、TPP から除外された。そのため TPP は 140 名（NT 201 群 70 名、プラセボ群 70 名）であった。それぞれの解析対象集団の対象例数又は除外例数に投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

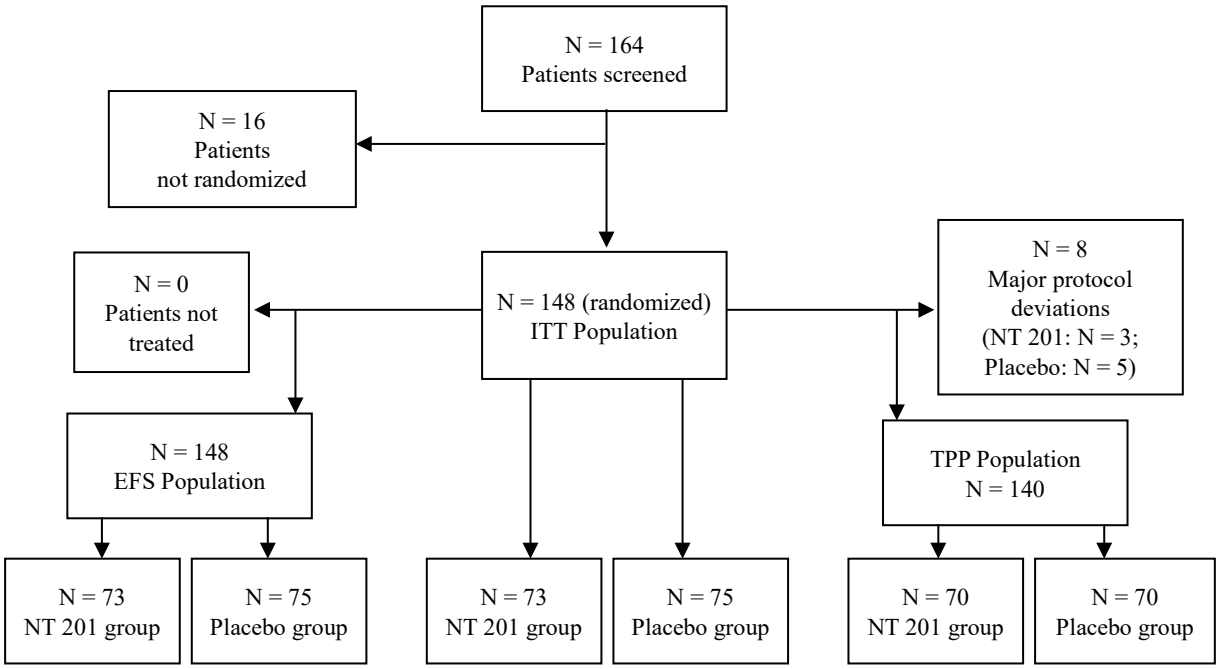


図 2.7.6.6-2　解析対象集団

出典：[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 6]

2.7.6.6.3　被験者背景

2.7.6.6.3.1　人口統計学的特性

ITT での人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.6-4 に示す。

いずれの投与群でも男性と女性の割合は類似していた。妊娠の可能性のある被験者が 14 名（26.4%）組入れられ、NT 201 群（3 名、10.7%）と比較してプラセボ群（11 名、44.0%）で多かった。非喫煙者（61 名、41.2%）と比較して過去に喫煙歴がある被験者（66 名、44.6%）又は喫煙者（21 名、14.2%）が多かった。利き手及び喫煙歴は投与群間で類似していた。身長、体重、及び BMI の平均値は投与群間で類似していた。年齢（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群（53.3 ± 13.33 歳）と比較して NT 201 群（58.1 ± 10.15 歳）で高かった。TPP の結果は ITT と同様であった [5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.6.1.1.3、Table 14.1.6.1.2.3]。

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（ITT）

Parameter		Treatments; Number of Patients (%) [a)] NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Sex (N, %)							
	Male	45	(61.6)	50	(66.7)	95	(64.2)
	Female	28	(38.4)	25	(33.3)	53	(35.8)
Childbearing potential (N, %)							
	Yes	3	(10.7)	11	(44.0)	14	(26.4)
	No	25	(89.3)	14	(56.0)	39	(73.6)
Ethnic Origin (N, %)							
	Caucasian	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
Handedness (N, %)							
	Right	69	(94.5)	69	(92.0)	138	(93.2)
	Left	4	(5.5)	5	(6.7)	9	(6.1)
	Ambidextrous	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.7)
Smoking (N, %)							
	Non-smoker	32	(43.8)	29	(38.7)	61	(41.2)
	Smoker	9	(12.3)	12	(16.0)	21	(14.2)
	Ex-smoker	32	(43.8)	34	(45.3)	66	(44.6)
Age (years)Mean (SD)		58.1 (10.15)		53.3 (13.33)		55.6 (12.07)	
	Median	59.0		54.0		57.0	
	Range	34, 78		23, 79		23, 79	
Height (cm)	Mean (SD)	169.9 (8.77)		171.3 (7.54)		170.6 (8.17)	
	Median	170.0		172.0		172.0	
	Range	150, 196		151, 192		150, 196	
Weight (kg)	Mean (SD)	76.40 (15.300)		77.29 (12.652)		76.85 (13.980)	
	Median	76.00		77.00		76.50	
	Range	49.0, 126.2		41.0, 115.0		41.0, 126.2	
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.39 (4.576)		26.27 (3.540)		26.33 (4.070)	
	Median	25.28		25.47		25.40	
	Range	19.9, 41.2		15.4, 38.0		15.4, 41.2	

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment, with the exception of 'Childbearing potential', where the percentages were based on the number of female patients in the population for the treatment.

出典：[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 12]

2.7.6.6.3.2　上肢痙縮及び臨床パターンの特性

ITT での上肢痙縮の特性を表 2.7.6.6-5 に示す。脳卒中の種類について、被験者のほとんどが虚血性脳卒中（114 名、77.0%）であった。その他は 33 名（22.3%）が出血性脳卒中であり、1 名（0.7%）の脳卒中の種類は不明であった。

直近の脳卒中からの期間（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 群で 60.25 ± 46.159 ヵ月、プラセボ群で 52.75 ± 48.122 ヵ月、痙縮の初回診断からの期間（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 群で 60.92 ± 49.121 ヵ月、プラセボ群で 49.24 ± 47.906 ヵ月、上肢痙縮の推定期間（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 群で 59.4 ± 48.33 ヵ月、プラセボ群で 47.8 ± 47.20 ヵ月であり、いずれもプラセボ群と比較して NT 201 群で長かった。TPP でも類似した結果であった[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.10.1.1.3、Table 14.1.10.1.2.3]。これらの違いは臨床的に意味はないと考えられた。

表 2.7.6.6-5　上肢痙縮の特性（ITT）

		Treatments; Number of Patients (%) [a]					
		NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Type of stroke (N, %)	Ischemic	57	(78.1)	57	(76.0)	114	(77.0)
	Hemorrhagic	15	(20.5)	18	(24.0)	33	(22.3)
	Not known	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
Time since most recent stroke (months)	Mean (SD)	60.25 (46.159)		52.75 (48.122)		56.45 (47.154)	
	Median	50.10		42.28		46.03	
	Range	8.7, 261.0		5.9, 237.1		5.9, 261.0	
Time since first diagnosis of spasticity (months)	Mean (SD)	60.92 (49.121)		49.24 (47.906)		55.0 (48.698)	
	Median	50.10		38.51		43.38	
	Range	5.7, 255.1		4.5, 235.5		4.5, 255.1	
Estimated duration of upper limb spasticity (months)	Mean (SD)	59.4 (48.33)		47.8 (47.20)		53.5 (47.95)	
	Median	48.0		36.0		42.5	
	Range	5, 255		0, 235		0, 255	

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
For calculated time since variables, where the day was missing, it was imputed as '01' and where the month was missing it was imputed as 'Jan'.
For the estimated duration of upper limb spasticity, where the number of months was missing, at least the year was used for calculation.
出典：[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 14]

ITT での上肢痙縮の臨床パターンを表 2.7.6.6-6 に示す。選択基準にもあるとおり、すべての被験者で手関節屈曲（flexed wrist）及び握りこぶし状変形（clenched fist）がみられた。その他に多かった臨床パターンは肘屈曲（flexed elbow）（125 名、84.5%）、前腕回内（pronated forearm）（107 名、72.3%）、及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）（84 名、56.8%）であった。その他の臨床パターンに対する治験薬投与は行わなかった。それぞれの臨床パターンが報告された被験者数に投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

痙縮は右上肢（68 名、45.9%）と比較して左上肢（80 名、54.1%）が多かった。右上肢又は左上肢に痙縮がみられた被験者数について、投与群間で均衡が取れていた。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.10.1.1.3］。

表 2.7.6.6-6　上肢痙縮の臨床パターン（ITT）

		Treatments; Number of Patients (%) [a]					
		NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Clinical pattern	Flexed Wrist	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
	Clenched Fist	73	(100.0)	75	(100.0)	148	(100.0)
	Flexed Elbow	61	(83.6)	64	(85.3)	125	(84.5)
	Pronated Forearm	53	(72.6)	54	(72.0)	107	(72.3)
	Thumb-in-Palm	42	(57.5)	42	(56.0)	84	(56.8)
	Adducted Shoulder	25	(34.2)	26	(34.7)	51	(34.5)
	Internally Rotated Shoulder	19	(26.0)	18	(24.0)	37	(25.0)
	Intrinsic Plus Hand	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.4)
Upper limb affected by spastic paresis							
	Right	35	(47.9)	33	(44.0)	68	(45.9)
	Left	38	(52.1)	42	(56.0)	80	(54.1)

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
出典：[5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 15]

2.7.6.6.3.3　スクリーニング時の Ashworth Scale スコア

ITT での原因筋ごとのスクリーニング時の AS スコアを表 2.7.6.6-7 に示す。スクリーニング時の AS スコアの分布について、いずれの原因筋でも投与群間で意味のある違いはみられなかった。TPP の結果も ITT の結果と類似していた［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.13.2.3］。

すべての原因筋で、AS スコアの分布にスクリーニング時からベースライン時までに明らかな変化はみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.13.2.2、Table 14.2.1.2.1.1、Table 14.2.1.2.2.1、Table 14.2.1.2.3.1、Table 14.2.1.2.4.1、Table 14.2.1.2.5.1］。

表 2.7.6.6-7　スクリーニング時の AS スコア（ITT）

Muscle group	Score	Treatments; Number of Patients (%) [a]					
		NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Elbow flexors	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	1	9	(12.3)	11	(14.7)	20	(13.5)
	2	27	(37.0)	30	(40.0)	57	(38.5)
	3	32	(43.8)	30	(40.0)	62	(41.9)
	4	5	(6.8)	4	(5.3)	9	(6.1)
Wrist flexors	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	1	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	2	28	(38.4)	35	(46.7)	63	(42.6)
	3	39	(53.4)	35	(46.7)	74	(50.0)
	4	6	(8.2)	5	(6.7)	11	(7.4)
Thumb flexors	0	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.4)
	1	27	(37.0)	27	(36.0)	54	(36.5)
	2	26	(35.6)	27	(36.0)	53	(35.8)
	3	18	(24.7)	19	(25.3)	37	(25.0)
	4	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
Finger flexors	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	1	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	2	22	(30.1)	29	(38.7)	51	(34.5)
	3	41	(56.2)	40	(53.3)	81	(54.7)
	4	10	(13.7)	6	(8.0)	16	(10.8)
Forearm pronators	0	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(2.0)
	1	20	(27.4)	24	(32.0)	44	(29.7)
	2	29	(39.7)	27	(36.0)	56	(37.8)
	3	20	(27.4)	21	(28.0)	41	(27.7)
	4	3	(4.1)	1	(1.3)	4	(2.7)

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 16］

2.7.6.6.3.4　併用薬・併用療法

安全性解析対象集団の 148 名全例（100%）で併用薬が報告された。併用薬は ATC 分類を用いて修正した。calcium channel blockers を使用した被験者はプラセボ群［18.7%（14/75 名）］と比較して NT 201 群［34.2%（25/73 名）］で多かった。piracetam を使用した被験者はプラセボ群［28.0%（21/75 名）］と比較して NT 201 群［41.1%（30/73 名）］で多く、baclofen を使用した被験者は NT 201 群［19.2%（14/73 名）］と比較してプラセボ群［32.0%（24/75 名）］で多かった。その他の併用薬の種類に投与群間で違いはみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 17］。

安全性解析対象集団 72/148 名（48.6%）が併用療法を受けた。併用療法のうち、理学療法［19.6%（29/148 名）］、適度な運動［12.2%（18/148 名）］、及びリハビリテーション療法［10.1%（15/148 名）］が多く行われた。それぞれの併用療法を受けた被験者数について、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 18］。

2.7.6.6.3.5　上肢痙縮に対する前治療

ITT でのボツリヌス毒素製剤による前治療、初回投与からの期間、及び診断からの投与回数を表 2.7.6.6-8 に示す。上肢痙縮に対してボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者数は、NT 201 群（21 名、28.8%）、プラセボ群（15 名、20.0%）であった。一方、治療歴のない被験者は NT 201 群（50 名、68.5%）、プラセボ群（59 名、78.7%）であった。上肢以外のその他の部位に対してボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者は NT 201 群で 3 名（4.1%）、プラセボ群で 1 名（1.3%）であった。NT 201 群の 1 名は上肢痙縮及びその他の部位に対してボツリヌス毒素製剤による治療歴があった。

ボツリヌス毒素製剤の初回投与からの期間の平均値（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群（23.59 ± 17.007 ヵ月）と比較して NT 201 群（30.24 ± 19.963 ヵ月）で長かったが、中央値は NT 201 群で 23.79 ヵ月、プラセボ群で 22.57 ヵ月と類似していた。また、診断からの投与回数（平均値 ± 標準偏差）も、NT 201 群（3.1 ± 1.92 回）とプラセボ群（3.8 ± 3.97 回）で類似していた。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.11.1.3、Table 14.1.11.2.3］。

表 2.7.6.6-8　ボツリヌス毒素製剤による前治療、初回投与からの期間及び診断からの投与回数（ITT）

		Treatments; Number of Patients (%) [a]					
		NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Pre-treated for upper limb spasticity		21	(28.8)	15	(20.0)	36	(24.3)
Pre-treated for any other body region		3	(4.1)	1	(1.3)	4	(2.7)
Never treated for any body region		50	(68.5)	59	(78.7)	109	(73.6)
Time since first treatment of upper limb spasticity with Botulinum Toxin (months)	Mean (SD)	30.24 (19.963)		23.59 (17.007)		27.47 (18.828)	
	Median	23.79		22.57		22.95	
	Range	7.1, 81.6		4.2, 56.1		4.2, 81.6	
Number of injection sessions since first diagnosis	Mean (SD)	3.1 (1.92)		3.8 (3.97)		3.4 (2.92)	
	Median	3.0		2.0		2.5	
	Range	1, 7		1, 14		1, 14	

a）Percentages were based on the number of patients in the population for the treatment.
One patient was pre-treated for upper limb spasticity as well as for any other body region and is therefore counted twice.
For calculated time, where the day was missing, it was imputed as '01' and where the month was missing it was imputed as 'Jan'.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 19］

ITT での上肢痙縮に対する治験登録前の直近のボツリヌス毒素製剤投与からの期間、効果発現までの期間、効果持続期間を表 2.7.6.6-9 に示す。上肢痙縮に対してボツリヌス毒素製剤による前治療を受けた全被験者での、治験登録前の直近のボツリヌス毒素製剤投与からの期間（平均値 ± 標準偏差）は 15.68 ± 17.102 ヵ月であった。また、直近の投与から効果発現までの期間（平均値 ± 標

準偏差）は 6.8 ± 3.64 日、直近の投与後の効果持続期間（平均値 ± 標準偏差）は 9.9 ± 3.05 週間であった。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.1.12.1.3］。

表 2.7.6.6-9　上肢痙縮に対する治験登録前の直近のボツリヌス毒素製剤投与からの期間、効果発現までの期間、効果持続期間（ITT）

		Treatments		
		NT 201 (N = 21)	Placebo (N = 15)	Total (N = 36)
Time since most recent injection session prior to trial entry (months)	Mean (SD)	17.99 (19.360)	12.46 (13.290)	15.68 (17.102)
	Median	7.06	7.06	7.06
	Range	3.9, 77.2	4.2, 56.1	3.9, 77.2
Time from the day of the last injection session to the onset of effect (days)	Mean (SD)	6.8 (3.40)	6.9 (4.07)	6.8 (3.64)
	Median	7.0	7.0	7.0
	Range	1, 14	1, 14	1, 14
Duration of effect observed after the last injection session (weeks)	Mean (SD)	10.8 (2.98)	8.6 (2.75)	9.9 (3.05)
	Median	11.0	8.0	10.0
	Range	4, 17	5, 15	4, 17

For calculated time, where the day was missing, it was imputed as '01' and where the month was missing it was imputed as 'Jan'.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 20］

2.7.6.6.4　有効性

2.7.6.6.4.1　有効性主要評価項目

ITT での 4 週時における手関節屈筋（wrist flexors）でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合を表 2.7.6.6-10 に示す。4 週時におけるレスポンダーの割合は NT 201 群で 68.5%、プラセボ群で 37.3%であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。主解析（独立変数に事前に規定した共変量及び因子をすべて含むフルモデルによるロジスティック回帰、欠測値に対する補完なし）の結果、プラセボ群に対する NT 201 群のオッズ比（95%信頼区間）は 3.97（1.90～8.30）で、統計学に有意であり（$p < 0.001$）、臨床的に意味のある差と考えられた。主要評価項目に対する共変量の影響を評価するため、感度分析として、フルモデルから変数減少法により変数選択を行った（投与群以外の独立変数を性別、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴とした）モデル、及び独立変数を投与群のみとしたモデルの 2 つを用いて解析した。その結果は、主解析の結果を支持するものであった。また、TPP でも同様の結果が確認された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.2.2］。

表 2.7.6.6-10　手関節屈筋でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合（ITT）

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

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

2.7.6.6.4.2　有効性副次評価項目

2.7.6.6.4.2.1　手関節屈筋での 4 週時における AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

ITT での手関節屈筋（wrist flexors）での 4 週時におけるレスポンダーの割合を表 2.7.6.6-11 に示す。4 週時におけるレスポンダーの割合は NT 201 群で 19.2%、プラセボ群で 4.1%であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。欠測値をベースラインから変化なしとして補完した結果では、オッズ比（95%信頼区間）は 6.95（1.69～28.53）で統計学的に有意であり（ロジスティック回帰、p = 0.007）、臨床的に意味のある差と考えられた。欠測値を各投与群の中央値で補完した感度分析の結果も同様であった。また、TPP でも同様の結果が確認された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.2.2］。

表 2.7.6.6-11　手関節屈筋でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 2 以上低下（改善）した被験者］の割合（ITT）

Response (reduction of at least 2-points)	Treatments; Number of Patients (%) [a] NT 201 (N = 73)		Placebo (N = 75)		Total (N = 148)	
Yes	14	(19.2)	3	(4.1)	17	(11.6)
No	59	(80.8)	69	(94.5)	128	(87.7)
Missing	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Total treated	73	(100.0)	73	(100.0)	146	(100.0)
NNT	0		2		2	
Statistical Analysis: Zero change imputation of missing data						
All analysis performed using logistic regression						
Model: all covariates in model (pooled center, age, sex, pre-treatment, BMI, baseline score)						
OR (NT 201: Placebo)	6.95					
95% CI	1.69, 28.53					
p-value	0.007					

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

2.7.6.6.4.2.2　各評価時点での各原因筋において AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポンダー）の割合

ITT での、欠測値を「ベースラインから変化なし」として補完したときの各評価時点での各原因筋におけるレスポンダーの割合を表 2.7.6.6-12 に示す。いずれの原因筋でもすべての評価時点でプラセボ群と比較して NT 201 群でレスポンダーの割合は高かった。フルモデルによるロジスティック回帰の結果では、肘関節屈筋（elbow flexors）では 2 週時及び 4 週時、前腕回内筋（forearm pronators）では 8 週時、手関節屈筋（wrist flexors）では 2 週時、8 週時、12 週時、及び最終時点、手指屈筋（finger flexors）では 2 週時、4 週時、及び 8 週時、母指屈筋（thumb flexors）では 2 週時、4 週時、及び 12 週時が統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.05$）。感度分析として実施した欠測値を中央値で補完した結果も上記を支持するものであった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験 Table 24、Table 25、Table 26、Table 27、Table 28］。また、TPP での結果も上記を概ね支持するものであったが、4 週時の肘関節屈筋（TPP のうち肘関節屈筋に対して十分に治験薬を投与した被験者）、8 週時の前腕回内筋では欠測値を「ベースラインから変化なし」で補完した場合及び中央値で補完した場合のいずれも統計学的に有意ではなく、12 週時の手関節屈筋では欠測値を中央値で補完した場合に統計学的に有意ではなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.1.2、Table 14.2.1.4.1.2.2、Table 14.2.1.4.1.3.2、Table 14.2.1.4.1.4.2、Table 14.2.1.4.1.6.2、Table 14.2.1.4.2.1.2.1、Table 14.2.1.4.2.1.2.2、Table 14.2.1.4.2.2.2.1、Table 14.2.1.4.2.2.2.2、Table 14.2.1.4.2.3.2.1、Table 14.2.1.4.2.3.2.2、Table 14.2.1.4.2.4.2.1、Table 14.2.1.4.2.4.2.2、Table 14.2.1.4.2.6.2.1、Table 14.2.1.4.2.6.2.2、Table 14.2.1.4.3.1.2、Table 14.2.1.4.3.2.2、Table 14.2.1.4.3.3.2、Table 14.2.1.4.3.4.2、Table 14.2.1.4.3.6.2、Table 14.2.1.4.4.1.2、Table 14.2.1.4.4.2.2、Table 14.2.1.4.4.3.2、Table 14.2.1.4.4.4.2、Table 14.2.1.4.4.6.2、Table 14.2.1.4.5.1.2、Table 14.2.1.4.5.2.2、Table 14.2.1.4.5.3.2、Table 14.2.1.4.5.4.2、Table 14.2.1.4.5.6.2］。

表 2.7.6.6-12　各評価時点での各原因筋におけるレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合（ITT、原因筋に対して投与した被験者）

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

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

Notes: Statistical analyses: logistic regressions with all covariates in each model (pooled center, age, gender, pre-treatment with Botulinum neurotoxin for upper limb spasticity, BMI and Baseline score); missing values replaced with zero change imputation (results using median value imputation were similar). Higher Ashworth scores represent higher disease severity, i.e. negative change corresponds to improvement.
CI: Confidence interval; ITT: Intent-to-treat; OR: Odds ratio.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.2.1.1.1、Table 14.2.1.4.2.2.1.1、Table 14.2.1.4.2.3.1.1、Table 14.2.1.4.2.4.1.1、Table 14.2.1.4.2.6.1.1、Table 14.2.1.4.5.1.1、Table 14.2.1.4.5.2.1、Table 14.2.1.4.5.3.1、Table 14.2.1.4.5.4.1、Table 14.2.1.4.5.6.1、Table 14.2.1.4.1.1.1、Table 14.2.1.4.1.2.1、Table 14.2.1.4.1.3.1、Table 14.2.1.4.1.4.1、Table 14.2.1.4.1.6.1、Table 14.2.1.4.3.1.1、Table 14.2.1.4.3.2.1、Table 14.2.1.4.3.3.1、Table 14.2.1.4.3.4.1、Table 14.2.1.4.3.6.1、Table 14.2.1.4.4.1.1、Table 14.2.1.4.4.2.1、Table 14.2.1.4.4.3.1、Table 14.2.1.4.4.4.1、Table 14.2.1.4.4.6.1］

2.7.6.6.4.2.3　　各原因筋における AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量

ITT での各原因筋における AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量を表 2.7.6.6-13 に示す。肘関節屈筋（elbow flexors）では NT 201 群及びプラセボ群はいずれも投与後すべての評価時点で、前腕回内筋（forearm pronators）では NT 201 群は投与後すべての評価時点で、

プラセボ群は 2 週時、4 週時、及び 8 週時で、手関節屈筋（wrist flexors）では NT 201 群は投与後すべての評価時点で、プラセボ群は 2 週時、4 週時、8 週時、及び 12 週時で、手指屈筋（finger flexors）では NT 201 群及びプラセボ群はいずれも投与後すべての評価時点で、母指屈筋（thumb flexors）では NT 201 群は投与後すべての評価時点で、プラセボ群は 2 週時、4 週時、及び 8 週時で AS スコアの統計学的に有意なベースラインからの改善がみられた（いずれも $p < 0.05$）。また、TPP でもすべて同様の結果が確認された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.1.4.1.1.2、Table 14.2.1.4.1.2.2、Table 14.2.1.4.1.3.2、Table 14.2.1.4.1.4.2、Table 14.2.1.4.1.6.2、Table 14.2.1.4.2.1.2.1、Table 14.2.1.4.2.1.2.2 、 Table 14.2.1.4.2.2.2.1 、 Table 14.2.1.4.2.2.2.2 、 Table 14.2.1.4.2.3.2.1 、Table 14.2.1.4.2.3.2.2 、 Table 14.2.1.4.2.4.2.1 、 Table 14.2.1.4.2.4.2.2 、 Table 14.2.1.4.2.6.2.1 、Table 14.2.1.4.2.6.2.2、Table 14.2.1.4.3.1.2、Table 14.2.1.4.3.2.2、Table 14.2.1.4.3.3.2、Table 14.2.1.4.3.4.2、Table 14.2.1.4.3.6.2、Table 14.2.1.4.4.1.2、Table 14.2.1.4.4.2.2、Table 14.2.1.4.4.3.2、Table 14.2.1.4.4.4.2、Table 14.2.1.4.4.6.2、Table 14.2.1.4.5.1.2、Table 14.2.1.4.5.2.2、Table 14.2.1.4.5.3.2、Table 14.2.1.4.5.4.2、Table 14.2.1.4.5.6.2］。

表 2.7.6.6-13　各原因筋における AS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（ITT）

Visit	Treatment Group	Change from baseline; Number of Patients (%) [a]							p-value [b]
		-3	-2	-1	0	1	2	Missing	
Elbow Flexors	NT 201:N=54 Placebo:N=55								
V3 (Week 2)	NT 201	0 (0.0)	5 (9.3)	27 (50.0)	22 (40.7)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (27.3)	39 (70.9)	1 (1.8)	-	0 (0.0)	0.0005
V4 (Week 4)	NT 201	0 (0.0)	5 (9.3)	29 (53.7)	20 (37.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	1 (1.8)	20 (36.4)	32 (58.2)	2 (3.6)	-	0 (0.0)	< 0.0001
V5 (Week 8)	NT 201	1 (1.9)	6 (11.1)	20 (37.0)	26 (48.1)	0 (0.0)	-	1 (1.9)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	2 (3.6)	20 (36.4)	31 (56.4)	2 (3.6)	-	0 (0.0)	< 0.0001
V6 (Week 12)	NT 201	0 (0.0)	5 (9.3)	18 (33.3)	31 (57.4)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (29.1)	36 (65.5)	2 (3.6)	-	1 (1.8)	0.0013
V7 (Final visit)	NT 201	0 (0.0)	2 (3.7)	19 (35.2)	32 (59.3)	1 (1.9)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (25.5)	37 (67.3)	3 (5.5)	-	1 (1.8)	0.0127
Forearm Pronators	NT 201:N=35 Placebo:N=38								
V3 (Week 2)	NT 201	0 (0.0)	3 (8.6)	13 (37.1)	18 (51.4)	1 (2.9)	-	0 (0.0)	0.0002
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (26.3)	27 (71.1)	1 (2.6)	-	0 (0.0)	0.0117
V4 (Week 4)	NT 201	1 (2.9)	2 (5.7)	16 (45.7)	16 (45.7)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (31.6)	24 (63.2)	1 (2.6)	-	1 (2.6)	0.0034
V5 (Week 8)	NT 201	1 (2.9)	2 (5.7)	15 (42.9)	16 (45.7)	1 (2.9)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)	25 (65.8)	1 (2.6)	-	1 (2.6)	0.0063
V6 (Week 12)	NT 201	0 (0.0)	2 (5.7)	10 (28.6)	21 (60.0)	1 (2.9)	-	1 (2.9)	0.0029
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)	20 (52.6)	5 (13 2)	-	2 (5.3)	0.2101
V7 (Final visit)	NT 201	0 (0.0)	1 (2.9)	9 (25.7)	22 (62.9)	2 (5.7)	-	1 (2.9)	0.0332
	Placebo	0 (0.0)	1 (2.6)	8 (21.1)	21 (55.3)	6 (15.8)	-	2 (5.3)	0.4850
Wrist Flexors	NT 201:N=73 Placebo:N=73								
V3 (Week 2)	NT 201	1 (1.4)	11 (15.1)	33 (45.2)	27 (37.0)	1 (1.4)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	2 (2.7)	20 (27.4)	51 (69.9)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	< 0.0001
V4 (Week 4)	NT 201	1 (1.4)	13 (17.8)	36 (49.3)	22 (30.1)	1 (1.4)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	3 (4.1)	25 (34.2)	41 (56.2)	3 (4.1)	-	1 (1.4)	< 0.0001
V5 (Week 8)	NT 201	1 (1.4)	13 (17.8)	35 (47.9)	21 (28.8)	2 (2.7)	-	1 (1.4)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	4 (5.5)	18 (24.7)	47 (64.4)	3 (4.1)	-	1 (1.4)	< 0.0001
V6 (Week 12)	NT 201	1 (1.4)	9 (12.3)	21 (28.8)	38 (52.1)	2 (2.7)	-	2 (2.7)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	2 (2.7)	16 (21.9)	47 (64.4)	6 (8.2)	-	2 (2.7)	0.0074
V7 (Final visit)	NT 201	0 (0.0)	2 (2.7)	27 (37.0)	39 (53.4)	4 (5.5)	-	1 (1.4)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (19.2)	50 (68.5)	7 (9.6)	-	2 (2.7)	0.1295
Finger Flexors	NT 201:N=73 Placebo:N=75								
V3 (Week 2)	NT 201	4 (5.5)	8 (11.0)	38 (52.1)	21 (28.8)	2 (2.7)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	2 (2.7)	20 (26.7)	50 (66.7)	3 (4.0)	-	0 (0.0)	< 0.0001
V4 (Week 4)	NT 201	5 (6.8)	15 (20.5)	30 (41.1)	22 (30.1)	1 (1.4)	-	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	5 (6.7)	22 (29.3)	44 (58.7)	3 (4.0)	-	1 (1.3)	< 0.0001
V5 (Week 8)	NT 201	2 (2.7)	18 (24.7)	24 (32.9)	27 (37.0)	1 (1.4)	-	1 (1.4)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	3 (4.0)	24 (32.0)	43 (57.3)	4 (5.3)	-	1 (1.3)	< 0.0001
V6 (Week 12)	NT 201	2 (2.7)	9 (12.3)	24 (32.9)	33 (45.2)	3 (4.1)	-	2 (2.7)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	2 (2.7)	21 (28.0)	45 (60.0)	5 (6.7)	-	2 (2.7)	0.0001
V7 (Final visit)	NT 201	0 (0.0)	2 (2.7)	26 (35.6)	39 (53.4)	5 (6.8)	-	1 (1.4)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	1 (1.3)	16 (21.3)	51 (68.0)	5 (6.7)	-	2 (2.7)	0.0061
Thumb Flexors	NT 201:N=26 Placebo:N=31								
V3 (Week 2)	NT 201	0 (0.0)	3 (11.5)	13 (50.0)	10 (38.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	1 (3.2)	7 (22.6)	22 (71.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0352
V4 (Week 4)	NT 201	0 (0.0)	6 (23.1)	11 (42.3)	9 (34.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	0 (0.0)	2 (6.5)	9 (29.0)	18 (58.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.2)	0.0054
V5 (Week 8)	NT 201	0 (0.0)	6 (23.1)	8 (30.8)	11 (42.3)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0006
	Placebo	0 (0.0)	2 (6.5)	12 (38.7)	15 (48.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	0.0050
V6 (Week 12)	NT 201	0 (0.0)	4 (15.4)	10 (38.5)	11 (42.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0.0001
	Placebo	1 (3.2)	1 (3.2)	8 (25.8)	14 (45.2)	4 (12 9)	1 (3.2)	2 (6.5)	0.2708
V7 (Final visit)	NT 201	0 (0.0)	2 (7.7)	9 (34.6)	13 (50.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0.0054
	Placebo	1 (3.2)	0 (0.0)	9 (29.0)	14 (45.2)	4 (12 9)	1 (3.2)	2 (6.5)	0.3406

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

b）Wilcoxon signed ranks test.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 29、Text Table 30、Text Table 31、Text Table 32、Text Table 33］

2.7.6.6.4.2.4　　治療効果発現までの期間

ITT での治療効果発現までの期間を表 2.7.6.6-14 に示す。治療効果発現までの期間は、治験薬投与から被験者が治療効果の発現を報告した時点までの期間（日）と定義した。ITT での、治療効果が発現したと報告した被験者の割合は NT 201 群で 86.3%（63/73 名）、プラセボ群で 57.3%（43/75 名）であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。投与から治療効果発現までの期間の中央値は NT 201 群で 4 日、プラセボ群で 20 日であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で短く、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（ログランク検定、$p < 0.001$）。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.2.2.2］。

表 2.7.6.6-14　治療効果発現までの期間（ITT）

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

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

2.7.6.6.4.2.5　　治療効果減弱までの期間

ITT での効果減弱までの期間を表 2.7.6.6-15 に示す。本解析では、治療効果の発現を報告した被験者を対象とした。治療効果減弱（効果減弱の開始）までの期間は、投与開始（Day 0）から被験者が効果の減弱を報告した時点までの期間（週）と定義した。ITT での、NT 201 群の 73 名のうち、治療効果がみられなかった被験者は 10 名（13.7%）、治療効果の減弱がみられた被験者は 60 名（82.2%）、治療効果の減弱がみられなかった被験者は 3 名（4.1%）であった。プラセボ群の 75 名のうち、治療効果がみられなかった被験者は 32 名（42.7%）、治療効果の減弱がみられた被験者は 35 名（46.7%）、治療効果の減弱がみられなかった被験者は 8 名（10.7%）であった。治療効果が発現したと報告した被験者（NT 201 群 63 名、プラセボ群 43 名）での治療効果減弱までの期間（中央値）は、いずれの投与群でも 10 週間であった。また、TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.3.2.2］。

本解析では、治療効果が発現しなかった被験者は除外したため、治療効果が発現しなかった被験者の影響を考慮するために事後解析として感度分析を実施した。治療効果が発現しなかった被験者での効果減弱までの期間は 0 週とした。ITT を対象としたとき、効果減弱までの期間の中央値はプラセボ群（5 週間）と比較して NT 201 群（10 週間）で長かったが、投与群間に統計学的有

意差はみられなかった。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.3.3.2］。

表 2.7.6.6-15　効果減弱までの期間（ITT）

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

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

2.7.6.6.4.2.6　　治療効果持続期間

ITT での治療効果持続期間を表 2.7.6.6-16 に示す。治療効果持続期間は、投与日から新たな投与が必要となったときまでとした。ITT での、MP の終了時までに新たな投与が必要となった被験者数は NT 201 群で 69 名、プラセボ群で 71 名と同程度であり、いずれの投与群でも 4 名が新たな投与を必要としなかった。治療効果持続期間の中央値は、NT 201 群で 87 日間、プラセボ群で 84 日間と投与群間で類似していた。しかし、下位四分位点及び上位四分位点に投与群間で違いがみられたことから（NT 201 群：84 及び 112 日、プラセボ群：0 及び 87 日）、プラセボ群と比較して NT 201 群で長期間の治療効果が示唆された。さらに、投与群間に統計学的に有意な差がみられた（ログランク検定、p = 0.004）。TPP でも同様の結果が確認された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験 Table 14.2.4.2］。

表 2.7.6.6-16　治療効果持続期間（ITT）

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

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

2.7.6.6.4.2.7　　医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価

ITT での、医師による有効性の全般的評価が「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」であった被験者の割合は NT 201 群で 58.9%（43/73 名）、プラセボ群で 34.7%（26/75 名）であった。被験者による有効性の全般的評価が「very good」又は「good」であった被験者の割合は NT 201 群で 65.8%（48/73 名）、プラセボ群で 30.7%（23/75 名）であった。介護者による有効性の全般的評価が「very good」又は「good」であった被験者の割合は NT 201 群で 39.7%（29/73 名）、プラセボ群で 25.3%（19/75 名）であった。なお、介護者による有効性の全般的評価には介護者がいなかった被験者［NT 201 群：35.6%（26/73 名）、プラセボ群：25.3%（19/75 名）］も含めた。医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価について、Wilcoxon の対応のない 2 標本検定ではいずれも投与群間に統計学的に有意な差がみられた（医師及び患者：$p < 0.001$、介護者：$p = 0.001$）［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 14、Text Figure 15、Text Figure 16］。TPP でも同様の結果が確認された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.5.2、Table 14.2.6.2、Table 14.2.7.2］。

2.7.6.6.4.2.8　　DAS スコアの変化量

ITT での主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量を検討した結果を表 2.7.6.6-17 に、スクリーニング時から最終観察時までの主要な DAS 評価項目における DAS スコアの推移を図 2.7.6.6-3 に示す。治験実施計画書に従い治験薬投与が必要な臨床パターン（原因筋で AS スコアが 2 以上）に対して、一部投与されなかったという治験実施計画書からの逸脱があった。一部の臨床パターンに対して投与されなかったということは、有効性副次評価項目の DAS に関連する評価に影響を及ぼすため、DAS に対しては 2 つの評価を実施することを Blind Data Review Meeting で決定した。主要な解析は、治験実施計画書に従い、各臨床パターンに対して治験薬を投与した被験者のみを対象とした。これは「十分に治験薬を投与した被験者」での DAS の評価とした。この評価では、臨床パターンのうち「肘屈曲（flexed elbow）」に対して治験薬が十分に投与されなかった被験者（3 つの肘関節屈筋のうち一つしか投与されなかった被験者）及び投与が必要な臨床パターンに対して投与されなかった被験者が除外された。この評価では 47 名が評価対象から除外された。なお、感度分析として、ITT 及び TPP のすべての被験者を対象に解析した。

ITT のうちすべての臨床パターンに対して「十分に治験薬を投与した被験者」101 名を対象としたとき、主要な DAS 評価項目における DAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、いずれの評価時点でもプラセボ群（11.5%以上）と比較して NT 201 群（32.6%以上）で高かった。一方、DAS スコアがベースラインから変化なし又は悪化した被験者の割合は、いずれの評価時点でも NT 201 群（49.0%以上）と比較してプラセボ群（75.0%以上）で高かった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.8.5.1.1.1］。主要な DAS 評価項目における DAS スコア（改善、又は変化なし／悪化）について、Wilcoxon の対応のない 2 標本検定では 12 週時までの各評価時点でプラセボ群と比較して、NT 201 群で統計学的に有意な差がみられた（$p \leq 0.005$）。TPP を対象とした解析及び中央値で補完する方法を用いた感度分析の結果も、上記の結果を支持するものであった。また、Wilcoxon の符号付順位検定では、NT 201 群及びプラセボ群共に各評価時点

で統計学的に有意なベースラインからの改善がみられた（それぞれ $p \leq 0.0003$ 及び $p \leq 0.0313$）。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.8.5.1.1.2、Table 14.2.8.5.1.2.2］。

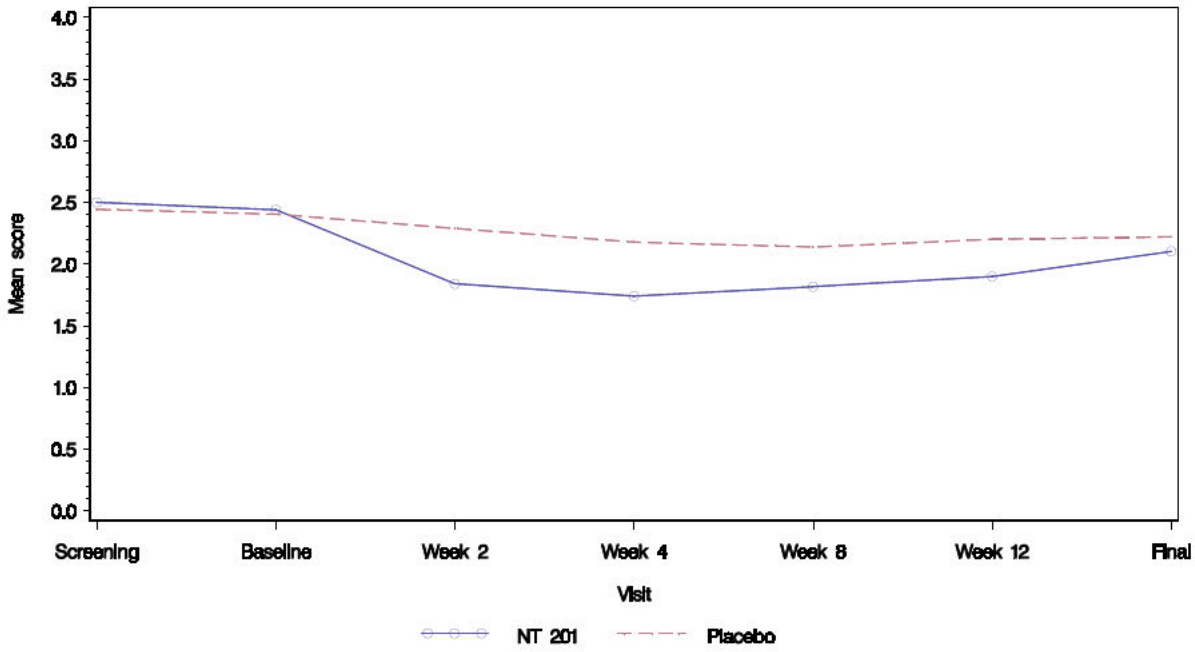
ITT の 148 名全例を対象としたときも上記と同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験 Table 14.2.8.5.1.2.1］。

表 2.7.6.6-17　主要な DAS 評価項目における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量（ITT）

Treatment Group	V3 (Week 2)	V4 (Week 4)	V5 (Week 8)	V6 (Week 12)	V7 (Final Visit)
Sufficiently treated patients (N = 101) [a]					
NT 201 (N = 49) [b]	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0003
Placebo (N = 52) [b]	p = 0.0313	p = 0.0020	p = 0.0005	p = 0.0176	p = 0.0195
Between treatments comparisons [c]	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.005	p = 0.004	p = 0.114
All patients (N = 148) [d]					
NT 201 (N = 73) [b]	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.0001
Placebo (N = 75) [b]	p = 0.0039	p = 0.0003	p = 0.0003	p = 0.0232	p = 0.0065
Between treatments comparisons [c]	p < 0.001	p = 0.002	p = 0.005	p = 0.005	p = 0.214

a) Applies to patients sufficiently treated for all clinical patterns.
b) Wilcoxon signed ranks test p-values (within treatment comparisons).
c) Wilcoxon two-sample test p-values (zero change imputation).
d) Includes patients insufficiently treated (one or more clinical patterns requiring treatment was not treated and / or insufficiently treated).

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 38］



Applies to patients sufficiently treated for all clinical patterns.
Patients insufficiently treated (one or more clinical patterns requiring treatment was not treated and / or insufficiently treated) were excluded.

図 2.7.6.6-3　主要な DAS 評価項目における DAS スコアのスクリーニング時から最終観察時までの推移（ITT）

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 17］

DAS の各項目について、ITT のうちすべての臨床パターンに対して「十分に治験薬を投与した被験者」101 名を対象としたとき、ベースラインからの各時点での変化（改善、又は変化なし／悪化）に対する Wilcoxon の対応のない 2 標本検定では、手の衛生状態（hygiene）では 2 週時（$p = 0.009$）、着衣動作（dressing）では 2 週時（$p < 0.001$）、肢位（limb position）では 2 週時、4 週時及び 8 週時（それぞれ $p = 0.023$、$p = 0.003$、及び $p = 0.030$）、疼痛（pain）では 2 週時及び 4 週時（それぞれ $p = 0.015$ 及び $p = 0.013$）にプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な差がみられた［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 39、Text Table 40、Text Table 41、Text Table 42］。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.8.5.2.1.2、Table 14.2.8.5.3.1.2、Table 14.2.8.5.4.1.2、Table 14.2.8.5.5.1.2］。

ITT の 148 名全例を対象としたとき、ベースラインからの各時点での変化（改善、又は変化なし／悪化）に対する Wilcoxon の対応のない 2 標本検定では、手の衛生状態では 2 週時、4 週時、及び 8 週時（それぞれ $p = 0.011$、$p = 0.050$、及び $p = 0.036$）、着衣動作では 2 週時（$p = 0.003$）、肢位では 2 週時、4 週時、及び 8 週時（それぞれ $p = 0.009$、$p < 0.001$、及び $p = 0.003$）、疼痛では 2 週時及び 4 週時（それぞれ $p = 0.040$ 及び $p = 0.042$）にプラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な差がみられた［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 39、Text Table 40、Text Table 41、Text Table 42］。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.8.5.2.2.2、Table 14.2.8.5.3.2.2、Table 14.2.8.5.4.2.2、Table 14.2.8.5.5.2.2］。

2.7.6.6.4.2.9　介護負担感スケールの変化

ITT での各評価時点における介助の必要性について投与群間で比較した結果を表 2.7.6.6-18 に示す。介護負担感スケールの各項目で介助が必要又は不要であった被験者数について、Fisher の正確検定ではいずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。TPP でも同様の結果であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.9.2.1.2、Table 14.2.9.2.2.2、Table 14.2.9.2.3.2、Table 14.2.9.2.4.2、Table 14.2.9.2.5.2］。

表 2.7.6.6-18　各評価時点の介護負担感スケールの各項目での介助の必要性（群間比較）（ITT）

Carer Burden Scale Item	V4 (Week 4)	V6 (Week 12)	V7 (Final Visit)
Cleaning the palm of the affected hand	p = 1.00	p = 0.39	p = 1.00
Cutting the fingernails of the affected hand	p = 0.50	p = 1.00	p = 1.00
Cleaning the armpit of the affected arm	p = 0.13	p = 0.76	p = 0.75
Putting the affected arm through the sleeve (e.g., coat, shirt, jacket)	p = 1.00	p = 0.32	p = 0.54
Applying a splint on the affected arm	p = 1.00	p = 1.00	p = 1.00

Fisher's Exact Test performed on data for patients with carer, excluding missing data, and patients where splinting was not necessary (only for the item "Applying a splint").
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 43］

介護負担感スケールのベースラインからの変化について、4 週時の「putting the affected arm through the sleeve（痙縮がみられた腕を袖に通す）」及び「cleaning the palm of the affected hand（痙縮がみられた手の掌を洗う）」では、プラセボ群と比較して NT 201 群で統計学的に有意な改善が

みられた（Wilcoxon の対応のない 2 標本検定、それぞれ p = 0.021 及び p = 0.028）［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.2.9.3.1.1.1、Table 14.2.9.3.1.2.1、Table 14.2.9.3.1.3.1、Table 14.2.9.3.2.1.1、Table 14.2.9.3.2.2.1、Table 14.2.9.3.2.3.1、Table 14.2.9.3.3.1.1、Table 14.2.9.3.3.2.1、Table 14.2.9.3.3.3.1、Table 14.2.9.3.4.1.1、Table 14.2.9.3.4.2.1、Table 14.2.9.3.4.3.1、Table 14.2.9.3.5.1.1、Table 14.2.9.3.5.2.1、Table 14.2.9.3.5.3.1］。

2.7.6.6.5　安全性

2.7.6.6.5.1　治験薬の曝露状況

臨床パターン及び投与筋肉部位ごとの平均投与量を表 2.7.6.6-19 に示す。臨床パターン及び投与筋肉部位ごとの平均投与量について、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。また、MP で投与した筋肉部位での投与量を合計した全体での平均投与量についても、投与群間で違いはみられなかった。手関節屈曲（flexed wrist）及び握りこぶし状変形（clenched fist）に対する投与量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 90.0 ± 0.00 U 及び 80.0 ± 0.00 U であった。肘屈曲（flexed elbow）に対する投与量が 142.7 ± 31.87 U と最大であった。前腕回内（pronated forearm）及び掌中の母指屈曲（thumb-in-palm）に対する投与量は、それぞれ 47.3 ± 15.46 U 及び 24.6 ± 9.06 U であった。筋肉部位ごとの投与量は、上腕二頭筋（biceps）（80.0 ± 0.00 U）、腕橈骨筋（brachioradialis）（59.7 ± 1.74 U）、橈側手根屈筋（flexor carpi radialis）（50.0 ± 0.00 U）、及び上腕筋（brachialis）（49.8 ± 1.92 U）が高かった。なお、NT 201 の 1 回の投与量は治験実施計画書では最大 400 U と規定されていたが、実際に投与した最大投与量は 435 U であった。

ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者に対する平均投与量は全体的に類似していた。

表 2.7.6.6-19　臨床パターン及び投与筋肉部位ごとの平均投与量（安全性解析対象集団）

Clinical Pattern Muscle	Treatment Group	N	Nmiss	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Flexed Wrist	Overall	146	2	90.0	0	90	90.0	90.0	90.0	90
	NT 201	73	0	90.0	0	90	90.0	90.0	90.0	90
	Placebo	73	2	90.0	0	90	90.0	90.0	90.0	90
Flexor carpi radialis	Overall	146	2	50.0	0	50	50.0	50.0	50.0	50
	NT 201	73	0	50.0	0	50	50.0	50.0	50.0	50
	Placebo	73	2	50.0	0	50	50.0	50.0	50.0	50
Flexor carpi ulnaris	Overall	146	2	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	NT 201	73	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	Placebo	73	2	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
Clenched Fist	Overall	148	0	80.0	0	80	80.0	80.0	80.0	80
	NT 201	73	0	80.0	0	80	80.0	80.0	80.0	80
	Placebo	75	0	80.0	0	80	80.0	80.0	80.0	80
Flexor digitorum superficialis	Overall	148	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	NT 201	73	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	Placebo	75	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
Flexor digitorum profundus	Overall	148	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	NT 201	73	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	Placebo	75	0	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
Flexed Elbow	Overall	109	39	142.7	31.87	60	130.0	140.0	140.0	190
	NT 201	54	19	142.4	30.22	80	130.0	140.0	140.0	190
	Placebo	55	20	143.0	33.70	60	130.0	140.0	190.0	190
Brachioradialis	Overall	65	83	59.7	1.74	50	60.0	60.0	60.0	60
	NT 201	33	40	59.7	1.74	50	60.0	60.0	60.0	60
	Placebo	32	43	59.7	1.77	50	60.0	60.0	60.0	60
Biceps	Overall	108	40	80.0	0	80	80.0	80.0	80.0	80
	NT 201	54	19	80.0	0	80	80.0	80.0	80.0	80
	Placebo	54	21	80.0	0	80	80.0	80.0	80.0	80
Brachialis	Overall	61	87	49.8	1.92	35	50.0	50.0	50.0	50
	NT 201	28	45	50.0	0	50	50.0	50.0	50.0	50
	Placebo	33	42	49.5	2.61	35	50.0	50.0	50.0	50
Pronated Forearm	Overall	73	75	47.3	15.46	25	40.0	40.0	65.0	65
	NT 201	35	38	47.0	15.91	25	40.0	40.0	65.0	65
	Placebo	38	37	47.5	15.23	25	40.0	40.0	65.0	65
Pronator quadratus	Overall	42	106	25.0	0	25	25.0	25.0	25.0	25
	NT 201	21	52	25.0	0	25	25.0	25.0	25.0	25
	Placebo	21	54	25.0	0	25	25.0	25.0	25.0	25
Pronator teres	Overall	60	88	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	NT 201	28	45	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40
	Placebo	32	43	40.0	0	40	40.0	40.0	40.0	40

表 2.7.6.6-19　臨床パターン及び投与筋肉部位ごとの平均投与量（安全性解析対象集団）（続き）

Clinical Pattern Muscle	Treatment Group	N	Nmiss	Mean	SD	Min	25%	Median	75%	Max
Thumb-in-Palm	Overall	57	91	24.6	9.06	10	20.0	20.0	30.0	40
	NT 201	26	47	25.4	10.29	10	20.0	20.0	30.0	40
	Placebo	31	44	24.0	8.00	10	20.0	20.0	30.0	40
Flexor pollicis longus	Overall	48	100	19.9	0.72	15	20.0	20.0	20.0	20
	NT 201	21	52	20.0	0	20	20.0	20.0	20.0	20
	Placebo	27	48	19.8	0.96	15	20.0	20.0	20.0	20
Adductor pollicis	Overall	24	124	10.0	0	10	10.0	10.0	10.0	10
	NT 201	14	59	10.0	0	10	10.0	10.0	10.0	10
	Placebo	10	65	10.0	0	10	10.0	10.0	10.0	10
Flexor pollicis brevis / Opponens pollicis	Overall	21	127	10.0	0	10	10.0	10.0	10.0	10
	NT 201	10	63	10.0	0	10	10.0	10.0	10.0	10
	Placebo	11	64	10.0	0	10	10.0	10.0	10.0	10
Combined Muscles	Overall	148	0	306.7	81.30	80	245.0	325.0	370.0	435
	NT 201	73	0	306.9	77.24	170	250.0	320.0	365.0	435
	Placebo	75	0	306.5	85.59	80	235.0	330.0	375.0	425

The number of units of placebo injected corresponded to the number of units of NT 201 the patient would have received had they been randomized to the NT 201 group.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 49］

2.7.6.6.5.2　有害事象の要約

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA） Version 9.1 で読み替えた。本項では原文の英語事象名［基本語（Preferred Term：PT）］を MedDRA Version 9.1 で日本語に変換して記載した。

有害事象は、因果関係を問わず、治験薬を投与した被験者で発現した医学的に好ましくない事象と定義した。本治験では、治験薬の初回投与から最終観察時（20 週時）までに発現した有害事象に加え、最終観察時から新たな治験薬投与（OLEX 期）までの間に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象も対象として解析した。

有害事象の要約を表 2.7.6.6-20 に示す。有害事象は 41/148 名（27.7%）に 79 件発現した。有害事象の発現例数は NT 201 群で 21/73 名（28.8%）、プラセボ群で 20/75 名（26.7%）と同程度であった。

有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 3/148 名（2.0%）に発現し、その内訳は NT 201 群 1/73 名（1.4%）、プラセボ群 2/75 名（2.7%）であった。高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。特に注目すべき有害事象は NT 201 群で 1/73 名（1.4%）、プラセボ群で 4/75 名（5.3%）に発現した。副作用は NT 201 群で 2/73 名（2.7%）、プラセボ群で 3/75 名（4.0%）に発現した。副作用の発現件数はプラセボ群（3 件）と比較して NT 201 群（9 件）で多く、NT 201 群では 1 名に 8 件発現した。死亡に至った有害事象はプラセボ群の 1 名に発現した。重篤な有害事象は NT 201 群では 4/73 名（5.5%）に 7 件発現したが、プラセボ群では 1/75 名（1.3%）に 1 件発現したのみであった。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、NT 201 群で 1/73 名（1.4%）に発現した。

表 2.7.6.6-20　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatments								
	NT 201 (N = 73)			Placebo (N = 75)			Total (N = 148)		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Patients with at least one AE	21	(28.8)	43	20	(26.7)	36	41	(27.7)	79
Patients with at least one severe AE	1	(1.4)	1	2	(2.7)	2	3	(2.0)	3
Patients with at least one AE of special interest	1	(1.4)	1	4	(5.3)	5	5	(3.4)	6
Patients with at least one ADR	2	(2.7)	9	3	(4.0)	3	5	(3.4)	12
Patients withdrawn from study due to AEs	1	(1.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.7)	1
Incidence of AEs that led to death	0	(0.0)	0	1	(1.3)	1	1	(0.7)	1
Patients with at least one SAE	4	(5.5)	7	1	(1.3)	1	5	(3.4)	8

AEs were counted only once per level (preferred term, system organ class, overall)
AE: Adverse event, E: number of events.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 50］

2.7.6.6.5.2.1　　有害事象

安全性解析対象集団で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.6.6-21 に示す。有害事象は、NT 201 群で 21/73 名（28.8%）、プラセボ群で 20/75 名（26.7%）に発現した。有害事象の発現例数に投与群間で差はみられなかったが、発現件数はプラセボ群（36 件）と比較して NT 201 群（43 件）で多かった。

NT 201 群で発現例数が多かった有害事象は、高血糖［3/73 名（4.1%）］、下痢、てんかん、頭痛、及び高コレステロール血症［各 2/73 名（2.7%）］であった。このうち、高血糖はプラセボ群では認められず、NT 201 群とプラセボ群の間に明らかな差がみられた。

ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者 7/36 名（19.4%）で 14 件、治療歴のない被験者 34/112 名（30.4%）で 65 件の有害事象が発現した。治療歴のある被験者 7 名のうち、NT 201 群は 1/21 名（4.8%）、プラセボ群は 6/15 名（40.0%）であった。治療歴のない被験者 34 名のうち、NT 201 群は 20/52 名（38.5%）、プラセボ群は 14/60 名（23.3%）であった。全体で発現件数が多かった有害事象は、治療歴のある被験者では熱感［NT 201 群：1/21 名（4.8%）4 件］及び頭痛［NT 201 群：1/21 名（4.8%）3 件］であり、いずれも NT 201 群の同一被験者に発現した。治療歴のない被験者では、下痢［NT 201 群：2/52 名（3.8%）2 件、プラセボ群：2/60 名（3.3%）2 件］が最も多く発現した。高血糖［3/52 名（5.8%）3 件］、てんかん、及び高コレステロール血症［NT 201 群：各 2/52 名（3.8%）2 件］は NT 201 群の治療歴のない被験者でみられたが、プラセボ群の治療歴のない被験者ではみられなかった。また、嘔吐［プラセボ群：2/60 名（3.3%）］はプラセボ群の治療歴のない被験者でみられたが、NT 201 群の治療歴のない被験者ではみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.3.2、Table 14.3.3.3］。

重症度別の有害事象の発現例数は、軽度が NT 201 群で 18/73 名（24.7%）、プラセボ群で 14/75 名（18.7%）、中等度が NT 201 群で 7/73 名（9.6%）、プラセボ群で 7/75 名（9.3%）、高度が NT 201 群で 1/73 名（1.4%）、プラセボ群で 2/75 名（2.7%）といずれも投与群間で差はみられなかった。

高度の有害事象は、NT 201 群でてんかん重積状態が 1 名、プラセボ群で頭蓋内血腫及び白癬感染が各 1 名にみられ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 52］。重症度別の有害事象の発現割合について、軽度の有害事象は治療歴のある被験者［4/36 名（11.1%）］と比較して治療歴のない被験者［28/112 名（25.0%）］で高く、中等度の有害事象も治療歴のある被験者［2/36 名（5.6%）］と比較して治療歴のない被験者［12/112 名（10.7%）］で高かった。高度の有害事象は治療歴のある被験者［1/36 名（2.8%）］と治療歴のない被験者［2/112 名（1.8%）］で同程度であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.4.2、Table 14.3.4.3］。

有害事象の転帰はほとんどが回復又は軽快であった。NT 201 群では 2 名で転帰が不明であり、3 名で転帰が未回復であった。プラセボ群では 4 名で転帰が未回復であった。概して有害事象の転帰について、治療歴のある被験者と治療歴のない被験者では類似していた［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.7.1、Table 14.3.7.2、Table 14.3.7.3］。

表 2.7.6.6-21　2 名以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

		Treatments								
System Organ Class	器官別大分類	NT 201 (N = 73)			Placebo (N = 75)			Total (N = 148)		
Preferred term	基本語	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Nervous System Disorders	神経系障害	5	(6.8)	10	7	(9.3)	7	12	(8.1)	17
Headache	頭痛	2	(2.7)	4	1	(1.3)	1	3	(2.0)	5
Epilepsy	てんかん	2	(2.7)	2	0	(0.0)	0	2	(1.4)	2
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	6	(8.2)	6	3	(4.0)	3	9	(6.1)	9
Hypercholesterolemia	高コレステロール血症	2	(2.7)	2	1	(1.3)	1	3	(2.0)	3
Hyperglycemia	高血糖	3	(4.1)	3	0	(0.0)	0	3	(2.0)	3
Diabetes Mellitus	糖尿病	1	(1.4)	1	1	(1.3)	1	2	(1.4)	2
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	3	(4.1)	3	5	(6.7)	8	8	(5.4)	11
Diarrhea	下痢	2	(2.7)	2	2	(2.7)	2	4	(2.7)	4
Vomiting	嘔吐	0	(0.0)	0	2	(2.7)	2	2	(1.4)	2
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	5	(6.8)	6	2	(2.7)	3	7	(4.7)	9
Contusion	挫傷	1	(1.4)	1	2	(2.7)	3	3	(2.0)	4
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	2	(2.7)	2	5	(6.7)	5	7	(4.7)	7
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	3	(4.1)	6	3	(4.0)	3	6	(4.1)	9
Investigations	臨床検査	2	(2.7)	2	1	(1.3)	2	3	(2.0)	4
Vascular Disorders	血管障害	1	(1.4)	1	2	(2.7)	2	3	(2.0)	3
Hypertension	高血圧	1	(1.4)	1	1	(1.3)	1	2	(1.4)	2
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1	(1.4)	2	1	(1.3)	1	2	(1.4)	3
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	(1.4)	1	1	(1.3)	1	2	(1.4)	2
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	1	(1.4)	1	1	(1.3)	1	2	(1.4)	2

AEs were counted only once per level (preferred term, system organ class, overall).
Body system totals were not necessarily the sum of individual AEs due to patients with more than one AE.
AE: Adverse event, E: number of events.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 51］

2.7.6.6.5.2.2　副作用

すべての副作用を表 2.7.6.6-22 に示す。副作用は NT 201 群で 2/73 名（2.7%）に 9 件、プラセボ群で 3/75 名（4.0%）に 3 件発現した。副作用の発現例数に投与群間で差はみられなかったが、発現件数は NT 201 群の 1 名で 8 件の副作用が発現したため、プラセボ群と比較して NT 201 群で多かった。

発現件数が多かった副作用は熱感（4 件）及び頭痛（3 件）であり、いずれも NT 201 群の同一被験者に発現した。

副作用の発現割合は、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者［3/112 名（2.7%）］と治療歴のある被験者［2/36 名（5.6%）］で類似していたが、治療歴のある被験者では前述した NT 201 群の 1 名で発現件数が多かったため、プラセボ群（3 件）と比較して NT 201 群（9 件）で発現件数が多かった。治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者共に、副作用の発現割合に投与群間で差はみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.5.2、Table 14.3.5.3］。

副作用の重症度は、NT 201 群で中等度の異常感覚が 1 名でみられたことを除き、いずれも軽度であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.6.1］。また、副作用の転帰は、いずれも回復であった。

副作用の種類、重症度、又は転帰に投与群間及びボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無で臨床的に問題となる違いはみられなかった。

表 2.7.6.6-22　すべての副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred term	器官別大分類 基本語	Treatments NT 201 (N = 73)	 Placebo (N = 75)	 Total (N = 148)
Patients with ADRs	副作用	2 (2.7)	3 (4.0)	5 (3.4)
Nervous System Disorders	神経系障害	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
Headache	頭痛	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Dysphagia	嚥下障害	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
General Disorders and Administration. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.0)
Feeling Hot	熱感	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Injection Site Haematoma	注射部位血腫	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Injection Site Pain	注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)

Patients are counted only once for each category of final causal relationship within each level (preferred term, system organ class, overall).
ADRs: Adverse Drug Reactions.
Dictionary: MedDRA 9.1.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.5.1.］

2.7.6.6.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.6.5.3.1　死亡

プラセボ群の 1 名が死亡した。死亡に至った有害事象は高度の頭蓋内血腫であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（表 2.7.6.6-23）。

2.7.6.6.5.3.2　　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6-23 に示す。重篤な有害事象は、NT 201 群では 4/73 名（5.5%）に 7 件発現したが、プラセボ群では 1/75 名（1.3%）に 1 件発現したのみであった。8 件の重篤な有害事象のうち 4 件は器官別大分類（System Organ Class：SOC）の「神経系障害」に分類される有害事象であり、これら 4 件中 3 件（てんかん、不全対麻痺、及びてんかん重積状態）は同一の被験者で発現した。プラセボ群の頭蓋内血腫（死亡）、NT 201 群のてんかん及び不全対麻痺（いずれも未回復）を除き、いずれの重篤な有害事象も転帰は回復であった。NT 201 群の不全対麻痺は治験中止に至った有害事象であった。

本治験で発現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 2.7.6.6-23　重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Patient number	Treatment group	SAE (System organ class / preferred term)	重篤な有害事象（器官別大分類／基本語）	Relationship to study medication	Intensity	Outcome
[redacted]	NT 201	Nervous System Disorders Epilepsy	神経系障害 てんかん	Not Related	Moderate	Not Recovered / Not Resolved
[redacted]	NT 201	Nervous System Disorders Paraparesis	神経系障害 不全対麻痺	Not Related	Moderate	Not Recovered / Not Resolved
[redacted]	NT 201	Nervous System Disorders Status Epilepticus	神経系障害 てんかん重積状態	Not Related	Severe	Recovered / Resolved
[redacted]	NT 201	Vascular Disorders Hypertension	血管障害 高血圧	Not Related	Mild	Recovered / Resolved
[redacted]	NT 201	Ear and Labyrinth Disorders Vertigo	耳および迷路障害 回転性めまい	Not Related	Mild	Recovered / Resolved
[redacted]	NT 201	Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Bronchitis Chronic	呼吸器、胸郭および縦隔障害 慢性気管支炎	Not Related	Mild	Recovered / Resolved
[redacted]	NT 201	Infections and Infestations Cellulitis	感染症および寄生虫症 蜂巣炎	Not Related	Moderate	Recovered / Resolved
[redacted]	Placebo	Nervous System Disorders Intracranial Hematoma	神経系障害 頭蓋内血腫	Not Related	Severe	Fatal

AEs were counted only once per level (system organ class, preferred term, overall) taken at the worst intensity, final causal relationship, final outcome, or taken at the worst intensity and then the final causal relationship within that intensity.
Body system totals were not necessarily the sum of individual AEs due to patients with more than one AE.
出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 55］

2.7.6.6.5.3.3　　その他の重要な有害事象

2.7.6.6.5.3.3.1　　治験中止に至った有害事象

有害事象により治験を中止した被験者は、NT 201 群及びプラセボ群で各 1 名であった。NT 201 群の 1 名では治験中止に至った有害事象として中等度の不全対麻痺が発現した。プラセボ群の 1 名は高度の頭蓋内血腫により治験から脱落した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と

判断された。また、それぞれの有害事象の転帰は、不全対麻痺が未回復、頭蓋内血腫が死亡であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.25.1、Table 14.3.26.1、Table 14.3.30.1、Table 14.3.31.1］。

2.7.6.6.5.3.3.2　　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、毒素の拡散を示す可能性があると考えられる事象として、呼吸困難、呼吸器感染、口内乾燥、嚥下障害、会話障害、顔面筋力低下、及び全身筋力低下とした。また、治験担当医師により、毒素の拡散によるものと考えられたその他すべての兆候及び症状も、特に注目すべき有害事象とした。特に注目すべき有害事象の一覧を表 2.7.6.6-24 に示す。特に注目すべき有害事象は、プラセボ群では 4/75 名（5.3%）に 5 件発現したが、NT 201 群では 1/73 名（1.4%）に 1 件発現したのみであった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.16.1］。報告された特に注目すべき有害事象は、いずれも SOC の「感染症および寄生虫症」又は「胃腸障害」に分類される有害事象であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は NT 201 群と比較してプラセボ群で高かった。特に注目すべき有害事象の重症度は、プラセボ群の 1 名で発現した中等度のインフルエンザを除き、いずれも軽度であった。また、プラセボ群の 1 名で発現した嚥下障害を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤と判断された特に注目すべき有害事象はなかった。転帰はプラセボ群の 1 名に発現した鼻炎が軽快であったことを除き、いずれも回復であった。

特に注目すべき有害事象の発現割合について、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者［1/36 名（2.8%）］と治療歴のない被験者［4/112 名（3.6%）］の間に差はみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.16.2、Table 14.3.16.3］。

表 2.7.6.6-24　特に注目すべき有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Patient number	Treatment group	AE of Special Interest (System organ class / preferred term)	特に注目すべき有害事象（器官別大分類／基本語）	Relationship to study medication	Intensity	Outcome	Seriousness
[redacted]	NT 201	Infections and Infestations Nasopharyngitis	感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎	Not Related	Mild	Recovered / Resolved	Not Serious
[redacted]	Placebo	Gastrointestinal Disorders Dysphagia	胃腸障害 嚥下障害	Related	Mild	Recovered / Resolved	Not Serious
[redacted]	Placebo	Infections and Infestations Rhinitis	感染症および寄生虫症 鼻炎	Not Related	Mild	Recovering / Resolving	Not Serious
[redacted]	Placebo	Infections and Infestations Pharyngitis	感染症および寄生虫症 咽頭炎	Not Related	Mild	Recovered / Resolved	Not Serious
[redacted]	Placebo	Infections and Infestations Influenza	感染症および寄生虫症 インフルエンザ	Not Related	Moderate	Recovered / Resolved	Not Serious
[redacted]	Placebo	Infections and Infestations Respiratory tract infection	感染症および寄生虫症 気道感染	Not Related	Mild	Recovered / Resolved	Not Serious

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Table 54］

2.7.6.6.5.4　　臨床検査値の評価

血液学的パラメータの平均値について、いずれの投与群でもスクリーニング時から 4 週時又は最終来院時までに大きな変化はみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 56］。また、臨床的に問題となる臨床検査値異常の発現割合は低く、投与群間で明らかな違いはみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.38.3.1～Table 14.3.38.3.16］。

生化学的パラメータの平均値について、いずれの投与群でもスクリーニング時から 4 週時又は最終来院時までに大きな変化はみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 57］。LDL コレステロールの上昇、総コレステロールの上昇、及びグルコースの上昇を除き、臨床的に問題となる臨床検査値異常の発現割合は低かった。臨床的に問題となる LDL コレステロールの上昇の発現割合はスクリーニング時にプラセボ群［11/75 名（14.7%）］と比較して NT 201 群［16/73 名（21.9%）］でわずかに高く、臨床的に問題となる総コレステロールの上昇の発現割合は 4 週時にプラセボ群［6/75 名（8.0%）］と比較して NT 201 群［13/73 名（17.8%）］でわずかに高かった。臨床的に問題となるグルコースの上昇の発現割合はスクリーニング時に NT 201 群［2/73 名（2.7%）］と比較してプラセボ群［8/75 名（10.7%）］で高かった。その他に臨床的に問題となる臨床検査値異常の発現割合に、投与群間で明らかな違いはみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.38.3.17～Table 14.3.38.3.31］。

2.7.6.6.5.5　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.6.5.5.1　抗ボツリヌス毒素抗体

安全性解析対象集団のほとんどの被験者（141 名以上、95.3%）で、スクリーニング時、4 週時及び最終来院時の蛍光免疫測定法（Fluorescence Immunoassay：FIA）の結果は陰性であった。スクリーニング時では NT 201 群で 2/73 名（2.7%）、プラセボ群で 2/75 名（2.7%）、4 週時では NT 201 群で 2/73 名（2.7%）、プラセボ群で 1/75 名（1.3%）、最終来院時では NT 201 群で 3/73 名（4.1%）に陽性反応がみられた。中和抗体を確認するため、これらの被験者の検体を片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA）を用いて検査した結果、いずれも陰性であり、NT 201 を投与した被験者では中和抗体発現に至る投与後の免疫反応がみられた被験者がいなかったことが示された［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.40］。

2.7.6.6.5.5.2　バイタルサイン

いずれの評価時点でも、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数並びに体重）に投与群間で明らかな違いはみられなかった。また、ベースラインからの臨床的に問題となる変化はみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.42.1.1～Table 14.3.42.1.5］。

2.7.6.6.5.5.3　身体所見及び神経学的検査

スクリーニング時及び最終来院時の身体所見及び神経学的所見について、投与群間で同様であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.43、Table 14.3.44］。

2.7.6.6.5.5.4　MRC スケール

筋力を MRC スケールを用いて評価した結果、肘関節屈筋（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

fxtensors（second to fifth fingers）］について、いずれの投与群でも多くの被験者でベースラインから改善又は不変であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.45.3.1.1、Table 14.3.45.3.1.2、Table 14.3.45.3.2.1、Table 14.3.45.3.2.2、Table 14.3.45.3.3.1、Table 14.3.45.3.3.2、Table 14.3.45.3.4.1、Table 14.3.45.3.4.2］。

2.7.6.6.5.5.5　医師による忍容性の全般的評価

安全性解析対象集団での医師による忍容性の全般的評価を図 2.7.6.6-4 に示す。医師による忍容性の全般的評価の結果、ほとんどの被験者が「very good（非常に良い）」（102 名、68.9%）又は「good（良い）」（41 名、27.7%）と評価された。投与群間に明らかな違いはみられなかった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.46.1］。

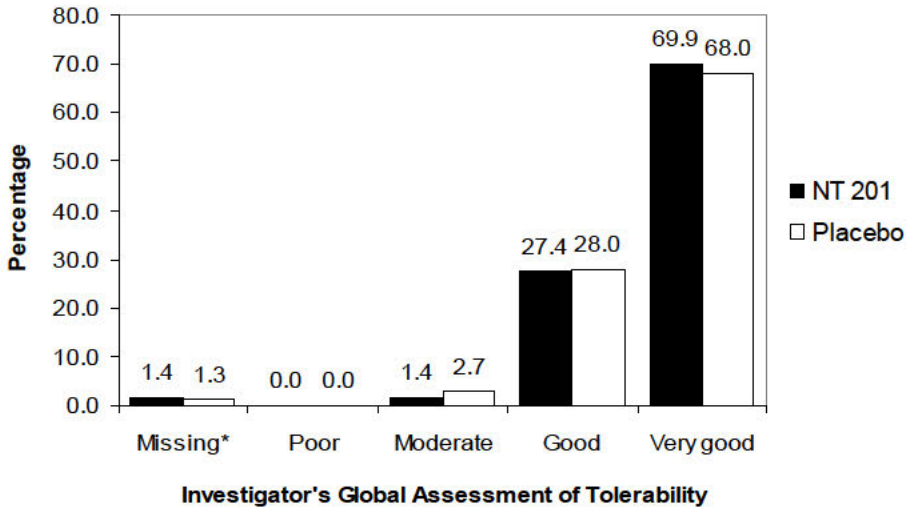


図 2.7.6.6-4　医師による忍容性の全般的評価（安全性解析対象集団）

出典：［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Text Figure 27］

2.7.6.6.5.5.6　International Normalized Ratio（INR）

INR は、スクリーニング時（Visit 1）、ベースライン（Visit 2）、4 週時（Visit 4）、及び最終来院時（Visit 7）に測定した。安全性解析対象集団では、治験実施医療機関で測定され、症例報告書に記録された結果について、いずれの投与群でもスクリーニング時及びベースラインで INR の平均値は 2.5 以下であった。また、中央測定機関での測定結果は、いずれの投与群でもスクリーニング時、4 週時及び最終来院時で INR の平均値は 2.5 以下であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.39］。

2.7.6.6.5.5.7　妊娠検査

スクリーニング時（Visit 1）、ベースライン（Visit 2）、及び最終来院時（Visit 7）に、妊娠の可能性がある女性を対象に妊娠検査を実施した結果、スクリーニング時及び最終来院時で欠測があった 2 名を除き、いずれも陰性であった［5.3.5.1-3　海外 0410/1 試験　Table 14.3.41］。

2.7.6.6.6　結論

2.7.6.6.6.1　有効性の結論

主要評価項目である 4 週時における手関節屈筋でのレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合は NT 201 群で 68.5%、プラセボ群で 37.3%であり、プラセボ群と比較して NT 201 群で高かった。主解析（独立変数に事前に規定した共変量及び因子をすべて含むフルモデルによるロジスティック回帰、欠測値に対する補完なし）の結果、プラセボ群に対する NT 201 群のオッズ比（95%信頼区間）は 3.97（1.90～8.30）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

また、各評価時点での各原因筋におけるレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の解析では、手関節屈筋、手指屈筋、肘関節屈筋、母指屈筋、及び前腕回内筋でも NT 201 投与による有効性がみられた。さらに、NT 201 投与により、医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価、12 週時までの各評価時点での主要な DAS 評価項目における DAS スコア、並びに 4 週時の介護負担感スケール「putting the affected arm through the sleeve（痙縮がみられた腕を袖に通す）」及び「cleaning the palm of the affected hand（痙縮がみられた手の掌を洗う）」では統計学的に有意な改善がみられた。

以上より、脳卒中後の上肢痙縮に対する NT 201 の有効性が確認された。

2.7.6.6.6.2　安全性の結論

有害事象の発現割合は、NT 201 群（28.8%）とプラセボ群（26.7%）で同程度であった。プラセボ群の 1 名（1.3%）が、重篤な有害事象である頭蓋内血腫のため死亡した。NT 201 群の 1 名（1.4%）は、重篤な有害事象である不全対麻痺のため、治験を中止した。重篤な有害事象は NT 201 群で 4 名（5.5%）に 7 件、プラセボ群で 1 名（1.3%）に 1 件発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。高度の有害事象は NT 201 群で 1 名（1.4%）に 1 件、プラセボ群で 2 名（2.7%）に 2 件発現した。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は NT 201 群で 1 名（1.4%）、プラセボ群で 4 名（5.3%）に発現した。副作用は NT 201 群で 2 名（2.7%）、プラセボ群で 3 名（4.0%）に発現した。

臨床検査値異常、バイタルサイン、身体所見、及び神経学的検査について、投与群間で明らかな違いはみられなかった。抗ボツリヌス毒素抗体検査で、FIA の結果が陽性であった被験者のうち、マウス HDA で抗体価陽性であった被験者はいなかった。MRC スケールを用いて評価した結果、麻痺作用に基づく作用メカニズムにかかわらず、NT 201 群では筋力低下を示す被験者がほとんどいなかったことが示唆された。医師による忍容性の全般的評価について、96%を超える被験者で忍容性が「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」と評価され、投与群間に統計学的有意差はみられなかった。

以上より、脳卒中後の上肢痙縮を有する被験者に NT 201 を最大 435 U まで投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性上問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.7 脳卒中後の上肢痙縮に対するNT 201の有効性及び安全性を検討する非盲検継続試験

[5.3.5.1 4, MRZ 60201 0410/2（参考資料）]

2.7.6.7.1 試験の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法

項目	内容
治験の標題	脳卒中後の上肢痙縮に対するNT 201の有効性及び安全性を検討する非盲検継続試験
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0410/2（海外 0410/2 試験）
実施施設	3ヵ国（チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド）の23施設で治験を実施した。
公表文献	Kanovsky P, Sassin I, Comes G, Grafe S, Platz T. Repeated injections of NT 201 (Xeomin; Botulinum neurotoxin free from complexing proteins) in upper limb poststroke spasticity patients. Abstract submitted 2009.
開発のフェーズ	第III相試験
治験期間	非盲検継続（Open-Label Extension：OLEX）期の最初の被験者の登録日： 2006年9月[redacted]日 OLEX期の最後の被験者の完了日：2008年5月[redacted]日
目的	脳卒中後の上肢痙縮を有する患者にNT 201を1年以上反復投与したときの有効性及び安全性の検討、並びに機能障害及び介護者の負担に対する治療の影響を検討する。
治験デザイン	本治験は多施設共同前向き試験であった。OLEX期は、非盲検非対照反復投与デザインで実施した。二重盲検プラセボ対照無作為化デザインで実施した主要評価期（Main Period：MP）に続きOLEX期を実施した。
被験者数	【計画時】 MPを完了した被験者がOLEX期に移行できることとした。 【解析時】 OLEX期移行例：145名（MPの投与群：NT 201群71名、プラセボ群74名） 完了例：120名 安全性解析対象集団：145名 Intent-to-Treat（ITT）：145名 治験実施計画書適合集団（Treated per-Protocol：TPP）：145名
診断及び主な組入れ基準	OLEX期では、特定の組入れ基準は設定しなかった。
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まないA型ボツリヌス毒素）］粉末。バイアル当たりボツリヌス毒素100 U、ヒト血清アルブミン1 mg、ショ糖4.7 mgを含有。 投与量：各投与サイクルにNT 201を最大400 U（8 mLに相当）を投与（投与量は用量範囲内で調整）。OLEX期では投与回数は最大5回とした。 投与方法：筋電図検査（可能であれば電気刺激を用いた）による管理下で筋肉内投与 Batch number：[redacted]
対照薬投与量及び投与方法	本治験のOLEX期には該当せず

表 2.7.6.7-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
観察期間	本治験の OLEX 期は最短 48 週間、最長 69 週間（± 3 日）であり、治験薬の最終投与時期によって決まった。
評価項目（方法）及び評価基準	有効性副次評価項目（有効性主要評価項目は設定しなかった）： ・ 各原因筋での Ashworth Scale（AS）スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者の割合 ・ 主要な機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS）評価項目（principal therapeutic domain）における DAS スコアのベースラインからの変化 ・ 介護負担感スケール（改訂版） ・ 有効性の全般的評価（Global Assessment of Efficacy） ・ 効果持続期間 安全性評価項目： ・ 有害事象 ・ 身体所見及び神経学的検査 ・ Medical Research Council（MRC）スケール ・ バイタルサイン及び体重 ・ 臨床検査値 ・ 抗ボツリヌス毒素抗体検査 ・ 妊娠検査 ・ 医師による忍容性の全般的評価
統計手法	有効性評価項目は ITT（1 次）及び TPP（2 次）を対象に記述的及び探索的な方法により解析した。安全性評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述統計量、度数分布表、及び該当する場合はシフトテーブルを用いて解析した。検定手順はいずれも探索的であった。痙縮がみられる上肢での AS スコア、DAS スコア、及び介護負担感スケールスコアについて、それぞれの投与サイクルでの治験薬投与から評価時点までの変化量を解析するために Wilcoxon の符号順位検定を用いた。
結論	A 型ボツリヌス毒素製剤である NT 201 を反復投与したときの安全性及び脳卒中後の上肢痙縮の治療としての有効性が示された。NT 201 投与により、脳卒中後の痙縮に関連した機能障害の改善に加えて、症状がある上肢の筋緊張の低下に対して臨床的に意味があり、統計学的にも有意な改善がみられた。NT 201 投与による有効性の全般的評価について、医師、被験者、及び介護者の大多数は「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」と評価した。NT 201 の忍容性は良好であり、予想された安全性上の問題はみられなかった。また、NT 201 反復投与後に中和抗体が認められた被験者はいなかった。 OLEX 期の結果は、MP の結果と一致していた。全体的にリスクベネフィット比は良好であり、脳卒中後の上肢痙縮に対する治療薬として NT 201 を推奨する結果であった。
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.7-2 検査・観察（MP）

	Double-Blind Treatment Period								
	Mandatory visits						Optional Phase [c]		Mandatory Visit [d]
Trial Visit	Screening Visit Day –7 (± 3 days)	Baseline Visit Day 0	Control Visit Week 2 (± 3 days)	Control Visit Week 4 (± 3 days)	Control Visit Week 8 (± 3 days)	Control Visit Week 12 (± 3 days)	Telephone Contacts [T] Week 14/18 (± 3 days)	Optional Visits Main [OVM] Week 16 (± 3 days) or Week 12 – 20	Final Visit of the Main Period Week 12 – 20 (± 3 days)
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	T	OVM	V7 [c]
Informed Consent	X								
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X							
Demographic Data/Med. Hist./ Con. Dis./Con. Med. [a]/ Phys. And occupational therapy [b]	X								
Changes Con. Dis./Con. Med./ Phys. and occupational therapy [b]		X	X	X	X	X	X	X	X
Phys./Neurol. Exam./Body Weight	X								X
Medical Research Council [MRC] Scale	X			X		X			X
Pregnancy Test [e]	X	X							X
Clinical Chemistry, Hematology	X			X					X
International Normalized Ratio [INR]	X[f]	X [f]		X					X [f]
Antibody Assessment	X			X					X
Electrocardiogram [ECG]	X								
Carer Burden Scale		X		X		X			X
Assessment of Efficacy/Tolerability									X
Ashworth Scale, Disability Assessment Scale [DAS], Vital Signs	X	X	X	X	X	X		X	X
Randomization		X							
Trial Medication Injection [g]		X				Ask for need [h]	Ask for need [h]	Ask for need [h]	Ask for need [h]
Onset [O]/Waning [W] of effect [i]			X (O)	X (O/W)	X (O/W)	X (O/W)	X (W)	X (W)	X (W)
Adverse events	X [j]	X [j]	X	X	X	X	X	X	X
Termination of the Main Period									X

a) For patients pre-treated with Botulinum Toxin of any serotype, the dose of the last treatment was to be documented for wrist and finger flexors.

b) Physical and occupational therapy or any other rehabilitation treatment of spasticity was to be recorded.

c) Telephone contacts/optional visits were to be performed for patients who did not receive a new injection of trial medication at Week 12.

d) If the patient and Investigator agreed there was a need for a new injection at any visit between Week 12 and Week 20, this was to be designated V7 (Final Visit of the Main Period), and included all assessments for the Final Visit of the Main Period. The new injection with trial medication will be part of the OLEX Period (Injection Visit). If there was no need for a new injection at Week 20, the patient was not to be injected.

e) Had to be performed only in women of childbearing potential. V1 (Screening Visit, Day -7): blood test; Baseline Visit (V2, Day 0): urine test. V7 (Final Visit of the Main Period): blood test; however, if the patient received an NT 201 injection on the same day: additional urine test (negative result required before each injection).
f) For patients receiving anticoagulation therapy (except for patients treated with acetyl salicylic acid), the INR was to be assessed using the finger-stick method at the Screening Visit and on the injection day. The INR value had to be ≤ 2.5 prior to the injection, as assessed on the injection day.
g) For determination of trial medication dosage, the clinical pattern of spasticity was to be assessed and the corresponding muscles injected.
h) Patients were asked if they had the need for a new injection.
i) Patients were asked regarding treatment effect (onset/waning).
j) Baseline Complaints were defined as any untoward medical occurrence appearing between signature of the informed consent and injection of trial medication. Baseline Complaints were documented on the AE Form.

出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Figure 2］

表 2.7.6.7-3 検査・観察（OLEX 期）

	Open-Label Treatment Period Maximum 48 weeks (+1 week tolerance)					Safety Observation Period [a] maximum 20 weeks (± 3 days) after last Injection Visit
Trial Visit	Injection Visits [d] as required, Week 48 (+1 week tolerance) at the latest: V8, V10, V12, V14, V16	Telephone Contacts [T] [e] Day 7 (±3 days) after V8, V10, V12, V14, V16	Control Visits[W4] V9, V11, V13, V15, V17	Optional Visits OLEX [b] [OVO]	Optional T [e], at Week 20 after Injection Visit	Trial Termination Visit: V18 (between Week 48 to a maximum of Week 69)
Changes in Con. Dis./Con. Med. /Phys. and occupational therapy [c]	X	X	X	X	X	X
Phys./Neurol. Examination	X[3 inj]					X
MRC Scale	X		X			X
Body Weight	X					X
Pregnancy Test	X [f]					X [f]
Clinical Chemistry, Hematology [g]	X					X
INR	X [h]					X
Antibody Assessment	X [i]		X [2 inj]			X
Vital Signs	X		X	X		X
Carer Burden Scale	X		X			
Assessment of Efficacy/Tolerability	X [j]					X
Ashworth Scale	X		X	X		X
DAS	X		X			X
Ask patient of need for new injection [k]	X			X	X	
Trial Medication Injection [l]	X					
Documentation of treatment effect	X [j]		X	X		X
Adverse events	X	X	X	X	X	X
Trial termination						X

a) Telephone contact one week after the last Injection Visit as well as the Control Visit four weeks after the last Injection Visit was part of the Safety Observation Period.

b) If the patient had the need for a new injection, but the Investigator did not see a medical need, the patient was not injected. This was documented as an OVO and a new visit was arranged with the patient, four weeks following the OVO at the latest.

c) Changes in physical and occupational therapy or in any other rehabilitation treatment of spasticity were recorded.

d) At least 12 weeks between injections.

e) One week (± 3 days) after each Injection Visit the patient was contacted by telephone to assess any new AEs or any changes in AEs / Concomitant Medication / Concomitant Diseases / Changes in physical and occupational therapy or in any other rehabilitation treatment of spasticity. If patient did not attend for a new injection, telephone contact was made at Week 20 after the last Injection Visit and / or after the Last Visit of the Main Period.

f) Had to be performed only for women of childbearing potential: urine test at Injection Visit (negative result required before each injection). At Trial Termination Visit: blood test.

g) Blood sampling for clinical chemistry and hematology.
h) For patients receiving anticoagulation therapy (except for patients treated with acetyl salicylic acid), the INR had to be assessed by the finger-stick method before each injection of trial medication and the value had to be ≤ 2.5 on the injection day.
i) Blood sampling before each injection for Botulinum Toxin antibody assessment.
j) First assessments during the OLEX Period were performed before the second injection of trial medication (at V10).
k) Asked for need of a new injection.
l) For determination of trial medication dosage, the clinical pattern of spasticity was assessed and the corresponding muscles injected.

2.inj: Antibodies assessment 4 weeks after administration of the second injection during the OLEX Period (V11, Control Visit).
3.inj: These examinations were performed at the visit when the third injection was administered during the OLEX Period (at V12).
W4: Four weeks (± 3 days) after each Injection Visit during the OLEX Period the patient attended for a Control Visit.

出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Figure 3］

2.7.6.7.2　有効性

OLEX 期の有効性の解析は安全性解析対象集団で実施した。OLEX 期の ITT は安全性解析対象集団と一致していた。なお、OLEX 期の TPP は、ITT のうち重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者を除いた集団と定義していたが、重大な治験実施計画書からの逸脱はなかったため、OLEX 期では ITT 及び TPP それぞれでの有効性の解析を実施しなかった。

各原因筋における各サイクルの投与から 4 週後でのレスポンダー［AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者］の割合及び AS スコアの変化量に対する p 値（Wilcoxon の符号順位検定）を表 2.7.6.7-4 に示す。サイクル 1 からサイクル 4 では、各サイクルの 4 週時のレスポンダーの割合は、手関節屈筋（wrist flexors）では 66.3%～75.5%、手指屈筋（finger flexors）では 71.8%～80.6%、前腕回内筋（forearm pronators）では 48.8%～78.2%、肘関節屈筋（elbow flexors）では 58.4%～68.3%、及び母指屈筋（thumb flexors）では 64.9%～78.0%であり、各サイクルの投与前からの変化量の検定結果はいずれも統計学的に有意であった。サイクル 5 では、手関節屈筋、手指屈筋、及び前腕回内筋で投与前からの変化量は統計学的に有意であったが、母指屈筋及び肘関節屈筋では統計学的に有意ではなかった。なお、サイクル 5 の投与を実施した被験者は少なかったため、結果の解釈については注意すべきである。

表 2.7.6.7-4　各原因筋における各サイクルの投与から 4 週後での AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	Response Rate Overall (N=145)		
	Rate N (%)	Sample Size	p-value
Wrist flexors			
1st Inj Interval	103 (73.0)	141	< 0.0001
2nd Inj Interval	90 (74.4)	121	< 0.0001
3rd Inj Interval	77 (75.5)	102	< 0.0001
4th Inj Interval	53 (66.3)	80	< 0.0001
5th Inj Interval	12 (75.0)	16	0.0005
Elbow flexors			
1st Inj Interval	84 (68.3)	123	< 0.0001
2nd Inj Interval	63 (58.9)	107	< 0.0001
3rd Inj Interval	52 (58.4)	89	< 0.0001
4th Inj Interval	39 (60.0)	65	< 0.0001
5th Inj Interval	3 (42.9)	7	n.s.
Finger flexors			
1st Inj Interval	112 (80.6)	139	< 0.0001
2nd Inj Interval	86 (72.9)	118	< 0.0001
3rd Inj Interval	74 (71.8)	103	< 0.0001
4th Inj Interval	60 (76.9)	78	< 0.0001
5th Inj Interval	9 (56.3)	16	0.0039
Thumb flexors			
1st Inj Interval	46 (78.0)	59	< 0.0001
2nd Inj Interval	38 (65.5)	58	< 0.0001
3rd Inj Interval	37 (74.0)	50	< 0.0001
4th Inj Interval	24 (64.9)	37	< 0.0001
5th Inj Interval	5 (62.5)	8	n.s.
Forearm pronators			
1st Inj Interval	61 (78.2)	78	< 0.0001
2nd Inj Interval	38 (58.5)	65	< 0.0001
3rd Inj Interval	41 (75.9)	54	< 0.0001
4th Inj Interval	20 (48.8)	41	< 0.0001
5th Inj Interval	6 (75.0)	8	0.0313

n.s: not statistically significant; Inj:Injection.
Inj Interval: 4 weeks after each injection
出典：[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 16、Text Table 17、Text Table 18、Text Table 19、Text Table 20]

主要な DAS 評価項目における DAS スコアの分布の変化について、各サイクルの投与から 4 週後では、いずれの評価時点でも統計学的に有意な改善がみられた（Wilcoxon の符号付順位検定、$p \leq 0.0313$）[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 22]。また、OLEX 期の各投与サイクルでは、それぞれの DAS 評価項目［手の衛生状態（hygiene）、着衣動作（dressing）、肢位（limb position）、及び疼痛（pain）］の分布の変化について、サイクル 4 及びサイクル 5 の投与から 4 週後の疼痛、並びにサイクル 5 の投与から 4 週後の手の衛生状態、着衣動作、及び肢位を除いたすべての評価時点で臨床的意義があり、統計学的に有意な改善がみられた（Wilcoxon の符号付順位検定、$p < 0.0001$）[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 24、Text Table 25、Text Table 26、Text Table 27]。

医師、被験者、及び介護者による有効性の全般的評価について、OLEX 期を通して、医師、被験者、及び介護者の 56.3%～84.0%が「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」と評価した[5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Figure 20]。

介護負担感スケールを用いた評価でも、「Cleaning the palm of the affected hand（痙縮のある手の掌を洗う）」及び「Cutting the fingernails of the affected hand（痙縮のある手の爪を切る）」では、サイクル 1 からサイクル 4 で評価カテゴリーの分布の変化について統計学的に有意な改善がみられた（Wilcoxon の符号順位検定、$p \leq 0.0234$ 及び $p \leq 0.0049$）。サイクル 5 では、投与を実施した被験者数が少なく（16 名）、意味のある結果は得られなかった。他の項目でも、一つ以上のサイクルで統計学的に有意な改善がみられた。全体として、NT 201 の反復投与により介護者の負担は軽減された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 28、Text Table 29、Text Table 30、Text Table 31、Text Table 32］。

OLEX 期のすべての評価時点を通して被験者ごとの治療効果持続期間の中央値（95%信頼区間）は 99 日（95.7～108.7 日）であった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 21］。

2.7.6.7.3　安全性

OLEX 期では、145 名中 143 名が NT 201 を最大 400 U 投与された。他の 2 名はサイクル 3 でそれぞれ 415 U 及び 500 U を投与された。OLEX 期での累積投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1197.0 ± 450.8 U であった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 34］。120 名（82.8%）が OLEX 期を完了した［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 8］。OLEX 期では、111/145 名（76.6%）が 3 回以上治験薬を投与され、そのうち 72/145 名（49.7%）は 4 回治験薬を投与された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 35］。

MP と OLEX 期を合わせた治験全体での投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 61.2 ± 19.97 週間であり、117 名が 1 年（48 週間）以上、治験薬を投与された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 36、Figure 14.3.45.2］。

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）Version 9.1 で読み替えた。本項では原文の英語事象名［基本語（Preferred Term : PT）］を MedDRA Version 9.1 で日本語に変換して記載した。

OLEX 期では有害事象は 82/145 名（56.6%）に発現した。よくみられた有害事象（3 名以上に発現）として、筋痙直が 15/145 名（10.3%）、上気道感染及びうつ病が各 7/145 名（4.8%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高血圧が各 6/145 名（4.1%）、てんかん及び筋力低下が各 5/145 名（3.4%）、気道感染、尿路感染及び注射部位疼痛が各 4/145 名（2.8%）、インフルエンザ、四肢痛、発熱、高血糖、及び良性前立腺肥大症が各 3/145 名（2.1%）に発現した［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 38］。

副作用は 16/145 名（11.0%）に発現した。内訳は、筋力低下［5/145 名（3.4%）］、注射部位疼痛［4/145 名（2.8%）］、嚥下障害及び四肢痛［各 2/145 名（1.4%）］、末梢性浮腫、咳嗽、筋痛及び口内乾燥［各 1/145 名（0.7%）］であった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.3.14.1.6］。

OLEX 期の有害事象の要約を表 2.7.6.7-5 に示す。

表 2.7.6.7-5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatment previously received during the Main Period				Overall	
	NT 201 Group N = 71		Placebo Group N = 74		N = 145	
	N	%	N	%	N	%
AEs	38	(53.5)	44	(59.5)	82	(56.6)
Severe AEs	6	(8.5)	5	(6.8)	11	(7.6)
AEs related to treatment (ADRs)	8	(11.3)	8	(10.8)	16	(11.0)
Severe ADRs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious adverse events (SAEs)	10	(14.1)	15	(20.3)	25	(17.2)
Fatal AEs	3	(4.2)	0	(0.0)	3	(2.1)
SAEs related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse events of special interest (AESIs)	14	(19.7)	16	(21.6)	30	(20.7)
AESIs related to treatment	5	(7.0)	4	(5.4)	9	(6.2)
AEs that led to drop-out	7	(9.9)	1	(1.4)	8	(5.5)
AEs that led to drop-out that were related to treatment	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(2.1)

AE: Adverse event, N: number of patients
出典：［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 37］

重篤な有害事象は 25/145 名（17.2%）に発現した。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。OLEX 期では 3 名が死亡したが、死亡に至った有害事象（死亡、心停止、及び脳血管発作）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［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 42］。

重症度が高度の有害事象は 11/145 名（7.6%）に発現した。内訳は、心停止、肛門位置異常、歯周炎、腹膜炎、死亡、硬膜外血腫、前腕骨折、椎間板突出、結腸癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌第 1 期、脳血管発作、てんかん、及び一過性脳虚血発作［各 1/145 名（0.7%）］であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.3.7.1.6］。

治験中止に至った有害事象は 8/145 名（5.5%）に発現した。内訳は、注射部位疼痛［2/145 名（1.4%）］、心停止、嚥下障害、死亡、結腸癌、脳血管発作、及び運動低下［各 1/145 名（0.7%）］であった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.3.22.1.6］。このうち、注射部位疼痛［2/145 名（1.4%）］及び嚥下障害［1/145 名（0.7%）］が、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Table 14.3.24.1.6］。

特に注目すべき有害事象は、呼吸困難、呼吸器感染、口内乾燥、嚥下障害、会話障害、顔面筋力低下、及び全身筋力低下などの症状、並びに医師が毒素の拡散によるものと判断したその他すべての症状及び兆候とした。特に注目すべき有害事象は 30/145 名（20.7%）に発現した。内訳は、上気道感染［7/145 名（4.8%）］、筋力低下［5/145 名（3.4%）］、気道感染［4/145 名（2.8%）］、インフルエンザ［3/145 名（2.1%）］、嚥下障害及び咳嗽［各 2/145 名（1.4%）］、気管支炎、鼻咽頭炎、肺炎、副鼻腔炎、気管気管支炎、ウイルス性気管気管支炎、口内乾燥、鼻漏、及び不全片麻痺［各 1/145 名（0.7%）］であった［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Text Table 40］。このうち、筋力低下（5 名）、嚥下障害（2 名）、口内乾燥及び咳嗽（各 1 名）は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.1-4　海外 0410/2 試験　Listing 16.2.3.1.4.3］。

臨床検査値（血液学的パラメータ及び生化学的パラメータ）の平均値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。臨床的に問題と考えられた臨床検査値のほとんどは、合併症又は脳卒中後の痙縮を有する患者でよくみられる心血管リスクファクターによるものと考えられた。

NT 201 の最大 400 U を最大 6 回投与後に中和抗体が認められた被験者はいなかった［5.3.5.1-4 海外 0410/2 試験　Text Table 48］。

2.7.6.8　上肢痙縮を有する患者に希釈率の異なる 2 種類の NT 201 を投与したときの有効性及び安全性を評価するための前向き観察者盲検並行群間無作為化多施設共同試験

[5.3.5.1-5, MRZ 60201-0607/1（参考資料）]

2.7.6.8.1　試験の概要

表 2.7.6.8-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	上肢痙縮を有する患者に希釈率の異なる 2 種類の NT 201 を投与したときの有効性及び安全性を評価するための前向き観察者盲検並行群間無作為化多施設共同試験
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0607/1（海外 0607 試験）
実施施設	8 ヵ国（オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、ポルトガル、スペイン、スイス、英国）の 34 施設で治験を実施した。
公表文献	Barnes M, Schnitzler A, Amaral C, Aquilar M, Grafe S, Lehnert-Batar A, et al. NT 201 (Xeomin® = Botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies: Results from a prospective, randomized, parallel group trial. Abstract accepted.
開発のフェーズ	第 III 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2007 年 2 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2008 年 5 月 [redacted] 日
目的	主目的： 高濃度の NT 201（50 U/mL）に対する低濃度の NT 201（20 U/mL）の非劣性を検証する。 副次目的： 高濃度の NT 201（50 U/mL）と低濃度の NT 201（20 U/mL）を投与したときの有効性を比較する。
治験デザイン	前向き、観察者盲検、並行群間、無作為化、多施設共同
被験者数	【計画時】 200 名 【解析時】 スクリーニング：216 名 無作為割付け：192 名（50 U/mL 群 95 名、20 U/mL 群 97 名） 完了例：180 名（50 U/mL 群 89 名、20 U/mL 群 91 名） 安全性解析対象集団：192 名（50 U/mL 群 96 名、20 U/mL 群 96 名） 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：192 名（50 U/mL 群 95 名、20 U/mL 群 97 名） 治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）：165 名（50 U/mL 群 84 名、20 U/mL 群 81 名）

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準	脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症又は脳性麻痺のいずれかによる上肢痙縮を有し、上肢痙縮に対しボツリヌス毒素製剤による治療歴のある又は治療歴のない患者。 組入れ基準を以下に示す。 ・ 18 歳以上の女性又は男性 ・ 次の病因による上肢痙縮が持続している患者： 脳卒中、脳損傷又は脊髄損傷発症後 6 ヵ月以上経過 スクリーニング前 3 ヵ月以内に再発がない多発性硬化症 脳性麻痺 ・ スクリーニング時及びベースライン時に、手関節屈筋（wrist flexors）［臨床パターンとして手関節屈曲（flexed wrist）を含む］又は手関節（臨床パターンとして手関節屈曲を含む）及び肘関節屈筋（elbow flexors）［臨床パターンとして肘屈曲（flexed elbow）を含む］の Ashworth Scale（AS）スコアが 2 以上の局所性痙縮を有する患者 ・ スクリーニング時及びベースライン時の主要な機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS）評価項目での DAS スコアが 2 以上の患者 ・ ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある場合、直近のボツリヌス毒素製剤の投与記録、並びに手関節屈曲又は手関節及び肘屈曲に対する十分な治療反応の記録を有する患者 ・ 作用する手関節屈筋又は手関節及び肘関節屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤の総投与量はボトックス® 400 U（Dysport® 1600 U 又は Neurobloc® [type B] 16,000 U）以下でなければならない。尺側手根屈筋に対しては最大投与量がボトックス® 50 U（Dysport® 200 U 又は Neurobloc® 2000 U）以下、橈側手根屈筋に対しては最大投与量がボトックス® 60 U（Dysport® 240 U 又は Neurobloc® 2400 U）以下でなければならない。 ・ 妊娠する可能性のある女性は、ベースライン前の妊娠検査（血液検査）が陰性の患者 ・ 同意書に署名がされており、治験に参加する意思のある患者
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］ 投与量：対象となる上肢の臨床パターンに、Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders（WE MOVE）の推奨に従った用量範囲で、50 U/mL 又は 20 U/mL に希釈して、最大 400 U を投与した。 投与方法：筋肉内投与。治験担当医師の判断により、任意で筋電図検査、神経刺激装置又は超音波検査を用いて、投与を行うことを可能とした。 Batch number：[redacted]（有効期限：20[redacted] 年[redacted]月）
対照薬投与量及び投与方法	なし
観察期間	治験薬はベースライン時に投与し、有効性及び安全性評価は 12 週間実施し、さらに 8 週後に後観察を行った。12 週時から 20 週時の間に、治験薬以外のボツリヌス毒素製剤が投与された場合は、その投与時に後観察を実施した。

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： ・ 4 週時における DAS のレスポンダー［主要な DAS 評価項目における DAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合 有効性副次評価項目： ・ 12 週時及び 20 週時における DAS のレスポンダーの割合 ・ 4 週時、12 週時、及び 20 週時における Frenchay Arm Test（FAT）スコアのベースラインからの変化 ・ 4 週時、12 週時、及び 20 週時における各筋肉群での屈筋及び前腕回内筋（forearm pronators）での AS スコアのベースラインからの変化 ・ 4 週時、12 週時、及び 20 週時における日常生活動作（Activity of Daily Living : ADL）スコア［Barthel Index、選択した項目：食事（feeding）、整容（grooming）、トイレ動作（toilet use）、入浴（bathing）、着替え（dressing）］のベースラインからの変化 ・ 4 週時、12 週時、及び 20 週時における医師及び被験者による治療反応の全般的評価のベースラインからの変化 ・ 4 週時、12 週時、及び 20 週時における手関節及び肘での他動関節可動域（Passive Range of Motion：PROM）のベースラインからの変化量 安全性評価項目： ・ 有害事象 ・ 臨床検査値（生化学的検査及び血液学的検査） ・ バイタルサイン ・ 身体所見及び神経学的検査 ・ 心電図 ・ 妊娠検査
統　計　手　法	有効性主要評価項目の主解析は PPS を対象に、副次解析は FAS を対象に実施した。4 週時に主要な DAS 評価項目における DAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者の割合の投与群間差の両側 95% Newcombe-Wilson 信頼区間を算出し、信頼区間の下限を非劣性マージンの−25%と比較した。さらに、未調整のオッズ比を求め、対応する漸近的な 95%信頼区間を分割表から直接推定した。調整したオッズ比とその漸近的な 95% Wald 信頼区間も、ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。このモデルでは、投与群及び併合した施設を因子、ベースラインの DAS スコアを共変量とした。有効性副次評価項目について、すべての検定手順及び信頼区間の算出は、記述的及び探索的に実施した。解析は PPS 及び FAS を対象に実施した。安全性の解析について、すべての評価項目に対して安全性解析対象集団（無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象に実施した。すべての有害事象名について、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を用いてコード化した。

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	本治験の主要評価項目である 4 週時における DAS のレスポンダーの割合について、50 U/mL 希釈に対する 20 U/mL 希釈の非劣性が検証された。被験者及び医師による治療反応の全般的評価の結果、多くの被験者及び医師が、いずれの投与群でも NT 201 投与後の状態の改善を認めた。いずれの投与群でもほとんどの副次的評価項目で有益な効果が認められ、その効果はほとんどの評価項目で 4 週時が最も高かった。いずれの投与群でも NT 201 の良好な忍容性が確認され、有害事象の発現率は 50 U/mL 希釈と比較して 20 U/mL 希釈で低かった。重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は、いずれの投与群でもほとんどみられなかった。
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.8-2　検査・観察

	Screening	Baseline	Treatment Period			Follow-up [a]
Trial Visit	Day -7 (± 3 days)	Day 0	Week 2 (± 3 days)	Week 4 (± 3 days)	Week 12 (± 3 days)	Week 20 (± 3 days)
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6
Informed Consent	X					
In-/Exclusion Criteria	X	X				
Demographic Data, Body Weight	X					
Medical History	X					
Concomitant Medication /Concomitant Diseases	X	X	X	X	X	X
Concomitant Physical /Occupational Therapy	X	X	X	X	X	X
Physical /Neurological Examination	X				X	
Vital Signs	X	X	X	X	X	X
Clinical Chemistry /Hematology/Pregnancy Test (Serum)	X				X	
ECG [b]	X					
DAS, Ashworth Scale	X	X [c]		X	X	X
FAT, ADL Score, PROM (Wrist, Elbow)		X [c]		X	X	X
Investigator's and Patient's GATR				X	X	X
INR [d]	X	X [e]				
Randomization		X				
Trial Medication Injection		X [f], [g]				
AEs		X	X	X	X	X

AE: Adverse event, ECG: Electrocardiogram; DAS: Disability Assessment Scale; FAT: Frenchay Arm Test; ADL: Activity of Daily Living; PROM: Passive Range of Motion; GATR: Global Assessment of Treatment Response; INR: International Normalized Ratio

a）If a new injection of non-trial BoNT was given between Week 12 and 20, Visit 6 was the follow-up visit for safety reasons. If a new injection of non-trial BoNT was given at Week 12, Visits 5 and 6 were combined, e.g. performed on the same day and before the new injection.
b）ECG was repeated at later time points in case of cardiovascular AEs
c）Assessments were made prior to injection of study medication
d）Finger-stick method for subjects who were receiving anticoagulation therapy (except subjects who were taking platelet aggregation inhibitors)
e）Was performed prior to injection of trial medication, and INR was to be ≤ 2.5 before injection
f）Trial medication was prepared and administered by study personnel not involved in the efficacy assessments (DAS, Ashworth Scale, FAT, PROM, ADL score, global treatment response)
g）Injection could be optionally controlled by EMG or nerve stimulator or sonography.

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

2.7.6.8.2　有効性

PPS での 4 週時における DAS のレスポンダー［主要な DAS 評価項目における DAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］は、20 U/mL 群で 51 名（63.0%）、50 U/mL 群で 44 名（52.4%）であった。レスポンダーの割合の投与群間差（95%信頼区間）は 10.6%（−4.4～24.9）であった。信頼区間の下限が非劣性マージンである−25%を上回ったため、20 U/mL 群の 50 U/mL 群に対する非劣性が確認された［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 17］。

FAS でも 4 週時に類似した結果がみられた。FAS での DAS のレスポンダーの割合は、各評価時点での投与群間差（95%信頼区間）が、4 週時で 11.2%（−2.9～24.6）、12 週時で 8.9%（−5.1～22.5）、20 週時で 6.9%（−9.2～22.4）と時間の経過と共に小さくなった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 18］。

FAS での FAT のレスポンダー［FAT スコアがベースラインから 1 以上上昇（改善）した被験者］の割合は、20 U/mL 群では最大 21.3%（12 週時）～16.0%（20 週時）、50 U/mL 群では最大 25.3%（4 週時）～21.1%（20 週時）であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 20］。

FAS での 4 週時における AS のレスポンダー［AS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者］の割合は、20 U/mL 群の母指屈筋（thumb flexors）が 82.9%と最も高かった。母指屈筋では、AS のレスポンダーの割合の投与群間差（95%信頼区間）が 23.5%（1.8～42.8）と最も顕著であった。最小の群間差は肘関節屈筋（elbow flexors）でみられ、投与群間差（95%信頼区間）が 4 週時で 0.9%（−14.0～15.8）、12 週時で 0.0%（−15.4～15.3）であった。全般的に、いずれの投与群でも 4 週時から 20 週時までにレスポンダーの割合は低下した［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 21］。

FAS での 4 週時における Barthel Index のレスポンダー［Barthel Index スコアがベースラインから 1 以上上昇（改善）した被験者］の割合は、20 U/mL 群では 1.1%［入浴（bathing/showering）］～9.6%［着替え（dressing）］、50 U/mL 群では 5.3%［食事（feeding）］～7.4%（入浴）であった。いずれの投与群でも 4 週時から 20 週時までに意味のある変化はなかった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 22］。

FAS での 4 週時における被験者及び医師による治療反応の全般的評価では、20 U/mL 群及び 50 U/mL 群の多くの被験者（被験者：76.3%及び 84.2%、医師：86.6%及び 91.6%）で+1［mild improvement（軽度の改善）］以上の改善がみられた。未調整の投与群間差（95%信頼区間）は被験者で−0.07（−0.41～0.27）、医師で 0.07（−0.23～0.37）であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 23、Text Table 24］。

FAS での PROM の変化量の平均値は、4 週時の手関節伸展（wrist extension）が 20 U/mL 群で 14.82、50 U/mL 群で 15.66 と最も大きく、12 週時及び 20 週時ではいずれの投与群でも 4 週時と比較して低かった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 25］。

2.7.6.8.3　安全性

有害事象名は MedDRA Version 10.1 で読み替えた。本項では原文の英語事象名［基本語（Preferred Term：PT）］を MedDRA Version 10.1 で日本語に変換して記載した。

全体で 73/192 名（38.0%）に有害事象が発現し、発現例数は 20 U/mL 群［32/96 名（33.3%）］と比較して 50 U/mL 群［41/96 名（42.7%）］で多かった。器官別大分類で最も多く発現した有害事象は神経系障害であり、神経系障害に分類される有害事象（基本語）では、てんかん［6/192 名（3.1%）］が最も多く発現した［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 28］。副作用は全体で 18/192 名（9.4%）に発現したが、投与群間に明らかな差はみられなかった。最もよくみられた副作用（基本語）は、注射部位血腫［50 U/mL 群：4/96 名（4.2%）］であり、いずれも 50 U/mL 群で発現した［5.3.5.1-5 海外 0607 試験　Text Table 29］。有害事象の要約を表 2.7.6.8-3 に示す。

表 2.7.6.8-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	20 U/mL N=96		50 U/mL N=96		Total N=192	
Subjects with any	n	(%)	n	(%)	n	(%)
AE	32	(33.3)	41	(42.7)	73	(38.0)
AE of special interest	5	(5.2)	2	(2.1)	7	(3.6)
AE related to treatment	8	(8.3)	10	(10.4)	18	(9.4)
AE leading to drop-out	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
AE leading to drop-out related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
SAE	6	(6.3)	6	(6.3)	12	(6.3)
SAE related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatal adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event
出典：[5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 27]

治験期間中に、重篤な有害事象は 20 U/mL 群で 6/96 名（6.3%）に 6 件、50 U/mL 群で 6/96 名（6.3%）に 11 件、全体で 12/192 名（6.3%）に 17 件発現した。内訳は、20 U/mL 群ではてんかんが 2 件、褥瘡性潰瘍、ダニ皮膚炎、糞塊、及び意識消失が各 1 件、50 U/mL 群では一過性脳虚血発作及びてんかんの前兆が各 2 件、脳出血、埋込み部位感染、視覚障害、痙攣、虫垂炎、胃排出不全、及び心筋梗塞が各 1 件であった。また 1 名が重篤な有害事象（脳出血及び一過性脳虚血発作）のため、治験中止となった。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［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 31、Table 14.3.3.3］。

重症度が高度の有害事象は 4/192 名（2.1%）［20 U/mL 群 1/96 名（1.0%）、50 U/mL 群 3/96 名（3.1%）］に発現した［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 30］。内訳は、20 U/mL 群では眼痛が 1 件、50 U/mL 群では虫垂炎、埋込み部位感染、下痢、及び関節痛が各 1 件であり、埋込み部位感染及び関節痛は同一被験者で認められた。高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.3.2.5］。

治験中止に至った有害事象は、50 U/mL 群の 1 名に 2 件（脳出血及び一過性脳虚血発作）発現した。いずれも前述した重篤な有害事象であった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Table 14.3.3.3］。

特に注目すべき有害事象は、筋力低下、呼吸困難、嚥下障害、誤嚥性肺炎、下気道感染（例：気管支炎、気管支肺炎、肺炎）、及びその他の毒素の拡散によるものと考えられる事象とした。特に注目すべき有害事象は全体で 7/192 名（3.6%）に発現し、20 U/mL 群で 5/96 名（5.2%）［筋力低下が 3/96 名（3.1%）、嚥下障害、眼乾燥、及び構語障害が各 1/96 名（1.0%）］、50 U/mL 群で 2/96 名（2.1%）［無力症及び視覚障害が各 1/96 名（1.0%）］に発現した。5 名で発現した特に注目すべき有害事象（20 U/mL 群の筋力低下 3 名、嚥下障害 1 名、50 U/mL 群の無力症 1 名）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。特に注目すべき有害事象のうち、最も多くみられた有害事象は、筋力低下に関連する有害事象であり、20 U/mL 群で 3/96 名（3.1%）に発現した。重症度が高度と判定された特に注目すべき有害事象はなかった［5.3.5.1-5　海外 0607 試験　Text Table 32、Table 14.3.2.9］。

いずれの投与群でも NT 201 の安全性及び良好な忍容性が確認された。

2.7.6.9　脳疾患を原因とする同側での上肢及び下肢痙縮の治療として、治験期間中に全身投与量として NT 201 が 800 U 必要であった被験者での安全性及び有効性を検討するための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［5.3.5.2-1, MRZ60201_3053_1（参考資料）］

2.7.6.9.1　試験の概要

表 2.7.6.9-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	脳疾患を原因とする同側での上肢及び下肢痙縮の治療として、治験期間中に全身投与量として NT 201 が 800 U 必要であった被験者での安全性及び有効性を検討するための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
治験実施計画書番号	MRZ60201_3053_1（海外 3053 試験）
実施施設	8 ヵ国（カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、米国）の 30 施設で治験を実施した。
公表文献	なし
開発のフェーズ	第 III 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2012 年 5 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2014 年 9 月 [redacted] 日
目的	同側の上肢及び下肢痙縮に対する A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない又は治療歴のある患者を対象に、投与後 12～16 週間のフレキシブルな観察期間を設けた用量漸増法による 3 回の投与サイクルを通して（治験期間は最大 48 週間）、NT 201 を最大 800 U 投与したときの安全性（主目的）及び有効性（副次目的）を検討する。
治験デザイン	本治験は、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、投与後 12～16 週間の観察期を設けた 3 回の投与サイクルを設定した。治験薬投与は同側の上下肢にのみ行った。サイクル 1 及び 2 では、上肢のみ、下肢のみ又は上下肢に対して、投与量を以下のように計画した。 ・　サイクル 1：固定全身投与量として NT 201 400 U ・　サイクル 2：固定全身投与量として NT 201 600 U サイクル 3 では、上肢及び下肢に全身投与量として NT 201 800 U を投与した。臨床的又は安全性が要因で 800 U が不適切な場合は、例外として 600 U から 800 U 未満の範囲の用量を投与することを可能とした。
被験者数	【計画時】 150 名 【解析時】 スクリーニング：193 名 登録例及び投与例：155 名 完了例：137 名 中止例：18 名 安全性解析対象集団：155 名 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：155 名 治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）：147 名

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準	診断：脳疾患を原因とする同側での上肢及び下肢痙縮、若しくは脳又は脳幹領域が原因の両側性の症状を有する患者 主な組入れ基準： ・ 18 歳以上 80 歳以下の女性又は男性 ・ 脳疾患を原因とする同側での上肢及び下肢痙縮を有する患者、若しくは治験期間中に両側の治療を行わないことに同意した脳又は脳幹領域が原因の両側性の症状を有する患者 ・ 選択された標的とする臨床パターンがみられる身体の側部での痙縮に至った直近の事象が医療従事者（例：神経科医）に診断されてから 12 週間以上経過している患者 ・ 選択された標的とする臨床パターンに関連した関節での Ashworth Scale（AS）スコアが 2 以上の局所性痙縮を有する患者 ・ 治験担当医師により、治験期間中に全身投与量として NT 201 800 U が必要と考えられた患者
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］ 投与量：全身投与量としてサイクル 1 が 400 U、サイクル 2 が 600 U、サイクル 3 が 800 U 投与方法：筋肉内投与 Batch number：[redacted]
対照薬投与量及び投与方法	なし
観察期間	治験期間は 3 つの投与サイクルから構成される 36～48 週間とした。各投与サイクルは、投与後 12～16 週間の観察期を設けた。許容範囲を最大限活用した場合の、最大治験期間は 50 週間であった。
評価項目（方法）及び評価基準	有効性評価項目： ・ ベースライン（Visit 2）で選択された標的とする臨床パターンに関連する関節の AS ・ 選択された標的とする臨床パターンがみられる身体の側部で、痙縮の臨床パターンがみられ、1 回以上治験薬投与されたすべての関節の AS ・ 投与された側部での Resistance to Passive Movement Scale（REPAS） ・ Functional Ambulation Classification（FAC）scale ・ 上肢及び下肢それぞれでの Goal Attainment Scale（GAS） ・ 上肢での機能障害スケール（Disability Assessment Scale：DAS）（主要な DAS 評価項目） ・ 有効性の全般的評価 ・ EuroQoL 5-Dimensions Questionnaire（EQ-5D） AS、REPAS、FAC スケール、DAS 及び EQ-5D については以下を算出した。 ・ 各サイクルでの治験薬投与前（Visit 2、Visit 5、Visit 8）から 4 週時（Visit 3a、Visit 6a、Visit 9a）までの変化量［単回投与時の効果（4 週間）］ ・ 本治験のベースライン（Visit 2）から各サイクルの 4 週時（Visit 3a、Visit 6a、Visit 9a）までの変化量［全体での効果（ピーク時）］

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準（続き）	・　本治験のベースライン（Visit 2）から各サイクルの治験薬投与前（Visit 5、Visit 8）までの変化量（サイクル 1 及び 2 での投与の長期効果）及び本治験のベースライン（Visit 2）から治験終了時（Visit 10）まで（サイクル 3 での投与の長期効果）の変化量 AS については以下について解析した。 ・　選択された標的とする臨床パターンに関連する関節の AS によるレスポンダー［各サイクルでの治験薬投与前（Visit 2、Visit 5、Visit 8）から 4 週時（Visit 3a、Visit 6a、Visit 9a）までに AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者］の割合 ・　1 回以上投与されたすべての関節での AS によるレスポンダー［各サイクルでの治験薬投与前（Visit 2、Visit 5、Visit 8）から 4 週時（Visit 3a、Visit 6a、Visit 9a）までに AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者］の割合 GAS 及び有効性の全般的評価は各サイクルの終了時に評価した。 安全性評価項目： ・　各サイクルでの有害事象、特に注目すべき有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合 ・　各サイクルでの副作用、特に注目すべき副作用、及び重篤な副作用の発現割合 ・　各サイクルの終了時（Visit 4、Visit 7、Visit 10）における医師による忍容性の全般的評価 標準的な安全性評価項目に加え、抗ボツリヌス毒素抗体の発現率及び肺機能パラメータ（1 秒量及び最大呼吸圧）に関する情報を収集した。
統　計　手　法	本治験では、主要評価項目と副次評価項目の区別はなかった。有効性評価項目は AS、REPAS、FAC スケール、GAS、DAS、有効性の全般的評価、及び EQ-5D とした。 安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。FAS は安全性解析対象集団と一致し、すべての有効性解析に用いた。PPS は FAS のうち重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者と定義した。 すべての有効性解析は、主に FAS を対象とし、感度分析として PPS を対象として実施した。連続変数（値及びベースラインからの変化量）は欠測値の数、実測値の数、平均値、標準偏差、中央値、四分位数、最小値、及び最大値で要約した。質的変数については、データ数及び割合並びにシフトテーブルを示した。95%信頼区間に基づく信頼限界も算出した。
結　　論	本治験で評価したすべての有効性評価項目（特に REPAS 及び GAS）について、投与サイクルを通して臨床的に意味のある被験者の状態の改善がみられた。 本治験で痙縮を有する患者に NT 201 400 U を投与したとき、新たな安全性シグナルはみられず、本対象疾患で予想される安全性プロファイルとの違いはみられなかった。さらに治験期間を通して投与量を 600 U 及び 600～800 U に増量したときの忍容性は良好であり、400 U を超える高用量投与による新たな安全性シグナルはみられなかった。 有害事象の発現割合は投与量の増加と共に上昇することはなく、サイクル 1 でみられなかったが、治験の経過により新たに発現する有害事象はなかった。重篤な有害事象の発現例数は、400 U を投与されたサイクル 1 から 800 U を投与されたサイクル 3 までに増加することはなかった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された重篤な有害事象はなかった。また、ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者でボツリヌス毒素の中和抗体が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　論　（　続　き　）	以上より、同側での上肢及び下肢痙縮を有する被験者では、NT 201 の最大 800 U までの増量と様々な有効性評価項目により評価した被験者の状態の改善との間に良好な関連性がみられ、安全性と忍容性に問題はなかった。
報　告　書　作　成　日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.9-2　検査・観察（サイクル 1）

Study visit	Screening	Injection Cycle 1					
	Screening visit [V1]	Injection visit [V2]	Telephone contact 1 [T1b]	Telephone contact 2 [T1b]	Control visit 1 [V3a]	Control visit 2 [V3b]	End of injection cycle visit [V4]
Day or week after the respective injection day	Day -7	Baseline Day 0	Day 7	Day 14	Week 4 Day 28	Week 8 Day 56	Week 12 to 16 Day 84 to 112
Visit window (days)	±3		±3	±3	±3	±3	
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	X					
Eligibility criteria [a)]							X
Demographic data	X						
Medical history/ concomitant diseases	X						
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant non-drug therapy [b)]	X	X	X	X	X	X	X
Physical/neurological examination	X						X
Vital signs [c)]	X	X			X	X	X
FEV1	X [g)]						
Electrocardiogram [d)]	X						
Pregnancy test	X (blood)	X (urine)					X (urine)
Coagulation blood test	X						
INR (finger-stick method) [e)]		X					X
Clinical chemistry, hematology	X						X
Antibody tests	X				X		X
AEs/AESIs [f)]	X	X	X	X	X	X	X
Injection investigational product		X					
Investigator's Global Assessment of Tolerability							X
Ashworth scale (upper and lower limb)	X	X			X		
REPAS scale		X			X		
FAC scale		X			X		
GAS goal definition		X					
GAS goal rating							
DAS domain definition in upper limb	X	X					
DAS in upper limb rating	X	X			X		
EQ-5D		X			X		

a）For injection visits of injection cycles 2 and 3.

b）Physical and occupational therapy or any other rehabilitation treatment for spasticity.

c）Vital signs: blood pressure, heart rate, respiratory rate, BW (at V1, V2, and V4 only), height (at V1 only), BMI (at V1 only).

d）Not older than 7 days at time of Screening visit [V1].

e）In subjects receiving anticoagulation therapy other than acetylsalicylic acid or clopidogrel, the INR was to be assessed prior to injection of investigational product using the finger-stick method.

f）Recording by means of prompted reporting (AEs, SAEs) and by means of prompted reporting and active questioning (AESIs; active AESI questioning not done at screening visit and baseline visit).

g）Only measured for exclusion of subjects with FEV1 <70%
出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 4］

表 2.7.6.9-3　検査・観察（サイクル 2 及び 3）

Study visit	Cycles 2 and 3						
	Injection visit [g)]	Telephone contact 1	Telephone contact 2	Control visit 1	Control visit 2	End of injection cycle visit	End of study visit [h)]
Day or week after the respective injection day	Day 0	Day 7	Day 14	Week 4 Day 28	Week 8 Day 56	Week 12 to 16 Day 84 to 112	Week 12 to 16
Visit window (days) Cycle 2 Cycle 3	 V5 V8	±3 T2a T3a	±3 T2b T3b	±3 V6a V9a	±3 V6b V9b	 V7	 V10
Eligibility criteria [a)]	X					X	
Concomitant medication	(X)	X	X	X	X	X	X
Concomitant non-drug therapy [b)]	(X)	X	X	X	X	X	X
Physical + neurological examination	(X)					X	X
Vital signs [c)]	(X)			X	X	X	X
FEV1	X			X			
MIP	X			X			
Pregnancy test	(X)(urine)					X (urine)	X (blood)
INR (finger-stick method) [d)]	(X)					X	
Clinical chemistry, hematology						X	X
Antibody tests				X		X	X
AEs/AESIs [e)]	(X)	X	X	X	X	X	X
Injection investigational product	X						
Investigator's global assessment of tolerability						X	X
Ashworth scale (upper and lower limb)	X			X			X
REPAS scale	X			X			X
FAC scale	X			X			X
GAS goal definition	X						
GAS goal rating	X						X
DAS domain definition in upper limb	X						
DAS in upper limb rating	X			X			X
Global assessment of efficacy [f)]	X						X
EQ-5D	X			X			X

a）For injection visits of injection cycles 2 and 3.
b）Physical and occupational therapy or any other rehabilitation treatment for spasticity.
c）Vital signs: blood pressure, heart rate, respiratory rate, BW [V4, V7; additionally V5, V8 if any eligibility criterion was not met at V4 and/or V7].
d）In subjects receiving anticoagulation therapy other than acetylsalicylic acid, in addition the INR was assessed prior

to injection of study medication using the finger-stick method.
e）Recording by means of prompted reporting (AEs, SAEs) and by means of prompted reporting and active questioning (AESIs).
f）Assessed by investigator, subject, and caregiver.
g）For each injection visit, eligibility criteria were to be assessed (see above). If all of the eligibility criteria were fulfilled, the end of injection cycle visit at Week 12 to 16 of the respective previous cycle and the subsequent injection visit was on the same day. If both visits were on the same day, all assessments required for both visits were only conducted once. Those assessments are indicated by (X) at the respective injection visit.
h）If a subject discontinued the study prematurely, all procedures of the end of study visit were to be performed. If a female subject discontinued the study prematurely due to a positive pregnancy test, no interventional procedures (including blood sampling) were to be performed during [V10].

出典：［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 5］

2.7.6.9.2　有効性

以下、FAS の結果を示した。

治験薬を投与されたすべての臨床パターンについて、各サイクルでの治験薬投与前から 4 週時に AS スコアの平均値の低下（改善）がみられた。AS スコアの平均値は各サイクルで 0.4～1.1 低下（改善）した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 20］。

投与する医師が選択した標的とする臨床パターンのうち、多かった標的とする臨床パターンは肘屈曲（flexed elbow）（43.0%）、握りこぶし状変形（clenched fist）（35.1%）、及び手関節屈曲（flexed wrist）（16.7%）であった。下肢では、内反尖足（pes equinovarus）が全体の 80.5%で選択された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.2.1.1］。選択された標的とする臨床パターンでの AS スコアの平均値は、各サイクルの治験薬投与前から 4 週時までに 0.8～0.9 低下（改善）した［5.3.5.2-1 海外 3053 試験　Table 24］。標的とする臨床パターンでの AS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、サイクル 1 で 61.7%、サイクル 2 で 60.8%、サイクル 3 で 66.7%であり、投与サイクルを通して治験薬投与による AS スコアの改善が認められた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 25］。

投与された側部での REPAS スコアは、各サイクルの治験薬投与前から 4 週時までに低下（改善）した。各サイクルの REPAS スコアの平均値はサイクル 1 の治験薬投与前から 4 週時までに 4.6 低下（改善）し、サイクル 3 の治験薬投与前から 4 週時まででは 7.1 低下（改善）した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 27］。

FAC スケールスコアは各サイクルの治験薬投与前から 4 週時までにいずれも 0.1 上昇（改善）した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 29］。サイクル 3 の 4 週時に治験期間中で最大の効果がみられ、本治験のベースライン（Visit 2）からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 0.4 ± 0.7 であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.2.3.5］。

上肢での GAS スコアの平均値は、サイクル 1 の 45.0、サイクル 2 の 48.4 からサイクル 3 では 50.8 まで改善した。下肢での GAS スコアの平均値は、サイクル 1 の 46.0、サイクル 2 の 48.7 からサイクル 3 の 51.4 まで改善した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 30］。また、事前に上肢及び下肢それぞれに 2 つずつ設定した目標をすべて達成した被験者の割合は、サイクル 1 で 18.1%（28/155 名）、サイクル 3 で 55.0%（77/140 名）であり、サイクル 1 からサイクル 3 までに増加した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 32］。

主要な DAS 評価項目における DAS スコアの各サイクルの治験薬投与前から 4 週時までの変化量（平均値）は、サイクル 1 では−0.6、サイクル 2 及びサイクル 3 では−0.7 であり、DAS スコアの低下（改善）がみられた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.2.5.4］。

有効性の全般的評価について、各サイクルで医師及び被験者が「very good（非常に良い）」又は「good（良い）」と評価した被験者数は増加した。「very good」又は「good」と評価した被験者の割合は、医師ではサイクル 1 で 55.5%、サイクル 2 で 72.4%、サイクル 3 で 89.3%、被験者ではサイクル 1 で 59.4%、サイクル 2 で 63.8%、サイクル 3 で 76.4%と投与サイクルが進むと共に増加した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 34］。

EQ-5D の 5 項目すべてで、投与サイクルを通して被験者の状態の改善がみられた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 36］。また、各項目で最も悪いカテゴリーを選択した被験者数は減少した［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.2.7.1］。

2.7.6.9.3　安全性

サイクル 1 では 155 名中 141 名（91.0%）が NT 201 を 400 U 投与され、その他の 14 名（9.0%）の投与量は 375～395 U であった。サイクル 2 では 152 名中 138 名（90.8%）が NT 201 を 600 U 投与され、その他の被験者のうち 13 名の投与量は 560～590 U であり、1 名は 625 U であった。サイクル 3 では 140 名中 116 名（82.9%）が NT 201 を最大投与量である 800 U 投与され、その他の被験者のうち 23 名は、治験スタッフによる治験薬の取り扱いの間違い（5 名）、又は医学的に 800 U の投与が不要との治験担当医師の判断（18 名）によって、治験実施計画書で許容された 600 U 以上 800 U 未満を投与された。残りの 1 名は治験担当医師が医学的に高用量の投与が妥当ではないと判断し 500 U を投与された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 40］。

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）Version 15.0 で読み替えた。本項では原文の英語事象名［基本語（Preferred Term : PT）］を MedDRA Version 15.0 で日本語に変換して記載した。

有害事象の発現割合は、サイクル 1［56/155 名（36.1%）］とサイクル 2［57/152 名（37.5%）］で同程度であったが、サイクル 3［36/140 名（25.7%）］ではサイクル 1 及び 2 と比べて低かった。よくみられた有害事象（5%以上に発現）は、転倒［12/155 名（7.7%）］、下痢、関節痛、鼻咽頭炎［各 10/155 名（6.5%）］、筋骨格痛［8/155 名（5.2%）］であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 44］。

副作用の発現例数は 17/155 名（11.0%）であった。副作用の発現例数はサイクル 1 では 7/155 名（4.5%）、サイクル 2 では 8/152 名（5.3%）、サイクル 3 では 4/140 名（2.9%）であった。2 名以上に発現した副作用は、四肢痛［3/155 名（1.9%）］、嚥下障害及び筋力低下［各 2/155 名（1.3%）］であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 46］。有害事象の要約を表 2.7.6.9-4 に示す。

表 2.7.6.9-4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	N=155	
	n	(%)
Any AE	97	(62.6)
Any related AE	17	(11.0)
Any AE of special interest	19	(12.3)
Any related AE of special interest	8	(5.2)
Any serious AE	17	(11.0)
Any related serious AE	0	
Any AE leading to discontinuation	5	(3.2)
Any related AE leading to discontinuation	4	(2.6)
Any fatal AE	0	
Any related fatal AE	0	

AE: Adverse event
Note: 100% base = number of subjects eligible and treated at least once
Note: AE of special interest as defined in the SAP.
Note: Related = related to treatment
出典：[5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 42]

重篤な有害事象は 17/155 名（11.0%）に発現した。内訳は、痙攣が 4/155 名（2.6%）、てんかんが 3/155 名（1.9%）、脳梗塞及び肺炎が各 2/155 名（1.3%）、虚血性脳卒中、気管支肺炎、細菌性髄膜炎、敗血症、副鼻腔炎、心不全、腹痛、胆嚢炎、筋力低下、及び前立腺癌が各 1/155 名（0.6%）であった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な有害事象は、サイクル 1 で 4/155 名（2.6%）、サイクル 2 で 11/152 名（7.2%）、サイクル 3 で 3/140 名（2.1%）（すべての被験者）又は 3/116 名（2.6%）（800 U を投与された被験者）であった。本治験で死亡例はいなかった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 47、Table 48］。

重症度が高度の有害事象は 9/155 名（5.8%）に発現した。内訳は、てんかんが 2/155 名（1.3%）、背部痛、虚血性脳卒中、嚥下障害、口内乾燥、気管支肺炎、細菌性髄膜炎、胆嚢炎、及び前立腺癌が各 1/155 名（0.6%）であった（同一被験者でてんかん及び背部痛が発現）［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.3.2.9、Listing 16.2.3.2］。そのうち、2 名で発現した高度の有害事象（嚥下障害及び口内乾燥）が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.3.2.11］。

治験中止に至った有害事象は 5/155 名（3.2%）に発現した。内訳は、筋力低下、複視、無力症、疲労、胆嚢炎、嚥下障害、及び口内乾燥が各 1/155 名（0.6%）であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　End-of-text table 14.3.3.13］。そのうち、筋力低下、複視、無力症、疲労、嚥下障害、及び口内乾燥が治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。なお、複視、無力症、及び疲労は同一被験者で認められた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 49］。

特に注目すべき有害事象は、毒素の拡散を示す可能性があると考えられる事象とした［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 6］。治験期間を通して、特に注目すべき有害事象は 19/155 名（12.3%）に発現した。内訳は、嚥下障害が 5/155 名（3.2%）、筋力低下が 3/155 名（1.9%）、便秘、発声障害、呼吸困難、及び徐脈が各 2/155 名（1.3%）、口内乾燥、誤嚥性肺炎、複視、霧視、及び構語障害が各 1/155 名（0.6%）であった［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 50］。そのうち、筋力低下及び嚥下障害（各 2 名）、複視、徐脈、便秘、及び口内乾燥（各 1 名）は治験薬との因果関係は「関連あ

り」と判断された［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 51］。投与サイクルを通して、特に注目すべき有害事象又は副作用の発現例数の増加はみられなかった。

医師による忍容性の全般的評価について、「very good（非常に良い）」及び「good（良い）」と評価された被験者は、サイクル 1 ではそれぞれ 121/155 名（78.1%）及び 29/155 名（18.7%）、サイクル 2 ではそれぞれ 111/152 名（73.0%）及び 26/152 名（17.1%）、サイクル 3 ではそれぞれ 117/140 名（83.6%）及び 20/140 名（14.3%）であった。サイクル 2 では 2/152 名（1.3%）が「poor（悪い）」と評価され［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Table 56］、いずれの被験者もサイクル 2 で有害事象のため治験を中止した。

その他の一般的な安全性評価項目、肺機能モニタリング又はボツリヌス毒素の中和抗体の測定の結果、安全性上懸念がみられた被験者はいなかった。特にボツリヌス毒素製剤による治療歴のない被験者で、ボツリヌス毒素の中和抗体が認められた被験者はいなかった。ボツリヌス毒素製剤による治療歴のある被験者のうち、6/133 名（4.5%）では片側横隔膜アッセイ検査の結果、スクリーニング時に中和抗体はなかったが、投与後に中和抗体が認められた［5.3.5.2-1　海外 3053 試験　Listing 16.2.3.4.3］。治験中に中和抗体を発現した被験者では、ほとんどの投与サイクルで REPAS スコアが減少した。

2.7.6.10　胸鎖乳突筋（Sternocleidomastoid Muscle：SCM）でのジストニアに対する NT 201 の用量設定試験－痙性斜頸患者に異なる 3 用量の NT 201 又はボトックス®を単回投与し、投与 2 週後の表面筋電図検査によって SCM での筋ジストニアを比較［5.3.5.4-1, BTC 60201-9801（参考資料）］

2.7.6.10.1　試験の概要

表 2.7.6.10-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	胸鎖乳突筋（Sternocleidomastoid Muscle：SCM）でのジストニアに対する NT 201 の用量設定試験－痙性斜頸患者に異なる 3 用量の NT 201 又はボトックス®を単回投与し、投与 2 週後の表面筋電図検査によって SCM での筋ジストニアを比較
治験実施計画書番号	BTC 60201-9801（海外 9801 試験）
実施施設	1 ヵ国（ドイツ）の 7 施設で治験を実施した。
公表文献	Jost W, Blümel J, Grafe S. Botulinum Neurotoxin Type A Free of Complexing Proteins (XEOMIN®) in Focal Dystonia. Drugs 2007; 67(5): 669-683.
開発のフェーズ	第 II 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：1999 年 2 月 最後の被験者の完了日：2000 年 1 月
目的	選択された一つのジストニア筋（SCM）に対して NT 201 を筋肉内投与したときの筋電図活性（表面筋電図に基づく）の低下をボトックス®の推奨用量と比較し、NT 201 の至適用量（3 用量のうち最も最適な投与量）を決定する。
治験デザイン	無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同
被験者数	【計画時】 Intent-to-Treat（ITT）：53 名以上 治験実施計画書適合集団（Treated-per-Protocol：TPP）：48 名以上 【解析時】 有効性主要評価項目の解析対象集団 ITT：42 名（NT 201 10/20 U 群 9 名、NT 201 20/40 U 群 11 名、NT 201 30/60 U 群 11 名、ボトックス®30/60 U 群 11 名） TPP：41 名（NT 201 10/20 U 群 9 名、NT 201 20/40 U 群 11 名、NT 201 30/60 U 群 10 名、ボトックス®30/60 U 群 11 名） 有効性副次評価項目の解析対象集団 ITT：53 名（NT 201 10/20 U 群 14 名、NT 201 20/40 U 群 13 名、NT 201 30/60 U 群 14 名、ボトックス®30/60 U 群 12 名） TPP：51 名（NT 201 10/20 U 群 14 名、NT 201 20/40 U 群 13 名、NT 201 30/60 U 群 12 名、ボトックス®30/60 U 群 12 名） 安全性解析対象集団 ITT：53 名（NT 201 10/20 U 群 14 名、NT 201 20/40 U 群 13 名、NT 201 30/60 U 群 14 名、ボトックス®30/60 U 群 12 名）
診断及び主な組入れ基準	過去の薬剤治療で効果が不十分な痙性斜頸（主に回旋性で肥大化した SCM）を有する患者。なお、登録前 1 年以内に痙性斜頸に対して A 型ボツリヌス毒素製剤による治療を受けた患者は除外した。

表 2.7.6.10-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被　験　薬 投与量及び投与方法	NT 201［有効成分 : NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まないA 型ボツリヌス毒素)］ バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する凍結乾燥製剤。 投与前にバイアル当たり規定量の生理食塩液で溶解した。 投与量：次の用量を SCM と頭板状筋（Splenius Capitis Muscle：SPL 筋）に分割して投与した。 30 U（SCM 10 U/SPL 筋 20 U）、60 U（SCM 20 U/SPL 筋 40 U）、90 U（SCM 30 U/SPL 筋 60 U） 投与方法：Visit 1 で、治験薬の 1/3 は SCM に筋肉内投与し（SCM ごとに 3 ヵ所、投与箇所の間は 3 cm 離す)。残りの 2/3 は SPL 筋に筋肉内投与した（SPL 筋ごとに 3 ヵ所)。 用量設定期に臨床的な改善が不十分な場合、治験薬の再投与を可能とした。Visit 3（Day 14）で、Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale（TWSTRS : 痙性斜頸治療の評価尺度）Severity Scale スコアのベースラインからの改善が 25%未満であった被験者は、SCM 以外の頸筋に最大 60 U を投与可能とした。 Batch number : [redacted]
対　照　薬 投与量及び投与方法	ボトックス®（A 型ボツリヌス毒素複合体)。 バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する凍結乾燥製剤。 投与前にバイアル当たり規定量の生理食塩液で溶解した。 投与量：90 U（SCM 30 U/SPL 筋 60 U） 投与方法：30 U を SCM に、60 U を SPL 筋に筋肉内投与した。臨床的な改善が不十分な場合、Visit 3（Day 14）に、SCM 以外の頸筋に最大 60 U を投与可能とした。 Batch Number : [redacted]、[redacted]
観　察　期　間	用量設定期（実薬対照）：14 日 後観察期（非対照）：106 日
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： ・ 2 週時における最大随意活性化中の SCM における最も関連する（すなわち最大振幅）表面筋電図レベルのベースラインからの変化量 有効性副次評価項目： ・ TWSTRS Severity Scale の総スコア ・ TWSTRS Pain Subscale スコア ・ SCM の最大長径（表面超音波による） 安全性評価項目： ・ 有害事象 ・ 特に注目すべき有害事象（嚥下障害） ・ 血液学的検査及び生化学的検査
統　計　手　法	すべての有効性評価項目で記述統計量を算出し、連続変数として要約した。要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）は評価時点ごとに示した。各有効性評価項目の平均値も図に示した。すべての治療効果の補助解析は有意水準を両側 0.05 として実施した。多重性の調整は行わなかった。また交互作用を評価するための有意水準は 0.10 とした。

表 2.7.6.10-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	有効性主要評価項目： 有効性主要評価項目である、Day 14 での SCM における表面筋電図レベルの変化量は、投与群を主効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。被験者数が比較的少ないため、モデルに施設は含めなかった。 共分散分析モデルでの傾きの平行性の仮定の確認のために、予備的なモデルにはベースライン値と投与群の交互作用項を含めた。またそのモデルでは、NT 201 に対する用量反応曲線の形状（線形あるいは非線形）を、直行多項対比を用いて評価した。ボトックスを含む各用量での対比較を行い、調整済み平均値を算出し、さらにボトックスの推奨最適用量と比較して NT 201 の最適有効用量（3 用量）を決定するための群間差の 95%信頼区間を算出した。ボトックス®の推奨用量と比較して、NT 201 の至適用量（3 用量のうち最も有効な投与量）を決定することを目的として、調整済み平均値、投与群間差とその 95%信頼区間を算出するため、pair-wise での群間比較を行った。 有効性副次評価項目： Day 14 に評価した TWSTRS Severity Scale の総スコア及び SCM の表面超音波は、主要評価項目と同様の方法を用いて解析した。Day 14 に評価した TWSTRS Pain Subscale スコアについてはカテゴリカル解析を行った。TWSTRS Severity Scale の各項目について、補助解析は実施しなかった。
結　　論	有効性主要評価項目である 2 週時における最大随意活性化中の SCM における表面筋電図レベルについて、NT 201 各群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。表面筋電図レベルの平均低下率は NT 201 の投与量の増加に伴い上昇したが、臨床的評価項目及び超音波評価では変動が大きく、用量依存性はみられなかった。NT 201 30/60 U 群とボトックス®30/60 U 群の有効性は、いずれの評価項目でも類似していた。 すべての NT 201 群の安全性及び良好な忍容性が確認された。NT 201 各群とボトックス®30/60 U 群の安全性は同様であった。
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.10-2　検査・観察

	Screening/ Baseline	Controlled Dose Finding Period				Uncontrolled Follow-up Period				
Study Visit	V_0	V_1	T [a)]	V_2	V_3	V_3 [b)]	T [c)]	V_4	V_5	V_6
Study day	-14 - 1	1	2	7	14	14	30	60	90	120
Informed consent	x									
Medical history	x									
Physical examination	x									
Neurologic examination	x				x					x
Blood sampling	x				x					x
Pregnancy test	x									
Inclusion & exclusion criteria	x									
Randomization		x								
TWSTRS torticollis severity scale	x			x	x			x	x	x
Surface EMG of SCM muscle (MVA)	x			x	x			x	x	x
Pain sub-scale (TWSTRS)	x		x	x	x		x	x	x	x
Surface ultrasound of the SCM	x			x	x			x	x	x
Dysphagia scale	x		x	x	x		x	x	x	x
Concomitant medication	x	x	x	x	x		x	x	x	x
Adverse events		x	x	x	x		x	x	x	x
Injection		x				x				
		↑ Randomization				↑ End of controlled Study period				

EMG: electromyography

a）Obligatory telephone contact on day 2 through investigator
N.B.: If a patient mentioned complaints on the phone, an additional visit on day 3 was to take place in order to avoid a misjudgment of the complaints.　The reason for this additional visit was reported as an AE, if applicable.

b）Optional additional injection into other affected muscles, but not the SCM muscle

c）A supplementary telephone consultation of the investigator on day 30 was required for all those patients who received a repeat injection on day 14 (V3 b))

出典：[5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 9.2]

2.7.6.10.2　有効性

すべての有効性解析は TPP を対象に実施した。

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

TWSTRS Severity Scale の総スコアの平均値は、いずれの投与群でもベースラインから visit 3（Day 14）まで低下した［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 12.4］。TWSTRS Severity Scale の総スコアのベースラインから visit 3（Day 14）までの変化量の平均値は、NT 201 10/20 U 群で−2.7、NT 201 20/40 U 群で−1.5、NT 201 30/60 U 群で−5.2、ボトックス®30/60 U 群で−2.8 であった［5.3.5.4-

1　海外 9801 試験　Table 12.6］。Pair-wise での群間比較の結果、NT 201 20/40 U 群と NT 201 30/60 U 群の間に統計学的に有意な差がみられた（p = 0.013）。調整済みの NT 201 20/40 U 群と NT 201 30/60 U 群の差（NT 201 20/40 U 群－NT 201 30/60 U 群）の 95%信頼区間は 0.81～6.59 であった。その他に投与群間で統計学的有意差はみられなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 3.2］。以上より、Day 14 での TWSTRS Severity Scale の総スコアの解析では、ボトックス®30/60 U 群とすべての NT 201 群の間に違いはみられなかった。NT 201 30/60 U 群は NT 201 20/40 U 群と比較して、臨床的により有効であった。

SCM の最大長径を評価するための表面超音波の結果、最大長径は、いずれの投与群でもベースラインからの低下がみられた［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 12.8］。表面超音波での最大長径のベースラインから Day 14 までの変化量の平均値は、NT 201 10/20 U 群で−3.0、NT 201 20/40 U 群で−2.1、NT 201 30/60 U 群で−2.2、ボトックス®30/60 U 群で−2.3 であった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 12.9］。Day 14 でのボトックス®を含む各用量での全対比較に関して、統計学的に有意ではなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 3.3］。

TWSTRS Pain Subscale スコアを用いて、被験者は 6 ポイント（0～5）のスケール治験薬投与後の鎮痛効果を評価した。Day 14 の TWSTRS Pain Subscale スコアの平均値について、すべての投与群でベースラインからの明らかな変化はみられなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 12.11］。TPP を対象として Day 14 のデータについて補助解析を実施した結果、Day 14 の TWSTRS Pain Subscale スコアについて、ボトックス®を含む各用量でのスコアの分布の違いに関して、すべての対比較で統計学的に有意ではなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 3.2］。

2.7.6.10.3　安全性

有害事象名は WHO-ART Q3/1998 で読み替えた。本項では ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を参考に和訳した事象名を記載し、総括報告書の WHO-ART Q3/1998 で読み替えた表記を括弧内に記載した。

治験期間中に有害事象は、NT 201 10/20 U 群では 5/14 名（35.7%）、NT 201 20/40 U 群では 5/13 名（38.5%）、NT 201 30/60 U 群では 2/14 名（14.3%）、ボトックス®30/60 U 群では 6/12 名（50.0%）に発現した。副作用は、NT 201 30/60 U 群の 1 名に発現した 2 件［嚥下障害（dysphagia）及び注射部位疼痛（injection site pain）］であった。これら 2 件の副作用の重症度はいずれも軽度で、無処置で回復した［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 17.2 Listing 12］。

治験期間中、3 名に 4 件（NT 201 20/40 U 群 1 名 1 件、NT 201 30/60 U 群 1 名 1 件、ボトックス®30/60 U 群 1 名 2 件）の重篤な有害事象が発現した。NT 201 30/60 U 群の 1 名は咽頭悪性新生物（pharynx neoplasm malignant）のため、治験を中止した。ボトックス®30/60 U 群の 1 名は黄疸（jaundice）及び結腸癌（colon carcinoma）のため入院し、死亡に至った。NT 201 20/40 U 群の 1 名は腎結石（kidney stone）のため入院したが、計画どおり治験は完了した。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された重篤な有害事象はなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 17.2 Listing 12］。

重症度が高度の有害事象は、NT 201 20/40 U 群の背部痛（back pain）（1 名）、NT 201 30/60 U 群の咽頭悪性新生物（pharynx neoplasm malignant）（1 名）、ボトックス®30/60 U 群の黄疸（jaundice）（1 名）、及び結腸癌（colon carcinoma）（1 名）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。なお、黄疸（jaundice）（1 名）及び結腸癌（colon carcinoma）は同一被験者に発現した［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 17.2 Listing 12］。

治験中止に至った有害事象は NT 201 30/60 U 群の 1 名に発現した咽頭悪性新生物（pharynx neoplasm malignant）及びボトックス®30/60 U 群の 1 名に発現した結腸癌（colon carcinoma）であった。いずれも重篤な有害事象であり、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［嚥下障害（dysphagia）］は 3 名（NT 201 10/20 U 群 1 名、NT 201 20/40 U 群 1 名、NT 201 30/60 U 群 1 名）で報告された。NT 201 30/60 U 群の 1 名のみで、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断され、重症度は軽度であった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 17.2 Listing 12］。嚥下障害スケールの結果、多くの被験者が嚥下障害なし（スコア 0）であった。嚥下障害が報告された 3 名について、その嚥下障害スケールスコアが 1（軽度の嚥下障害）を超えることはなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Appendix 17.2 Listing 12、Listing 13］。

NT 201 各群及びボトックス®30/60 U 群で、Day 14 及び Day 120 に臨床的に問題となる臨床検査値の変化はみられなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 13.4］。神経学的異常がベースラインで 3 名（NT 201 20/40 U 群 1 名、ボトックス®30/60 U 群 2 名）にみられ、これらの被験者では Day 14 でも神経学的異常がみられた。治験の経過に伴い、神経学的異常が発現した被験者はいなかった［5.3.5.4-1　海外 9801 試験　Table 13.5］。

2.7.6.11　眼瞼痙攣患者における NT 201（高度精製した A 型ボツリヌス毒素）とボトックス®（精製した A 型ボツリヌス毒素複合体）の安全性及び有効性の比較［5.3.5.4-2, MRZ 60201-0003/1（参考資料）］

2.7.6.11.1　試験の概要

表 2.7.6.11-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	眼瞼痙攣患者における NT 201（高度精製した A 型ボツリヌス毒素）とボトックス®（精製した A 型ボツリヌス毒素複合体）の安全性及び有効性の比較
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0003/1（海外 0003 試験）
実施施設	9 ヵ国（ドイツ、フランス、ベルギー、スロバキア、ポーランド、ロシア、ハンガリー、チェコ共和国、イスラエル）の 42 施設で治験を実施した。
公表文献	Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. J Neural Transm 2006; 113(3): 303-312. Goertelmeyer R, Brinkmann S, Comes G, Delcker A. The Blepharospasm Disability Index (BSDI) for the assessment of functional health in focal dystonia. 2002; Abstract. Clinical Neurophysiology. Vol 113, Suppl. 1, S77-78.
開発のフェーズ	第 III 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2001 年 3 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2002 年 1 月 [redacted] 日
目的	眼瞼痙攣患者での有効性及び安全性について、NT 201 のボトックス®に対する非劣性を検証する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照、多施設国際共同
被験者数	【計画時】 Intent-to-Treat（ITT）：286 名 治験実施計画書適合集団（Treated-per-Protocol：TPP）：228 名 【解析時】 無作為割付け：303 名 安全性解析対象集団：303 名（NT 201 群 148 名、ボトックス®群 155 名） ITT：300 名（NT 201 群 148 名、ボトックス®群 152 名） TPP：256 名（NT 201 群 129 名、ボトックス®群 127 名）
診断及び主な組入れ基準	注射による治療が必要な眼瞼痙攣と確定診断された患者。過去にボトックス®を 2 回以上投与され、安定した治療効果がみられると医師及び患者が評価したことを、診療録で確認できる患者。
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）］ バイアル当たり A 型ボツリヌス毒素 100 U を含有する凍結乾燥製剤。 投与前に生理食塩液で溶解した。 投与量：片眼当たり 35 U 以下 投与方法：ベースライン時に筋肉内投与 Batch number：[redacted] bulk [redacted]

表 2.7.6.11-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
対照薬 投与量及び投与方法	ボトックス®（A 型ボツリヌス毒素複合体） バイアル当たり A 型ボツリヌス毒素複合体 100 U を含有。 投与前に生理食塩液で溶解した。 投与量：片眼当たり 35 U 以下 投与方法：ベースライン時に筋肉内投与 Batch number：[redacted] bulk [redacted]
観察期間	単回投与後、観察期間最大 16 週間
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： ・ Day 21（± 1）における Jankovic Rating Scale（JRS）合計スコアのベースラインからの変化量 有効性副次評価項目： ・ 最終評価時における JRS 合計スコアのベースラインからの変化量 ・ Day 21（± 1）及び最終評価時における Function Scale for Patients with Blepharospasm の合計スコアの平均値のベースラインからの変化量 ・ Day 21（± 1）及び最終評価時における Patient Evaluation of Global Response の平均スコア ・ 医師による有効性評価 ・ 治療効果の持続期間 ・ 治療効果発現までの時間 ・ 治療効果減弱までの時間 安全性評価項目： ・ 有害事象 ・ 臨床検査値 ・ 身体所見及び神経学的検査 ・ バイタルサイン ・ 心電図 ・ 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査 ・ 医師による忍容性の評価
統計手法	TPP を対象に JRS 合計スコアのベースラインからの変化量のボトックス®に対する NT 201 の非劣性を、共分散分析モデルにより算出した群間差の 95%信頼区間を用いて検証する。その上限が 0.8 を下回ったとき、非劣性が確認されたとした。有効性副次評価項目は、TPP 及び ITT を対象に探索的に解析し、検定の有意水準は両側 0.05 とした。安全性評価項目は記述統計量を算出した。
結論	JRS 合計スコアによって評価した眼瞼痙攣に対する効果について、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された。また、有効性副次評価項目でも NT 201 はボトックス®と同様の効果が認められ、効果の持続期間も同じであった。さらに、NT 201 の安全性プロファイルはボトックス®と同様であった。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.11-2　検査・観察

	Baseline/ Injection	Observation period		
Trial visit	Baseline visit	Control visit	Optional visits	Final visit
Assessment week Time window (days)	Week 0 (Day 0)	Week 3 (Day 21±1)	At patients' request [b)]	Up to week 16 (Day 109-112)
Informed consent	X			
Medical history	X			
Physical examination	X			X
Neurological examination	X			X
Inclusion & exclusion criteria	X			
JRS	X	X	X	X
BSDI	X	X		X
Patient Evaluation of Global Response		X		X
Vital signs	X	X	X	X
ECG	X	X		X
Blood sampling	X	X		X
Antibody titer	X			X
Pregnancy test (urine)	X			
Pregnancy test (blood)	X			X
Randomisation	X			
Injection session	X			
Adverse events	X [a)]	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X
Global assessment by investigator				X
Documentation of trial termination				X

a）After injection session.
b）If both the patient and the investigator agreed on the necessity of a new injection, all assessments required at the final visit were performed and the trial was terminated for this patient.

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

2.7.6.11.2　有効性

Day 21 での JRS 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は NT 201 群で−2.90、ボトックス®群で−2.67 であり、いずれの投与群でもベースラインから統計学的に有意な低下がみられ（共分散分析モデルによる、$p < 0.0001$）、眼瞼痙攣に対する有効性が示された。最小二乗平均値の投与群間差は−0.23 であり、その 95%信頼区間の上限（0.22）が、事前に定義した非劣性の基準（0.8）を下回ったことから、有効性主要評価項目について、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Table 12］。また、いずれの有効性副次評価項目でも NT 201 群とボトックス®群で類似した結果がみられ、いずれの投与群でも眼瞼痙攣の改善がみられた。治療効果の持続期間、治療効果発現までの時間、及び治療効果減弱までの時間の中央値はいずれの投与群でもそれぞれ 110 日、4 日、及び 11 週間であり、それぞれのカプランマイヤー生存曲線での投与群間差をログランク検定で比較した結果、統計学的有意差はみられなかっ

た［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Figure 9、Text Table 14.2.1.5.4.6、Text Figure 10、Text Table 14.2.1.6.4.6、Text Figure 11、Text Table 14.2.1.7.5.6］。

2.7.6.11.3　安全性

有害事象名は WHO-ART Q2/2001 で読み替えた。本項では ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を参考に和訳した事象名を記載し、総括報告書の WHO-ART Q2/2001 で読み替えた表記を括弧内に記載した。

有害事象は NT 201 群では 40/148 名（27.0%）、ボトックス®群では 45/155 名（29.0%）に発現した。有害事象の発現件数はボトックス®群（45 名 62 件）と比較して NT 201 群（40 名 56 件）で少なかった。いずれの投与群でも眼瞼下垂（ptosis）の発現割合が最も高かった［NT 201 群 9/148 名（6.1%）、ボトックス®群 7/155 名（4.5%）］［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Table 35］。副作用は NT 201 群では 18/148 名（12.2%）、ボトックス®群では 13/155 名（8.4%）に発現した。いずれの投与群でも眼瞼下垂（ptosis）の発現割合が最も高かった［NT 201 群：9/148 名（6.1%）、ボトックス®群：7/155 名（4.5%）］［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Table 36］。有害事象の要約を表 2.7.6.11-3 に示す。

表 2.7.6.11-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	NT 201	Botox
Total number of patients	148	155
Total number of patients with adverse events	40	45
Percentage of patients with adverse events	27.03%	29.03%
Total number of adverse events	56	62
Mean number of adverse events per patient	0.38	0.40
Total number of different adverse events	40	42
Number of different adverse events per patient (summed over patients)	56	60
Mean number of different adverse events per patient	0.38	0.39
Number of patients with serious adverse events (SAE)	3	5
Percentage of patients with SAEs	2.03%	3.23%
Total number of SAEs	3	6
adverse events leading to withdrawal	-	-
Death	-	-

出典：［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Table 34］

重篤な有害事象は 8/303 名（2.6%）に 9 件認められ、その内訳は NT 201 群で 3/148 名（2.0%）3 件［腹痛（abdominal pain）、腸炎（enterocolitis）、胃腸出血（GI haemorrhage）］、ボトックス®群で 5/155 名（3.2%）6 件［うつ病（depression）、動脈瘤（aneurysm）、心筋梗塞（myocardial infarction）、高血圧増悪（hypertension aggravated）、糖尿病（diabetes mellitus）、眼瞼痙攣（blepharospasm）］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［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Table 14.3.1.4.3、Listing 16.2.3.4.9、Listing 16.2.3.4.12］。

高度の有害事象は、NT 201 群で 3/148 名（2.0%）、ボトックス®群で 1/155 名（0.7%）に認められた。その内訳は、NT 201 群では眼瞼下垂（ptosis）、消化性潰瘍（peptic ulcer）、及び背部痛（back pain）［各 1/148 名（0.7%）］、ボトックス®群では心筋梗塞（myocardial infarction）［1/155 名（0.7%）］

であった［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Table 14.3.1.4.5］。このうち、NT 201 群の眼瞼下垂（ptosis）は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Text Table 36］。

特に注目すべき有害事象は、NT 201 群で 21/148 名（14.2%）、ボトックス®群で 18/155 名（11.6%）に認められた。その内訳は、NT 201 群では眼瞼下垂（ptosis）［9/148 名（6.1%）］、眼球乾燥症（xerophthalmia）［3/148 名（2.0%）］、視覚異常（vision abnormal）及び羞明（photophobia）［各 2/148 名（1.4%）］、錯感覚（paraesthesia）、結膜炎（conjunctivitis）、発疹（rash）、顔面浮腫（face oedema）、筋力低下（muscle weakness）、及び口内乾燥（mouth dry）［各 1/148 名（0.7%）］、ボトックス®群では眼瞼下垂（ptosis）［7/155 名（4.5%）］、視覚異常（vision abnormal）［5/155 名（3.2%）］、発疹（rash）及び顔面浮腫（face oedema）［各 2/155 名（1.3%）］、錯感覚（paraesthesia）、麻痺（paralysis）、流涙症（epiphora）、皮膚炎（dermatitis）、及び多汗（sweating increased）［各 1/155 名（0.7%）］であった［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Table 14.3.1.4.4］。このうち、NT 201 群の眼瞼下垂（ptosis）（9 名）、眼球乾燥症（xerophthalmia）（3 名）、錯感覚（paraesthesia）、結膜炎（conjunctivitis）、発疹（rash）、筋力低下（muscle weakness）、及び口内乾燥（mouth dry）（各 1 名）、ボトックス®群の眼瞼下垂（ptosis）（7 名）、視覚異常（vision abnormal）（3 名）、顔面浮腫（face oedema）（2 名）、麻痺（paralysis）、皮膚炎（dermatitis）、発疹（rash）、及び多汗（sweating increased）（各 1 名）は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Table 14.3.1.4.12］。

死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、神経学的検査、心電図、及び医師による忍容性の評価でも、投与群間に明らかな違いはみられなかった。

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査の結果、ベースライン又は最終来院時のいずれかで ELISA が陽性であったのは 35/303 名（11.6%）であった［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Listing 16.2.3.9.1］。このうち、マウス片側横隔膜アッセイ法（HDA）が陽性であったのは、ボトックス®群の 3 名及び NT 201 群の 6 名であった。ボトックス®群の 3 名はベースライン及び最終来院時でいずれも陽性であった。NT 201 群の 6 名のうち、2 名はベースライン及び最終来院時でいずれも陽性であり、2 名はベースラインのみ陽性、その他 2 名は最終来院時のみ陽性であった。最終来院時のみ陽性であった 2 名の HDA 実施時の麻痺時間は、ベースラインではいずれも[redacted]分（カットオフ値[redacted]分）であり、最終来院時ではそれぞれ[redacted]分及び[redacted]分であった［5.3.5.4-2　海外 0003 試験　Listing 16.2.3.9.2］。

2.7.6.12　痙性斜頸患者における NT 201（高度精製した A 型ボツリヌス毒素）及びボトックス®（精製した A 型ボツリヌス毒素複合体）の安全性及び有効性の比較［5.3.5.4-3, MRZ 60201-0013/1（参考資料）］

2.7.6.12.1　試験の概要

表 2.7.6.12-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	痙性斜頸患者における NT 201（高度精製した A 型ボツリヌス毒素）及びボトックス®（精製した A 型ボツリヌス毒素複合体）の安全性及び有効性の比較
治験実施計画書番号	MRZ 60201-0013/1（海外 0013 試験）
実施施設	11 ヵ国（オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、ポーランド、ロシア、スロバキア、スウェーデン）の 51 施設で治験を実施した。
公表文献	Benecke R, Jost W, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005; 64: 1949-1951.
開発のフェーズ	第 III 相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2001 年 3 月 最後の被験者の完了日：2002 年 4 月
目的	主に回旋性の痙性斜頸を有する被験者における NT 201 とボトックス®の安全性及び有効性を比較する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、非劣性
被験者数	【計画時】 無作為割付け：460 名 治験実施計画書適合集団（Treated-per-Protocol：TPP）：412 名 【解析時】 安全性解析対象集団：463 名（NT 201 群 231 名、ボトックス®群 232 名） Intent-to-Treat（ITT）：463 名（NT 201 群 231 名、ボトックス®群 232 名） TPP：420 名（NT 201 群 213 名、ボトックス®群 207 名）
診断及び主な組入れ基準	主に回旋性の痙性斜頸を有し、以下の選択基準を満たす治療が必要な患者 ・ 同意取得時の年齢が法的に同意可能な年齢以上 75 歳以下であり、直近のボトックス®投与が無作為化の 10 週以上前で、同意書に署名し治験参加への意思がある男性及び女性の外来患者 ・ Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale（TWSTRS：痙性斜頸治療の評価尺度）で Severity Scale の総スコアが 10 以上、かつ回旋のスコアが 2 以上であり、回旋のスコアが側屈のスコア及び前屈／後屈のスコアより高い患者 ・ 本治験登録前の直近の 2 回のボトックス®投与（70～300 U）により安定した治療効果がみられた患者 ・ 本治験登録前 3 ヵ月以上及び治験期間中に、局所性ジストニアに対する他の治療薬の投与量が一定である患者 ・ 妊娠可能な女性の場合、治験登録時の妊娠検査が陰性であり、信頼性のある避妊方法を用いることに同意した患者

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被　験　薬 投与量及び投与方法	NT 201［有効成分 : NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まないA 型ボツリヌス毒素)］ バイアル当たりボツリヌス毒素 100 U を含有する凍結乾燥製剤。 投与前に生理食塩液で溶解した。 投与量：生理食塩液で溶解した NT 201 70～300 U（直近 2 回のボトックス®の投与量と同一の投与量） 投与方法：ベースライン時に筋肉内投与 Batch number：[redacted] bulk [redacted]
対　照　薬 投与量及び投与方法	ボトックス®（A 型ボツリヌス毒素複合体） バイアル当たり A 型ボツリヌス毒素複合体 100 U を含有。 投与前に生理食塩液で溶解した。 投与量 : 生理食塩液で溶解したボトックス®70～300 U（直近 2 回のボトックス®の投与量と同一の投与量） 投与方法：ベースライン時に筋肉内投与 Batch number：[redacted] bulk [redacted]、[redacted] bulk [redacted]
観　察　期　間	単回投与後、観察期間最大 16 週間
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： ・ Day 28（± 7）における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量 有効性副次評価項目： ・ Day 28 及び最終評価時における TWSTRS Pain Subscale スコア、TWSTRS Factorial Scale スコア、VAS 疼痛スコア（100 mm）及び患者による全般的反応性評価、並びに最終評価時における TWSTRS Severity Scale スコア ・ 効果持続期間（治験薬投与から最終来院時までの期間。最終来院時は、TWSTRS スコアがベースラインの 80%に戻った時点又は規定の最終来院日とした。） ・ Day 28 に TWSTRS Severity Scale スコアがベースラインから 20%を超えて改善した被験者（レスポンダー）の割合 ・ 投与後の効果発現までの時間 ・ 投与後の効果減弱までの時間 ・ 医師による有効性の全般的評価 安全性評価項目： ・ 嚥下障害スコア ・ 臨床検査値 ・ バイタルサイン ・ 心電図 ・ 妊娠検査 ・ 有害事象 ・ 身体所見及び神経学的検査 ・ 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査［酵素結合性免疫吸着検定法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay：ELISA）及び片側横隔膜アッセイ（Hemidiaphragm Assay：HDA)］ ・ 医師による忍容性の全般的評価

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統　計　手　法	有効性に関してボトックス®に対する NT 201 の非劣性は、TPP を対象とし、共分散分析を用いて TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量とその 95%信頼区間に基づき検証した。TWSTRS Severity Scale スコアの差の非劣性マージンを 1.3 と定義した。 ITT 及び TPP を対象とした有効性副次評価項目及び安全性評価項目に関しては探索的に記述統計量を算出した。 さらに、効果持続時間、効果発現及び効果減弱までの時間に関する探索的な生存時間的解析を実施した。 年齢、性別及び抗体検査を層別因子とした部分集団解析を実施した。 実施国別のすべてのデータ、年齢及び性別による部分集団解析に加え、さらに TPP を 4 つの集団に分類し、有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目について解析した。4 つの分類は投与方法の適切性（適切／厳密に適切）及び反応性（レスポンダー／ノンレスポンダー）と定義した。
結　　論	痙性斜頸患者に NT 201（複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素）を投与したときの安全性及び有効性は、投与期ごとに総投与量として 70～300 U のボトックス®（A 型ボツリヌス毒素）を投与したときと同様であった。統計学的にボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された。痙性斜頸患者に対して、新規化合物である NT 201 の明らかな有効性が示された。
報 告 書 作 成 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.12-2　検査・観察

	Observation Period				
Trial Visit	Baseline Visit	Telephone Contact T1	Control Visit	Optional Visits [b)]	Final Visit
Assessment Week Time Window (Days)	Day 0	Week 1 (Day 7±1)	Week 4 (Day 28±7)	Visits on patient's request	up to Week 16 (Day 109-112)
Informed consent	X				
Medical history	X				
Physical examination	X				X
Neurological examination	X				X
Inclusion and exclusion criteria	X				
TWSTRS - Severity score	X		X	X	X
TWSTRS - Pain subscore	X		X		X
VAS for Pain	X		X		X
Patient evaluation of global response			X		X
Dysphagia scale	X	X	X	X	X
Vital signs	X		X	X	X
ECG	X		X		X
Blood sampling	X		X		X
Antibody titre	X				X
Pregnancy test (urine)	X				
Pregnancy test (blood)	X				X
Randomisation	X				
Injection session	X				
Adverse events	X [a)]	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X
Global assessment by Investigator (efficacy and safety)					X
Documentation of study termination					X

T1：Obligatory telephone contact by investigator at Week 1 (Day 7±1 day) after injection

a）After injection session.

b）If the TWSTRS - Severity score reached at least 80% of the baseline score, all assessments required at the final visit were to be performed and the trial was to be terminated for this patient.

出典：［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 2］

2.7.6.12.2　有効性

TPP での Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量［平均値±標準偏差（中央値）］は NT 201 群で−6.6±4.1（−6.0）、ボトックス®群で−6.4±3.9（−6.0）であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 10］。いずれの投与群でも統計学的に有意なベースラインからの低下がみられた（共分散分析モデルによる、いずれも $p < 0.0001$）［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Table 14.2.1.3.1.13］。また、Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差は−0.33 であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 11］。

TPP を対象としたとき、TWSTRS Severity Scale スコアの投与群間差の 95%信頼区間の上限は、共変量を調整したすべての共分散分析モデル［最終モデル（検証的解析、共変量：ベースラインの TWSTRS Severity Scale スコア、実施国、性別及び年齢）では 0.38、フルモデルでは 0.21、単純モデル（simple model）（独立変数として投与群のみ）では 0.48］で、事前に定義した非劣性マージ

ン（1.3）を下回ったことから、ボトックス®に対する NT 201 の非劣性が確認された［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 11］。

TWSTRS Factorial Scale スコア、レスポンダー解析、効果減弱までの時間、効果発現までの時間、効果持続時間、患者及び医師による全般的有効性評価といった有効性副次評価項目でも同様の結果が得られた。

部分集団解析（年齢、性別、レスポンダー／ノンレスポンダー、及び抗体）の結果及び ITT と TPP との比較は、主要な試験結果と同様であった。HDA 抗体検査を実施した ITT の被験者のうち 5%超の被験者で陽性（0.7 mU/ml 超）であったため、更なる部分集団解析（抗体陽性／陰性）を実施した。その結果、高抗体価（5.0 mU/mL 以上）の患者では Day 28 における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は NT 201 群（n = 5）で−4.2 ± 1.3、ボトックス®群（n = 10）で−3.5 ± 2.2 であり、NT 201 群でわずかに良好な結果であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Table 14.2.1.3.1.2.4］。

2.7.6.12.3　安全性

有害事象名は WHO-ART 2000 Q2 で読み替えた。本項では ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を参考に和訳した事象名を記載し、総括報告書の WHO-ART 2000 Q2 で読み替えた表記を括弧内に記載した。

本治験では、有害事象は NT 201 群で 65/231 名（28.1%）、ボトックス®群で 56/232 名（24.1%）に発現した。いずれの投与群でも、最も多くみられた有害事象は胃腸障害に関連するの有害事象であった［NT 201 群 31/231 名（13.4%）、ボトックス®群 26/232 名（11.2%）］。消化器系の有害事象のうち、ボトックス®の副作用として知られている嚥下障害（dysphagia）が多かった［5.3.5.4-3 海外 0013 試験　Text Table 28］。副作用は NT 201 群では 30/231 名（13.0%）、ボトックス®群では 21/232 名（9.1%）に認められた。内訳は注射部位炎症（injection site inflammation）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）］、注射部位疼痛（injection site pain）［ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］、注射部位圧迫感（injection site pressure sensation）［NT 201 群 : 1/231 名（0.4%）］、無力症（asthenia）［NT 201 群：2/231 名（0.9%）、ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］、頭痛（headache）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）］、発声障害（dysphonia）［NT 201 群 : 1/231 名（0.4%）、ボトックス®群 : 1/232 名（0.4%）］、嚥下障害（dysphagia）［NT 201 群：23/231 名（10.0%）、ボトックス®群：15/232 名（6.5%）］、口内乾燥（mouth dry）［NT 201 群 : 1/231 名（0.4%）、ボトックス®群 : 2/232 名（0.9%）］、筋力低下（muscle weakness）［NT 201 群：4/231 名（1.7%）、ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］、骨痛（skeletal pain）［NT 201 群 : 2/231 名（0.9%）、ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Table 14.3.3.1.15］。

治験期間中に死亡例はいなかった。重篤な有害事象は NT 201 群で 4/231 名（1.7%）、ボトックス®群で 5/232 名（2.2%）に発現した。内訳は、NT 201 群では回転性めまい（vertigo）、大脳障害（cerebral disorder）、血腫（haematoma）、月経障害（menstrual disorder）、新生物 NOS（neoplasm NOS）、及び湿疹（eczema）（各 1 名、回転性めまい、大脳障害、及び血腫は同一被験者に発現）、ボトックス®群では脳虚血（cerebral ischaemia）、激越（agitation）、不安（anxiety）、一過性脳虚血発作（transient

ischaemic attack）、失語症（aphasia）、及び白血病（leukaemia）（各 1 名、一過性脳虚血発作及び失語症は同一被験者に発現）であった。このうち、NT 201 群の新生物 NOS（neoplasm NOS）は治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断され、その他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［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Table 14.3.3.2、Listing 16.2.3.1.4、Listing 16.2.3.1.6］。治験中止に至った有害事象は、ボトックス®群の 1 名［病的骨折（fracture pathological）］に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Listing 16.2.3.1.4、Listing 16.2.3.1.9］。

重症度が高度の有害事象は、NT 201 群で 3/231 名（1.3%）、ボトックス®群で 3/232 名（1.3%）に認められた［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 29］。内訳は、NT 201 群では背部痛（back pain）［2/231 名（0.9%）］、関節痛（arthralgia）、骨痛（skeletal pain）及び咳嗽（coughing）［各 1/231 名（0.4%）］、ボトックス®群では状態悪化（condition aggravated）、嚥下障害（dysphagia）、骨痛（skeletal pain）、白血病（leukaemia）、及び血腫（haematoma）［各 1/232 名（0.4%）］であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 14.3.3.1.3］。このうち、NT 201 群の背部痛（back pain）（1 名）及びボトックス®群の嚥下障害（dysphagia）（1 名）は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Text Table 30］。

特に注目すべき有害事象［嚥下障害（dysphagia）、上気道感染（upper respiratory tract infection）、頚部痛（neck pain）、頭痛（headache）、全身脱力（general weakness）、口腔乾燥（oral dryness）、会話障害（speech disorder）、及び注射部位反応（injection site reactions）］は、NT 201 群では 38/231 名（16.5%）、ボトックス®群では 32/232 名（13.8%）に認められた。内訳は、注射部位炎症（injection site inflammation）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）］、注射部位疼痛（injection site pain）［ボトックス®群：2/232 名（0.9%）］、注射部位圧迫感（injection site pressure sensation）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）］、無力症（asthenia）［NT 201 群：2/231 名（0.9%）、ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］、頭痛（headache）［NT 201 群：2/231 名（0.9%）、ボトックス®群：3/232 名（1.3%）］、発声障害（dysphonia）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）、ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］、嚥下障害（dysphagia）［NT 201 群：25/231 名（10.8%）、ボトックス®群：19/232 名（8.2%）］、口内乾燥（mouth dry）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）、ボトックス®群：2/232 名（0.9%）］、筋力低下（muscle weakness）［NT 201 群：4/231 名（1.7%）、ボトックス®群：1/232 名（0.4%）］、骨痛（skeletal pain）［NT 201 群：8/231 名（3.5%）、ボトックス®群：5/232 名（2.2%）］、上気道感染（upper resp tract infection）［NT 201 群：1/231 名（0.4%）］であった［5.3.5.4-3　海外 0013 試験　Table 14.3.3.1.10］。

概して、有害事象の発現割合について、投与群間で臨床的に問題となる違いはなかった。最もよくみられた副作用は、ボトックス®の副作用として知られている嚥下障害（dysphagia）であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び医師による忍容性の全般的評価の結果、治験薬投与により問題となるような変化はみられなかった。

以上より、本治験でボトックス®投与と比較したとき、NT 201 投与後に新たな異常所見はみられず、新たなリスクを示唆する事象もみられなかった。

2.7.6.13　眉間の表情皺治療としてのA型ボツリヌス毒素に対するNT 201（複合タンパク質を含まない）の非劣性を検討する多施設共同前向き無作為化評価者及び被験者盲検並行群間試験［5.3.5.4-4, MRZ 60201/GL/3002（参考資料）］

2.7.6.13.1　試験の概要

表 2.7.6.13-1　試験方法

項目	内容
治験の標題	眉間の表情皺治療としてのA型ボツリヌス毒素に対するNT 201（複合タンパク質を含まない）の非劣性を検討する多施設共同前向き無作為化評価者及び被験者盲検並行群間試験
治験実施計画書番号	MRZ 60201/GL/3002（海外GL3002試験）
実施施設	3ヵ国（オーストリア、ドイツ、英国）の20施設で治験を実施した。
公表文献	Sattler G, Callander MJ, Grablowitz D, et al. Noninferiority of incobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. Dermatol Surg 2010;36 Suppl 4:2146-2154.
開発のフェーズ	第III相試験
治験期間	最初の被験者の登録日：2008年11月[redacted]日 最後の被験者の完了日：2009年5月[redacted]日
目的	眉間の表情皺治療としてのA型ボツリヌス毒素に対するNT 201（複合タンパク質を含まない）の非劣性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、評価者及び被験者盲検、並行群間
被験者数	【計画時】 無作為割付け：384名 治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：PPS）：320名 【解析時】 スクリーニング：399名 無作為割付け及び投与例：381名（NT 201群284名、対照薬群97名） 安全性解析対象集団：381名（NT 201群284名、対照薬群97名） 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：381名（NT 201群284名、対照薬群97名） PPS：370名（NT 201群277名、対照薬群93名） 完了例：359名（NT 201群269名、対照薬群90名）
診断及び主な組入れ基準	診断：中等度から重度の眉間の表情皺 主な組入れ基準： 以下の基準を満たす女性患者を適格とした。 ・ 医師の評価（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）によって、最も眉をひそめた時点での眉間の表情皺が中等度から重度［Facial Wrinkle Scale（FWS）スコアが2又は3］ ・ 年齢が18歳以上50歳以下
被験薬投与量及び投与方法	NT 201［有効成分：NT 101（ボツリヌス菌由来の複合タンパク質を含まないA型ボツリヌス毒素）］ NT 201 100 Uを2.5 mLの生理食塩液で溶解した。 投与量：24 U 投与方法：Day 0に筋肉内投与 Batch number：[redacted]

表 2.7.6.13-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
対照薬 投与量及び投与方法	対照薬［有効成分：A 型ボツリヌス毒素複合体（900 kD）］ 対照薬 50 U を 1.25 mL の生理食塩液で溶解した。 投与量：24 U 投与方法：Day 0 に筋肉内投与 Batch number：[redacted]
観察期間	12 週間+スクリーニング期間（7 日間）
評価項目（方法）及び評価基準	有効性主要評価項目： 治験に関与しない 3 人の専門家からなる盲検下の独立評価委員が、最も眉をひそめた時点での FWS スコアを Day 28 に撮影した写真から評価した。有効性主要評価項目は、FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合とした。 有効性副次評価項目： ・ 独立評価委員によって評価された最も眉をひそめた時点の FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合 ・ 独立評価委員によって評価された Day 28 及び Day 84 における安静時の FWS スコアの Day 0 との比較 ・ 治験担当医師によって評価された最も眉をひそめた時点及び安静時の FWS スコアが Day 0 から Day 28 及び Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合 ・ 最も眉をひそめた時点及び安静時の被験者による 4 ポイント評価スケールによるスコアが Day 0 から Day 28 及び Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合 ・ 眉間の表情皺の状態の変化に関する被験者の 9 ポイント評価スケールによる全般的評価（Patient's Global Assessment：PGA）が Day 0 の投与前の状態と比較して Day 28 及び Day 84 に+2 以上となった被験者の割合 ・ 質問票による被験者の治療満足度評価 安全性： ・ 有害事象 ・ 臨床検査値 ・ 抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査 ・ ボツリヌス複合タンパク質抗体検査 ・ バイタルサイン（脈拍数、血圧） ・ 身体所見 ・ 併用薬及び併用療法 ・ 既往歴及び合併症 ・ 治験担当医師が毒素拡散によると判断した特に注目すべき有害事象及びその他すべての兆候及び症状

表 2.7.6.13-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統　計　手　法	無作為割付け及び治験薬を投与され、使用可能な有効性主要評価項目のデータを有する被験者集団を FAS とした。PPS は、FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱は、データベースの最終固定前に Blind Data Review Meeting で取り決めた。 有効性の解析は FAS 及び PPS を対象に実施した。有効性主要評価項目は度数分布表を用いて解析した。主要評価項目（2 つの投与群の FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上改善した被験者の割合の予想される差として定義）について、両側 95% Newcombe-Wilson 信頼区間を算出した。 信頼区間の解釈は、予想される投与群間の FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合の差が非劣性マージンの−0.15 より小さいという帰無仮説に基づいた。そのため、信頼区間の下限が非劣性マージンの−0.15 を上回った場合、対照薬に対する NT 201 の非劣性が結論付けられることとした。この検証的解析は、PPS を対象とした。結果の頑健性を検討するため、FAS を対象として、Observed Case（OC）での解析、最も眉をひそめた時点での FWS のベースライン値（Day 0）で欠測値を補完する解析（Day 28 及び Day 84 の FWS 値が欠測の場合）又は next-observation-carried-backwards strategy を適用することにより補完する解析（Day 84 の FWS 値がある場合、Day 28 の欠測値は Day 84 の FWS 値で補完）を行った。 有効性副次評価項目に対して実施したすべての統計解析は記述統計とし、探索的な取扱いとした。すべての副次評価項目は度数分布表を用いて解析した。さらに、効果が認められた被験者の割合に基づくすべての副次評価項目について、95% Newcombe-Wilson 信頼区間を算出した。最も眉をひそめた時点及び安静時の FWS スコアに基づく副次評価項目は、FAS 及び PPS を対象に解析し、OC 及び欠測値を補完する解析を行った。その他の副次評価項目である、最も眉をひそめた時点及び安静時の被験者による評価、PGA、及び被験者の治療満足度評価については、欠測値を補完せず、FAS 及び PPS を対象に、OC での解析を行った。 安全性の解析は、安全性解析対象集団（治験薬を投与されたすべての被験者）を対象に実施した。連続変数（バイタルサイン及び臨床検査値など）は記述統計量（データ数、欠測値数、平均値、標準偏差、中央値、上側四分位点及び下側四分位点、最小値及び最大値）を算出した。カテゴリカルデータ（有害事象及び基準値を参照する臨床検査値など）は度数分布表及びシフトテーブル（必要に応じて）を用いて解析した。
結　　論	眉間の表情皺に対する NT 201 の高い有効性がみられ、A 型ボツリヌス毒素（900 kD）に対して非劣性が確認された。本治験の結果は、眼瞼痙攣及び痙性斜頸を対象に実施した他試験の結果を支持するものであった。眉間の表情皺の改善効果は 12 週間以上持続した。独立した評価者及び治験担当医師による有効性に関する高い評価は、被験者自身によって支持された。さらに、NT 201 及び A 型ボツリヌス毒素（900 kD）共に良好な忍容性及び安全性が確認された。
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.13-2　検査・観察

Assessment	Visit 1 Day -7 Screening	Visit 2 Day 0 Baseline	Visit 3 Day 28 ± 3 Week 4	Visit 4 Day 84 ± 7 Week 12
Informed Consent	X			
In- & Exclusion Criteria	X	X		
Demographic Data	X			
Medical History/Concomitant Diseases [a)]	X			
Previous/Concomitant Medications [b)]	X	X	X	X
Previous/Concomitant Treatments [b)]	X	X	X	X
Adverse events	X [c)]	X [c),d)]	X	X
Physical Examination	X			X
Vital signs (PR, BP)	X			X
Biochemistry and Hematology	X			X
AB Test Botulinum Toxin Type A	X			X
AB Test Botulinum Toxin Type A complexing proteins [e)]	X			
Pregnancy Test	X (serum)	X (urine)		X (serum)
Photo Documentation		X	X	X
Trial Medication Injection		X [f)]		
Investigator's Assessment	X	X	X	X
Patient's Assessment		X	X	X
PGA			X	X
Subject's Questionnaire I		X		
Subject's Questionnaire II			X	
Subject's Questionnaire III				X

a）Concomitant diseases were defined as diseases that were ongoing at time of signature of Informed Consent. For diseases without a stop date at the start of the study, "ongoing" should have been entered.

b）Previous and concomitant medications and treatments were recorded at Screening and updated during the following visits. The duration of time before Screening in which concomitant medications had been taken and treatments applied and which had to be covered by CRF entries was 30 days.

c）Adverse events occurring after signature of Informed Consent till treatment injection were defined as non- treatment emergent adverse events and were entered on the 'adverse events' pages of the CRF.

d）30 min after injection of study medication, the investigator asked the subject if any AE had occurred since the administration.

e）The AB test Botulinum toxin type A complexing proteins was optional.

f）Before the trial medication could be administered, the patient's assessment and other items had to be performed.

出典：［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 6］

2.7.6.13.2　有効性

PPS を対象として、有効性主要評価項目である盲検下で独立評価委員により評価された最も眉をひそめた時点での FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 96.4%、対照薬群で 95.7%であった。FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合の投与群間差の 95%信頼区間は−3.2%～7.1%であり、95%信頼区間の下限が事前に定義した非劣性マージン−15%を上回ったため、対照薬群に対する NT 201 群の非劣性が確認された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 18］。PPS を対象として、欠測値を補完したときの、独立評価委員により評価された最も眉をひそめた時点での FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 80.1%、対照薬群で 78.5%であり、Day 84 でも表情皺の改善が認められた。投与群間差の 95%信頼区間の下限は−7.1%であり、Day 84 でも対照薬群に対する NT 201 群の非劣性が確認された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 20］。

FWS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、最も眉をひそめた時点と比較して安静時で低かった。PPS を対象として、欠測値を補完したときの、独立評価委員により評価された安静時での FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、NT 201 群で 41.5%、対照薬群で 39.8%であった。また、FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、NT 201 群で 36.1%、対照薬群で 35.5%と、Day 28 までと比較して低下した。しかし、安静時でも Day 28 及び Day 84 に対照薬群に対する NT 201 群の非劣性が確認された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 22］。

非盲検下の治験担当医師による評価も上記と同様の結果であった。PPS を対象として OC での解析を実施したときの、治験担当医師により評価された最も眉をひそめた時点での FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 98.9%、対照薬群で 95.7%であった。PPS を対象として、欠測値を補完したときの、FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 79.4%、対照薬群で 81.7%であった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 24］。FWS スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、最も眉をひそめた時点と比較して安静時で低かった。PPS を対象として OC での解析を実施したときの、安静時での FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、NT 201 群で 75.8%、対照薬群で 71.0%であった。欠測値を補完したときの、FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、NT 201 群で 59.9%、対照薬群で 54.8%と、Day 28 までと比較して低下した［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 26］。安静時での改善した被験者の割合は、いずれの投与群も独立評価委員による評価と比較して治験担当医師による評価で高かった。

以上より、独立評価委員及び治験担当医師により評価された FWS スコアについて、安静時及び最も眉をひそめた時点共に 12 週間以上をとおして、対照薬群に対する NT 201 群の非劣性が確認された。

PPS を対象として、被験者により評価された最も眉をひそめた時点での FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 93.9%、対照薬群で 93.5%であった。また、FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 75.4%、対照薬群で 80.7%であった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 28］。PPS を対象として、被験者により評価された安静時での FWS スコアが Day 0 から Day 28 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は NT 201 群で 69.7%、対照薬群で 75.3%であった。FWS スコアが Day 0 から Day 84 までに 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、NT 201 群で 56.7%、対照薬群で 60.2%と、Day 28 までと比較して低下した［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 30］。

独立評価委員、治験担当医師、及び被験者により評価された FWS スコアが改善した被験者の割合について、Day 28 及び Day 84 共に、最も眉をひそめた時点と安静時の間に統計学的有意差が認められた［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Table 14.2.4.1、Table 14.2.7.1、Table 14.2.10.1］。

さらに、眉間の表情皺の状態の変化（投与直前の状態との比較）に関する PGA を評価した。PPS を対象として、Day 28 に PGA が+2 以上となった被験者の割合は、NT 201 群で 93.5%、対照薬群で 92.5%であり、Day 84 でも NT 201 群で 85.4%、対照薬群で 85.2%と高かった。信頼区間の結果

からも、対照薬群に対する NT 201 群の非劣性が確認された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 32］。

PPS を対象とした治療満足度評価の結果、治療に満足した被験者の割合は、Day 28 では NT 201 群で 80.5%、対照薬群で 83.9%と高かった。また、Day 84 では NT 201 群の 85.9%、対照薬群の 87.1%の被験者がさらにボツリヌス毒素の投与を受けたいと回答した［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 33］。

独立評価委員により評価された最も眉をひそめた時点での FWS スコアが Day 0 から 1 以上低下（改善）した被験者の割合について、投与前の眉間の表情皺の状態が中等度の集団と重度の集団を対象とした部分集団解析を実施した。その結果、中等度の集団では、Day 28 及び Day 84 共に対照薬群と比較して NT 201 群で高かった。一方、重度の集団では、Day 28 は NT 201 群と対照薬群で同程度であり、Day 84 では NT 201 群と比較して対照薬群で高かった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 19］。

2.7.6.13.3　安全性

本治験では同意取得から治験薬投与前までの有害事象も集計していたが、本項では治験薬投与後の有害事象のみを記載した。

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）Version 11.1 で読み替えた。本項では原文の英語事象名［基本語（Preferred Term : PT）］を MedDRA Version 11.1 で日本語に変換して記載した。

有害事象は 81/381 名（21.3%）に認められ、その内訳は NT 201 群では 55/284 名（19.4%）、対照薬群では 26/97 名（26.8%）であった。最も多く発現した有害事象はいずれの投与群でも頭痛［NT 201 群 12/284 名（4.2%）、対照薬群 7/97 名（7.2%）］であった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験 Text Table 36］。副作用は 14/381 名（3.7%）に認められ、その内訳は NT 201 群では 9/284 名（3.2%）、対照薬群では 5/97 名（5.2%）であった。最も多く発現した副作用はいずれの投与群でも頭痛［NT 201 群 5/284 名（1.8%）、対照薬群 2/97 名（2.1%）］であった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験 Text Table 38］。有害事象の要約を表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	NT 201 (N = 284)		REF (N = 97)		Total (N = 381)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number (%) of subjects with:						
Any adverse event	55	(19.4)	26	(26.8)	81	(21.3)
Any adverse event related to treatment	9	(3.2)	5	(5.2)	14	(3.7)
Any adverse event of special interest	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
Any adverse event of special interest related to treatment	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
Any serious adverse event	1	(0.4)	1	(1.0)	2	(0.5)
Any serious adverse event related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any adverse event leading to discontinuation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Any adverse event leading to discontinuation related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Any fatal adverse event related to treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

n: number of subjects in the respective subset, N: total number of subjects per treatment group, REF: reference treatment.
Adverse events are defined as events with onset or worsening on or after the date of first dose of study treatment.
出典：[5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 34]

治験期間中に死亡例はいなかった。

重篤な有害事象は 2/381 名（0.5%）に認められ、その内訳は NT 201 群では 1/284 名（0.4%）（関節損傷及び脛骨骨折）、対照薬群では 1/97 名（1.0%）（ウイルス性脳炎）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Text Table 40］。

高度の有害事象は 9/381 名（2.4%）に認められ、その内訳は NT 201 群では 5/284 名（1.8%）［偽膜性大腸炎、歯感染、関節損傷、脛骨骨折、開口障害、口腔咽頭痛、及びくしゃみ（各 1 名）］、対照薬群では 4/97 名（4.1%）［頭痛（2 名）、膀胱炎、ウイルス性脳炎、梨状筋症候群、及び嘔吐（各 1 名）］であった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Table 14.3.2.4］。このうち、対照薬群の 1 名の頭痛は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Table 14.3.2.6］。

治験中止に至った有害事象は NT 201 群の 1/284 名（0.4%）（関節損傷及び脛骨骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Table 14.3.3］。

本治験では、複視、眉毛下垂、眼瞼下垂、及び言語障害、並びに皺眉筋及び鼻根筋の予期された麻痺を除く顔面麻痺の段階（例：口角の下垂、不全麻痺、三叉神経の不全麻痺）を特に注目すべき有害事象と定義した。特に注目すべき有害事象は、対照薬群の 1/97 名（1.0%）（眼瞼下垂）に発現した［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Table 14.3.3.4］。本事象は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、最終観察日までに転帰は回復となった。重症度は中等度であり、本事象により治験を中止することはなかった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Listing 16.2.3.2.1］。

NT 201 群の 1 名で臨床的に問題となる臨床検査値異常（ビリルビン高値）がみられた。これは、合併症であるジルベール症候群に関連したものであった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Listing 16.2.1.3.4、Listing 16.2.3.3.2］。バイタルサインについて、いずれの投与群でも治験期間中に系統的又は臨床的に問題となる変化はなかった。全体的に、臨床検査値及びバイタルサインの結果について、安全性上の問題はみられなかった。また、治験期間中に中和抗体の産生が検出された被験者はいなかった［5.3.5.4-4　海外 GL3002 試験　Listing 16.2.3.4.2］。

以上より、いずれの投与群でも良好な忍容性及び安全性が確認された。本治験では、眉間の表情皺に対する NT 201 又は対照薬の投与に関連した新たなリスクを示唆する事象はみられなかった。

2.7.6.14 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

国内 3099 試験で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を本項に示す。「」の表記は、MedDRA 基本語であることを示す。

2.7.6.14.1 死亡

該当症例なし。

2.7.6.14.2 重篤な有害事象

2.7.6.14.2.1 LITP

該当症例なし。

2.7.6.14.2.2 MP

（1）被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Removal of the stones by ERCP（ERCP による結石の除去）
MedDRA 事象名・基本語 （MedDRA 第 20.1 版）	Cholelithotomy（胆石摘出）
発現日	同*年 10 月 18 日
転帰日	同*年 10 月 19 日
転帰	回復
重症度	中等度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による 因果関係の評価	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は7[redacted]歳の男性（体重：60.2 kg、身長：162.2 cm）で、[redacted]年[redacted]月に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。ボツリヌス毒素製剤による治療経験はなかった。

[redacted]年 9 月 10 日に被験者は治験参加に同意し、MP では同*年 9 月 28 日にプラセボ 250 U が筋肉内投与され、OLEX 期では同*年 12 月 20 日、翌*年 3 月 14 日、及び翌*年 6 月 20 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、「脳梗塞」([redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び胆石性胆嚢炎（医師報告事象名）([redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。関連する合併症は、「高血圧」、「血栓性閉塞性血管炎」、「構語障害」、「変形性脊椎症」、「片麻痺」、「右脚ブロック」、及び「胆管結石」であった。

併用薬（重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤）は、イルベサルタン及びテプレノンであった。

同*年 9 月 7 日（治験参加同意取得前）、CT 検査で被験者に総胆管結石症が確認された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同*年 10 月 18 日［プラセボ投与 20 日後（NT 201 未投与）］、被験者は内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP）による胆石除去目的で入院した。同日、ERCP で 4 つの胆石（総胆管結石症）が除去された。

同*年 10 月 19 日、本事象の転帰は「回復」と判断された。

同*年 10 月 22 日、被験者は経過良好で退院した。

本事象に対し、ペンタゾシン（15 mg、筋肉内）、ミダゾラム（5 mg、静脈内）、フルマゼニル（0.5 mg、静脈内）、フロモキセフ（2 g、静脈内）、ガベキサート（600 mg/日、静脈内）、及びアトロピン（0.5 mg、経口）が投与された。また、ERCP 実施に伴い、ジメチコン（300 mg、経口）、グルカゴン（1 mg、静脈内）、リドカイン（100 mg、経口）、ウログラフィン注（アミドトリゾ酸／メグルミン／水酸化ナトリウム）［60 mL（28306.8 mg/7527.4 mg/301.8 mg）、局所］、及びテプレノン（100 mg/日、経口）が投与された。

被験者は治験実施計画書に従い、本治験を完了した。

治験責任医師は、「胆石摘出」の重症度を「中等度」と判断し、被験者が本治験に参加する以前から胆石があったことから、「胆石摘出」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MP では「口唇炎」、OLEX 期では「鼻漏」及び「歯肉炎」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（2）被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Femur fracture（大腿骨骨折）
MedDRA 事象名・基本語 （MedDRA 第 20.1 版）	Femur fracture（大腿骨骨折）
発現日	同* 年 4 月 28 日
転帰日	同* 年 9 月 28 日
転帰	回復
重症度	中等度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による 因果関係の評価	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は5[redacted]歳の男性（体重：73.4 kg、身長：163.7 cm）で、[redacted]年[redacted]月に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。ボツリヌス毒素製剤による治療経験はなかった。痙縮に対する薬物療法として、[redacted]年[redacted]月から治験終了時までバクロフェン（10 mg/日、経口）が投与された。

MP では[redacted]年 3 月 28 日に NT 201 250 U が筋肉内投与され、OLEX 期では同* 年 6 月 20 日、同*年 8 月 30 日、及び同*年 11 月 22 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、脳卒中（医師報告事象名）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。関連する合併症は、右片麻痺（医師報告事象名）、「高血圧」、「高尿酸血症」、「鼠径ヘルニア」、「睡眠時無呼吸症候群」、「失語症」、「便秘」、右上下肢の反射亢進（医師報告事象名）、及び協調運動障害（医師報告事象名）であった。

併用薬（重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤）は、アロプリノール、アムロジピンベシル酸塩、アピキサバン、ランソプラゾール、バクロフェン、及び酸化マグネシウムであった。

同*年 4 月 28 日（NT 201 初回投与 31 日後）、被験者は「大腿骨骨折」（重篤な有害事象）で他院に入院した。同*年 4 月 28 日、疼痛管理目的でアセトアミノフェン（500 mg、経口）、同*年4 月 28 日～同*年 4 月 29 日、周術期感染予防目的でセファゾリン（2 g、静脈内）、及び同*年5 月 7 日～同*年 5 月 20 日、疼痛管理目的でアセトアミノフェン（1500 mg、経口）が投与された。「大腿骨骨折」の原因は転倒であることを被験者から聴取した。

同*年 6 月 30 日、治験責任医師は被験者入院先の主治医から「大腿骨骨折」に対する術式が proximal femoral nail-antirotation（PFNA）と確認した。

同*年 7 月 18 日、被験者は治験実施医療機関に来院し、Visit 9 を完了した。

同*年 7 月 26 日、被験者は他院を退院した。

同*年 9 月 28 日、被験者は治験実施医療機関に来院し、Visit 11 を完了した。「大腿骨骨折」の転帰は「回復」であった。

被験者は治験実施計画書に従い、本治験を完了した。

治験責任医師は、「大腿骨骨折」の重症度を「中等度」と判断し、短下肢装具の装着忘れによる「転倒」が原因であることから、「大腿骨骨折」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師は、「転倒」は非重篤な有害事象と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MP では「口内炎」及び「転倒」、OLEX 期では「高脂血症」、「背部痛」、「皮膚糸状菌症」、及び「湿疹」であった。

(3) 被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Polymyalgia rheumatica, suspected（リウマチ性多発筋痛疑い）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 20 1 版）	Polymyalgia rheumatica（リウマチ性多発筋痛）
発現日	同*年 5 月 17 日
転帰日	-
転帰	軽快
重症度	中等度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による因果関係の評価	たぶん関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は6[redacted]歳の男性（体重：69 0 kg、身長：166 0 cm）で、[redacted]年[redacted]月に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日からA型ボツリヌス毒素製剤（240～250 U、筋肉内）で治療され、治験開始前の最後の投与（240 U、筋肉内）は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

MP では[redacted]年 3 月 16 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、「小脳出血」（[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）及び「被殻出血」（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。関連する合併症は、「アレルギー性鼻炎」、「高脂血症」、「片麻痺」、「反射亢進」、「失語症」、「感覚鈍麻」、及び「便秘」であった。

併用薬（重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤）は、エバスチン及びメキタジンであった。

同* 年 5 月 17 日（NT 201 初回投与 62 日後）、全体的に動作が鈍くなった。

同* 年 5 月 19 日、被験者は食欲不振になった。

同* 年 5 月 21 日、濃縮尿が 2 回あり、治験実施医療機関の救急科を受診した。体温は 37 9°C であった。中間尿の細菌検査で微量の Staphylococcus haemolyticus 及び Enterococcus faecalis が検出され、静脈血培養検査では「陰性」であった。血液検査の結果、白血球数 18900/μL（基準値：3300～8600）、CRP 31 06 mg/dL（基準値：0 00～0 14）、血中尿素窒素（BUN）20 mg/dL（基準値：8～20）、クレアチニン 0 87 mg/dL（基準値：0.65～1 07）、及び推算糸球体濾過量（eGFR）68 mL/min/1 73 であった。被験者は「脱水」であった。被験者は尿路感染症の疑いで入院となった。

同* 年 5 月 22 日～2017 年 5 月 31 日、血液検査の結果、白血球数（18000～23000/μL）及び CRP（19.67～27.06 mg/dL）はいずれも高値であった。体温は 36 7～38 4°C であった。中間尿の細菌検査は「陰性」であり、静脈血培養検査も「陰性」であった。脳脊髄液検査で抗酸菌は「陰性」であった。糞便標本で Clostridium diffi（微量）、Echerichia coli（1+）、及び Entercoccus sp.（1+）が検出された。

同* 年 6 月 1 日、体温は 37 6°C であった。感染源が同定されなかったことから尿路感染症は否定され、事象名が高 CRP（医師報告事象名）に変更された。被験者の状態が悪化したため、治験を中止した。薬剤による発熱の可能性も考えられたことから、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

同* 年 6 月 2 日、経食道超音波検査結果、感染性心内膜炎や弁破壊は認められなかった。

同* 年 6 月 7 日、治験責任医師は消化器専門医の意見も踏まえ、肝炎の所見なしと判断した。ガリウムシンチグラフィーでも明らかな異常集積は認められなかった。

同* 年 6 月 13 日、静脈血培養検査及び中間尿の細菌検査で細菌は「陰性」であった。BUN 13 mg/dL、クレアチニン 0.62 mg/dL（低値）、及び eGFR 98 mL/min/1.73 であった。Enterococcus faecalis が検出された（ただし、外部からの混入の疑いがある）。血液検査の結果、白血球数 9400/μL（高値）及び CRP 12.60 mg/dL（高値）であった。

同* 年 6 月 14 日、血液検査で A 型肝炎、B 型肝炎、及び C 型肝炎はいずれも「陰性」であることが確認された。また、全体的な検査結果から、自己免疫疾患は示唆されなかった。有害事象名は、高 CRP、白血球数増加、及び発熱の兆候を伴う感染 NOS に変更となった。

同* 年 6 月 16 日、骨髄穿刺の結果、形質細胞及び単球のわずかな増加はみられたが、それ以外に注目すべき所見はなかった。一般的に炎症反応の指標となる中毒性顆粒は少数であった。

同* 年 6 月 19 日、点滴終了。細菌糞便検査で Clostridium diffi（微量）、Escherichia coli（1+）、Klebsiella pneumo（1+）、Enterococcus sp.（1+）、及び Candida albicans（微量）が検出された。同日、白血球数 9700/μL（高値）、BUN 12 mg/dL、クレアチニン 0.61 mg/dL（低値）、eGFR 100 mL/min/1.73、及び CRP 9.72 mg/dL（高値）であった。

同* 年 6 月 20 日、これまでの検査の結果から、感染、血液疾患、及び膠原病性脈管疾患が除外されることから、治験責任医師は「リウマチ性多発筋痛」を疑った。プレドニゾロン 20 mg/日が投与開始となった。

同* 年 6 月 23 日、血液検査の結果、白血球数 9100/μL（高値）、BUN 17 mg/dL、クレアチニン 0.64 mg/dL（低値）、eGFR 95 mL/min/1.73、及び CRP 3.73 mg/dL（高値）であった。

同* 年 6 月 25 日、プレドニゾロンの用量は 15 mg/日に変更された。

同* 年 6 月 29 日、血液検査の結果、白血球数 10900/μL（高値）、BUN 16 mg/dL、クレアチニン0.62 mg/dL（低値）、eGFR 98 mL/min/1.73、及び CRP 4.75 mg/dL（高値）であった。

同* 年 6 月 30 日、「発熱」、白血球数増加、及び CRP 上昇の改善が認められ、被験者は他院に転院となった。治験責任医師は「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をリウマチ性多発筋痛疑い（医師報告事象名）とした。

本事象の転帰は、最終的に軽快と判断された。

治験責任医師は、「リウマチ性多発筋痛」の重症度を「中等度」、「リウマチ性多発筋痛」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MP では「胃腸出血」、「注入部位腫脹」、「発熱」、「薬物性肝障害」、「上咽頭炎」、「脱水」、「低ナトリウム血症」、及び「尿失禁」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.14.2.3 OLEX 期

(1) 被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Paralysis due to left carpal tunnel syndrome（左の手根管症候群による麻痺）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 20.1 版）	Carpal tunnel syndrome（手根管症候群）
発現日	翌* 年 2 月 17 日
転帰日	-
転帰	軽快
重症度	中等度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による因果関係の評価	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 4[redacted] 歳の男性（体重：87.0 kg、身長：169.0 cm）で、[redacted] 年[redacted] 月に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から A 型ボツリヌス毒素製剤（240 U、筋肉内）で治療され、治験開始前の最後の投与は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

MP では[redacted] 年 8 月 26 日に NT 201 250 U が筋肉内投与された。OLEX 期では 同*年 11 月 18 日、翌* 年 1 月 27 日、及び 翌* 年 4 月 11 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、「被殻出血」([redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。関連する合併症は、「高脂血症」、「高血圧」、「肝機能異常」、「片麻痺」、「反射亢進」、「協調運動異常」、「感覚鈍麻」、「筋骨格硬直」、及び「失語症」であった。

併用薬（重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤）は、アテノロール、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物、フェノフィブラート、インダパミド、ウルソデオキシコール酸、バルサルタン、及びチザニジン塩酸塩であった。

同* 年 11 月 20 日、「腱鞘炎」が発現した。

同* 年 12 月 16 日、左の「腱鞘炎」の治療にメピバカイン（10 mg、局所）及びトリアムシノロンアセトニド（4 mg、局所）が投与された。

翌* 年 2 月 17 日（NT 201 初回投与 175 日後）、「腱鞘炎」は悪化し、左の正中神経麻痺が生じた。左の「手根管症候群」[左の手根管症候群による麻痺（医師報告事象名）] と診断された。治験薬は右腕に注射されていたが、「腱鞘炎」は身体の左側に認められた。

翌* 年 3 月 6 日、被験者は入院し、翌* 年 3 月 7 日に手根管開放術[注 3)] を受けた。翌*年 3 月7 日、局所麻酔としてメピバカイン（20 mg、局所）及びリドカイン（5 mg、局所）、並びに感染予防目的でセファゾリン（1 g、静脈内）が投与された。翌* 年 3 月 7 日～翌* 年 3 月 11 日、胃粘膜保護目的でレバミピド(100 mg、頓用、経口）及び術後疼痛管理目的でロキソプロフェン（60 mg、頓用、経口）が投与された。

翌* 年 3 月 16 日、症状の緩和が認められ、被験者は退院した。

注 3) 治験総括報告書では capital tunnel opening procedure と記載されていたが、誤記と判断し、carpal tunnel release procedure（手根管開放術）と修正した。

翌* 年 3 月 22 日、抜糸となった。

翌* 年 4 月 7 日、左の手根管症候群による麻痺（医師報告事象名）の治療目的でメコバラミン（1500 μg/日、経口）及びヒルドイド（適量、局所）の投与が開始された。

翌* 年 4 月 11 日、NT 201 の 4 回目の投与が行われた。

翌* 年 7 月 4 日、被験者は治験の最終来院時の検査を完了した。指の痛みは消失したが、麻痺が残っていたため、引き続き経過観察することとなった。麻痺は消失するまでに時間を要すると考えられた。左の「手根管症候群」は、緩和したため経過観察を終了した。

被験者は治験実施計画書に従い、本治験を完了した。

治験責任医師は、「手根管症候群」の重症度を「中等度」と判断し、左の「腱鞘炎」の悪化に伴い左半身に発現した事象であり、治験薬投与は右腕であることから、「手根管症候群」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MP では認められず、OLEX 期では「創傷」、「腱鞘炎」、及び「処置による疼痛」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（2）被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Sigmoid volvulus（S 状結腸軸捻転）
MedDRA 事象名・基本語 （MedDRA 第 20.1 版）	Volvulus（腸の軸捻転）
発現日	翌* 年 4 月 15 日
転帰日	翌* 年 5 月 11 日
転帰	回復
重症度	高度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による 因果関係の評価	たぶん関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の男性（体重：54.6 kg、身長：172.0 cm）で、[redacted] 年[redacted] 月に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から A 型ボツリヌス毒素製剤（150 U、筋肉内）で治療され、治験開始前の最後の投与は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

MP では[redacted] 年 9 月 5 日に NT 201 400 U が筋肉内投与され、OLEX 期では 同* 年 11 月 28 日及び 翌* 年 2 月 8 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、「脳梗塞」（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）であった。関連する合併症は、「季節性アレルギー」、「緊張性膀胱」、「片麻痺」、及び「便秘」であった。

併用薬（重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤）は、ロラタジン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、コハク酸ソリフェナシン、ラメルテオン、タムスロシン塩酸塩、ジフェンヒドラミン、ワルファリンカリウム、ヘパリン類似物質、及びフェキソフェナジン塩酸塩であった。

[redacted] 年、被験者には重度の便秘があった。被験者は、治験開始前から時々便秘に悩まされていた。

翌* 年 4 月 15 日（NT 201 初回投与 222 日後）、13 時から被験者は腹痛を感じた。被験者は夜になって腹部の膨張を感じ、動くことが困難となった。家族により治験実施医療機関に救急搬送され、同日入院となった。X 線撮影と CT 検査の結果、結腸に膨張がみられ、大量の便の貯留が認められた。救急科の医師に S 状結腸軸捻転と診断された。腸管壊死及び穿孔はなかった。外科医により内視鏡的結腸捻転整復術が行われた。治療後、少しの排便があり、楽になった。全身外観、頭頚部（甲状腺含む）、目、耳、鼻、喉、心臓血管、肺、腹部、末梢血管、筋骨格、及び皮膚の身体検査が行われた。

翌* 年 4 月 25 日、固形物を食べられるようになった。

翌* 年 4 月 27 日、退院した。

翌* 年 5 月 11 日、S 状結腸軸捻転の転帰は「回復」と報告された。治療期間中、ビーフリード注射剤（投与量不明、静脈内）及びセフメタゾール（3 g、静脈内）も併用していた。

S 状結腸軸捻転は入院を要したため、2017 年 4 月 15 日に重篤と判断された。

翌* 年 5 月 15 日、被験者は医師の判断により治験を中止した（400 U 投与の指示はなし）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験責任医師は、「腸の軸捻転」の重症度を「重度」、「腸の軸捻転」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。本事象に対する他の要因として、併用薬のワルファリン、ラメルテオン、フェキソフェナジン、ヘパリン類似物質、及びジフェンヒドラミン、並びに合併症の慢性便秘が考えられた。

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MP では「嘔吐」、「上咽頭炎」、「不眠症」、「頻尿」、及び「そう痒症」、OLEX 期では「上咽頭炎」及び「凍瘡」であった。

（3）被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Cholecystolithiasis（胆嚢結石）	Cholecystolithiasis（胆嚢結石）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 20.1 版）	Cholelithiasis（胆石症）	Cholelithiasis（胆石症）
発現日	翌*年 1 月 27 日	翌* 年 2 月 6 日
転帰日	翌* 年 2 月 6 日	翌* 年 2 月 27 日
転帰	回復	回復
重症度	中等度	高度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による因果関係の評価	たぶん関連なし	たぶん関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 3[redacted] 歳の女性（体重：54.7 kg、身長：155.5 cm）で、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から A 型ボツリヌス毒素製剤（350 U、筋肉内）で治療され、治験開始前の最後の投与は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

MP では[redacted] 年 9 月 16 日にプラセボ 400 U が筋肉内投与された。OLEX 期では 同* 年 12 月 7 日、翌* 年 2 月 27 日、及び 翌* 年 5 月 22 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、「脳出血」（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、「血腫除去」（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、「帝王切開」（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及び「上腕骨骨折」（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月）であった。関連する合併症は、「短時間睡眠」、「てんかん」、「胃食道逆流性疾患」、「季節性アレルギー」、「身体疾患による人格変化」、「失語症」、「筋骨格硬直」、「便秘」、「筋肉痛」、「皮膚乾燥」、「慢性扁桃炎」、及び「頭痛」であった。被験者は高コレステロール血症ではなかった。

併用薬［重篤な有害事象発現（翌* 年 1 月 27 日）までに使用されていた薬剤］は、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レベチラセタム、ゾルピデム酒石酸塩、センノシド A・B カルシウム塩、ブロチゾラム、エソメプラゾールマグネシウム水和物、エペリゾン塩酸塩、ヘパリン類似物質、及びセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物であった。

翌* 年 1 月 27 日（NT 201 初回投与 51 日後）、「胆石症」（重篤な有害事象）が発現した。

翌* 年 2 月 6 日（NT 201 初回投与 61 日後）、被験者は入院した。被験者は胆道仙痛の発作に対し、絶食し静脈内輸液が投与された。胆石症に対して、以下の薬物療法が行われた。翌* 年 1 月 28 日～翌* 年 2 月 19 日、アセトアミノフェン（500 mg/日、頓用、静脈内）、翌* 年 1 月 28 日～翌* 年 2 月 6 日、スコポラミン（20 mg/日、頓用、静脈内）、翌* 年 1 月 28 日～翌* 年 2 月 7 日、フロプロピオン（240 ng/日、経口）、翌* 年 1 月 30 日～翌* 年 2 月 1 日、レボフロキサシン（500 mg/日、経口）、翌* 年 1 月 30 日～翌* 年 2 月 20 日、スコポラミン（10 mg/日、頓用、経口）、翌* 年 2 月 1 日～翌* 年 2 月 5 日、ジクロフェナク（25 mg/日、頓用、直腸内）、及び 翌* 年 2 月 7 日～翌* 年 2 月 9 日、スルバクタム（1 g/日、静脈内）。

翌* 年 2 月 17 日、被験者は胆嚢摘出術を受けた。胆嚢摘出術の際に以下の薬剤が投与された。ロクロニウム臭化物（70 mg/日、静脈内）、エフェドリン（5 mg/日、静脈内）、デスフルラン（47.67 mL/日、吸入）、セファゾリン（1 g/日、静脈内）、フェニレフリン（0.05 mg/日、静脈内）、ビカーボン

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（500 mL、静脈内）、フィジオ 140 注（500 mL、静脈内）、スガマデクス（120 mg/日、静脈内）、プロポフォール（130 mg/日、静脈内）、フェンタニル（6 mL/日、静脈内）、及びレミフェンタニル（2.6 mL/日、静脈内）。

翌* 年 2 月 20 日前の 1 週間で、被験者の体重は 52.5 kg から 50.5 kg に減少した。

翌* 年 2 月 20 日、被験者は退院した。鎮痛剤は継続使用することとした。

翌* 年 2 月 27 日、術後のフォローアップで被験者は来院した。被験者に疼痛はなく、治験責任医師は「胆石症」の転帰は「回復」と判断した。同日、被験者には脳卒中後の上肢痙縮に対して NT 201 400 U が筋肉内投与された。

被験者は治験実施計画書に従い、治験を完了した。

1 件目の「胆石症」は転帰日が 翌* 年 2 月 6 日であり、転帰が「回復」と報告されているが、翌* 年 2 月 6 日時点では被験者は本事象から回復しておらず、翌* 年 2 月 27 日の退院時が 1 件目の事象の転帰報告日である。また、1 件目の「胆石症」の発現期間中に被験者は入院していないが、2 件目の事象で「入院」が必要であると判断された点を考慮して、1 件目の「胆石症」についても重篤と判断された理由は「入院」とされた。

胆嚢結石は合併症として報告されなかったが、胆嚢結石症が判明した後、治験責任医師は、被験者のカルテより本治験開始前の X 線写真に胆嚢結石と思われる影を確認した。したがって、「胆石症」は治験開始前から発現していたと推測されることから、治験責任医師は「胆石症」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MP では「カンジダ感染」、「シュードモナス感染」、「子宮頚部痛」、及び「発疹」、OLEX 期では「カンジダ感染」、「ムンプス」、「裂傷」、「創合併症」、「湿疹」、「腹痛」、「腸炎」、「口内炎」、「上咽頭炎」、「口腔ヘルペス」、及び「味覚異常」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6　個々の試験のまとめ

（4）被験者識別番号：[redacted]

医師報告事象名	Hospitalization for further diagnosis（精査目的の入院）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 20.1 版）	Investigation（検査）
発現日	翌* 年 5 月 8 日
転帰日	翌* 年 5 月 10 日
転帰	回復
重症度	軽度
治験責任医師による因果関係の評価	関連なし
治験依頼者（Merz 社）による因果関係の評価	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は6[redacted]歳の男性（体重：61.7 kg、身長：165.0 cm）で、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に脳卒中後の上肢痙縮と診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から A 型ボツリヌス毒素製剤（325～350 U/日、筋肉内）で治療され、治験開始前の最後の投与（350 U/日、筋肉内）は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。痙縮に対する薬物療法として、セレコキシブ（200 mg/日、経口）、ガバペンチン（200 mg/日、経口）、及びバクロフェン（30 mg/日、経口、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～治験終了時）が投与された。

MP では[redacted]年 10 月 24 日にプラセボ 250 U が筋肉内投与された。OLEX 期では 翌* 年 1 月 16 日、翌* 年 3 月 30 日、及び 翌* 年 6 月 5 日に NT 201 400 U が筋肉内投与された。

関連する既往歴は、「虚血性脳梗塞」([redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。関連する合併症は、「狭心症」、「糖尿病」、「糖尿病網膜症」、「高脂血症」、「失語症」、「麻痺」、「高血圧」、「心筋虚血」、「記憶障害」、及び「書字障害」であった。

併用薬（重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤）は、セレコキシブ、ビルダグリプチン、ガバペンチン、アムロジピンベシル酸塩、バクロフェン、クロピドグレル硫酸塩・アスピリン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム、ブロムフェナクナトリウム水和物、ボグリボース、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩、及びカルベジロールであった。

翌* 年 5 月 8 日（NT 201 初回投与 112 日後）、被験者はスクリーニング時以前から予定していた検査（定期の心臓カテーテル検査）のため入院した。

翌* 年 5 月 10 日、被験者は退院した。本事象の転帰は「回復」であった。

検査の結果、「狭心症」は冠動脈性心疾患によるものであることが確認された。

被験者は治験実施計画書に従って治験を完了した。

治験責任医師は、「検査」と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断し、本事象に対する他の要因として、合併症（基礎疾患）の「狭心症」を報告した。

被験者に発現した非重篤な有害事象は、MPでは「鼻炎」、OLEX期では認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.15　付録

表 2.7.6.15-1 すべての有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	22	(50.0)	54	8	(36.4)	18	10	(43.5)	16	4	(36.4)	7	32	(47.8)	70	12	(36.4)	25
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	12	(27.3)	18	4	(18 2)	5	3	(13.0)	4	1	(9.1)	1	15	(22.4)	22	5	(15.2)	6
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9	(20.5)	10	2	(9.1)	2	3	(13.0)	3	0	(0.0)	0	12	(17.9)	13	2	(6.1)	2
Pharyngitis	咽頭炎	2	(4.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	3	0	(0.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	(4.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	3	0	(0.0)	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Tinea pedis	足部白癬	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Candida infection	カンジダ感染	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Rhinitis	鼻炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	7	(15.9)	8	2	(9.1)	2	1	(4.3)	2	1	(9.1)	1	8	(11.9)	10	3	(9.1)	3
Contusion	挫傷	3	(6.8)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(4.5)	3	0	(0.0)	0
Fall	転倒	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	1	(9.1)	1	2	(3.0)	2	2	(6.1)	2
Femur fracture	大腿骨骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Patella fracture	膝蓋骨骨折	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Procedural pain	処置による疼痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Thermal burn	熱傷	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Wound	創傷	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	7	(15.9)	9	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	8	(11.9)	10	0	(0.0)	0
Arthralgia	関節痛	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	3	(4.5)	3	0	(0.0)	0
Back pain	背部痛	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Muscular weakness	筋力低下	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Myalgia	筋肉痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0

表 2.7.6.15-1 すべての有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	3	(6.8)	3	1	(4.5)	1	3	(13.0)	4	1	(9.1)	1	6	(9.0)	7	2	(6.1)	2
Vomiting	嘔吐	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Constipation	便秘	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Diarrhoea	下痢	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Dysphagia	嚥下障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Stomatitis	口内炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Cheilitis	口唇炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	4	(9.1)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	4	(6.0)	4	1	(3.0)	1
Dysarthria	構語障害	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Headache	頭痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Loss of consciousness	意識消失	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	2	(4.5)	2	4	(18 2)	4	2	(8.7)	3	0	(0.0)	0	4	(6.0)	5	4	(12.1)	4
Pruritus	そう痒症	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Erythema	紅斑	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Alopecia	脱毛症	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Eczema	湿疹	0	(0.0)	0	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(6.1)	2
Rash	発疹	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	2	(4.5)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	0	(0.0)	0
Ear pain	耳痛	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Vertigo	回転性めまい	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	2	(4.5)	2	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(3.0)	2	1	(3.0)	1
Pollakiuria	頻尿	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Urinary incontinence	尿失禁	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0

表 2.7.6.15-1 すべての有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
EYE DISORDERS	眼障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	2	0	(0.0)	0	1	(1.5)	2	0	(0.0)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	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	(2.3)	2	1	(4.5)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	2	1	(3.0)	3
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Pyrexia	発熱	1	(2.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	1	(3.0)	1
Fatigue	疲労	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Malaise	倦怠感	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1	(2.3)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	2	0	(0.0)	0
Dehydration	脱水	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
Insomnia	不眠症	1	(2.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.5)	1	0	(0.0)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Uterine cervical pain	子宮頚部痛	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1

表 2.7.6.15-1 すべての有害事象（国内 3099 試験 MP）（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total					
		NT 201 (N=44)			Placebo (N=22)			NT 201 (N=23)			Placebo (N=11)			NT 201 (N=67)			Placebo (N=33)		
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
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	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Cholelithotomy	胆石摘出	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1
Internal haemorrhage	内出血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.0)	1

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 14.3.1.14］

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）

OLEX 期全体（Injection cycle, total）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	34	(70.8)	67	8	(42.1)	25	17	(77.3)	37	6	(54.5)	10	65	(65.0)	139
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	15	(31.3)	23	2	(10.5)	5	7	(31.8)	9	1	(9.1)	1	25	(25.0)	38
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10	(20.8)	13	1	(5.3)	1	3	(13.6)	5	0	(0.0)	0	14	(14.0)	19
Bronchitis	気管支炎	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Influenza	インフルエンザ	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Biliary tract infection	胆道感染	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Candida infection	カンジダ感染	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Conjunctivitis	結膜炎	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Gingivitis	歯肉炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Mumps	ムンプス	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1	(2.1)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	3
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Paronychia	爪囲炎	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Periodontitis	歯周炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	8	(16.7)	13	2	(10.5)	3	4	(18.2)	8	0	(0.0)	0	14	(14.0)	24
Fall	転倒	5	(10.4)	5	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	6	(6.0)	6
Contusion	挫傷	4	(8.3)	4	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	5	(5.0)	5
Wound	創傷	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	2	0	(0.0)	0	2	(2.0)	3
Chillblains	凍瘡	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Compression fracture	圧迫骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Epicondylitis	上顆炎	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Excoriation	擦過傷	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Humerus fracture	上腕骨骨折	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Laceration	裂傷	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Ligament sprain	靱帯捻挫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Procedural pain	処置による疼痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Rib fracture	肋骨骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Wound complication	創合併症	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX 期全体（Injection cycle, total）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	3	(6.3)	3	2	(10.5)	3	6	(27.3)	7	2	(18.2)	2	13	(13.0)	15
Back pain	背部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Muscular weakness	筋力低下	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Pain in extremity	四肢痛	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Muscle spasms	筋痙縮	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Myalgia	筋肉痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Neck pain	頚部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Osteoarthritis	変形性関節症	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Trigger finger	弾発指	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	4	(8.3)	4	1	(5.3)	1	5	(22.7)	6	2	(18.2)	2	12	(12.0)	13
Eczema	湿疹	1	(2.1)	1	1	(5.3)	1	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	4	(4.0)	4
Miliaria	汗疹	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Hyperkeratosis	過角化	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Rash	発疹	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	2	0	(0.0)	0	1	(1.0)	2
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX 期全体（Injection cycle, total）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	7	(14.6)	9	1	(5.3)	3	1	(4.5)	1	1	(9.1)	1	10	(10.0)	14
Abdominal pain	腹痛	1	(2.1)	2	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	3
Dental caries	齲歯	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Diarrhoea	下痢	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dyspepsia	消化不良	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Enterocolitis	腸炎	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Food poisoning	食中毒	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Nausea	悪心	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Stomatitis	口内炎	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Volvulus	腸の軸捻転	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	3	(6.3)	3	3	(15.8)	4	1	(4.5)	1	2	(18.2)	2	9	(9.0)	10
Muscle spasticity	筋痙直	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dizziness	浮動性めまい	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dysgeusia	味覚異常	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Epilepsy	てんかん	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Hemianopia homonymous	同名性半盲	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Hypotonia	筋緊張低下	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Meralgia paraesthetica	感覚異常性大腿神経痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Somnolence	傾眠	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(6.3)	3	2	(10.5)	2	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	6	(6.0)	6
Dyspnoea	呼吸困難	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Nasal obstruction	鼻閉塞	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Productive cough	湿性咳嗽	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Rhinorrhoea	鼻漏	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX 期全体（Injection cycle, total）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	4	(4.0)	4
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Pain	疼痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Pyrexia	発熱	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
INVESTIGATIONS	臨床検査	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	1	(9.1)	1	4	(4.0)	4
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Investigation	検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Urine output decreased	尿量減少	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	1	(2.1)	1	1	(5.3)	2	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	3	(3.0)	4
Cholelithiasis	胆石症	0	(0.0)	0	1	(5.3)	2	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	3
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Decreased appetite	食欲減退	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
EYE DISORDERS	眼障害	1	(2.1)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	2
Accommodation disorder	調節障害	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dry eye	眼乾燥	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
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	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX 期全体（Injection cycle, total）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Tooth extraction	抜歯	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	18	(37.5)	25	5	(26.3)	12	9	(40.9)	14	4	(36.4)	5	36	(36.0)	56
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	5	(10.4)	7	2	(10.5)	3	5	(22.7)	5	0	(0.0)	0	12	(12.0)	15
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2	(4.2)	3	0	(0.0)	0	3	(13.6)	3	0	(0.0)	0	5	(5.0)	6
Influenza	インフルエンザ	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Bronchitis	気管支炎	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Candida infection	カンジダ感染	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Mumps	ムンプス	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Paronychia	爪囲炎	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Periodontitis	歯周炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(2.1)	1	1	(5.3)	1	3	(13.6)	4	1	(9.1)	1	6	(6.0)	7
Muscular weakness	筋力低下	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Back pain	背部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Muscle spasms	筋痙縮	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Pain in extremity	四肢痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	3	(6.3)	5	1	(5.3)	2	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	5	(5.0)	8
Contusion	挫傷	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Fall	転倒	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Chillblains	凍瘡	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Laceration	裂傷	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Wound	創傷	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Wound complication	創合併症	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	2	(4.2)	2	1	(5.3)	1	1	(4.5)	1	1	(9.1)	1	5	(5.0)	5
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Eczema	湿疹	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Hyperkeratosis	過角化	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Miliaria	汗疹	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2	(4.2)	2	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	4	(4.0)	4
Muscle spasticity	筋痙直	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Hemianopia homonymous	同名性半盲	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
Hypotonia	筋緊張低下	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(4.2)	2	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	4	(4.0)	4
Nasal obstruction	鼻閉塞	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Rhinorrhoea	鼻漏	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	3	(3.0)	3
Diarrhoea	下痢	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Dyspepsia	消化不良	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(9.1)	1	1	(1.0)	1
INVESTIGATIONS	臨床検査	2	(4.2)	2	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	3	(3.0)	3
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Urine output decreased	尿量減少	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Pain	疼痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 1（2nd injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=100)		
		NT 201 (N=48)			Placebo (N=19)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=11)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
Decreased appetite	食欲減退	1	(2.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	0	(0.0)	0	1	(5.3)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	2
Cholelithiasis	胆石症	0	(0.0)	0	1	(5.3)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	2
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
Tooth extraction	抜歯	0	(0.0)	0	1	(5.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=91)		
		NT 201 (N=42)			Placebo (N=18)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=9)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	15	(35.7)	26	3	(16.7)	11	9	(40.9)	14	3	(33.3)	3	30	(33.0)	54
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	7	(16.7)	10	1	(5.6)	2	2	(9.1)	2	1	(11 1)	1	11	(12.1)	15
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5	(11.9)	6	1	(5.6)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	7	(7.7)	8
Bronchitis	気管支炎	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Gingivitis	歯肉炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.1)	1
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1	(2.4)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	2
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	4	(9.5)	7	0	(0.0)	0	4	(18.2)	6	0	(0.0)	0	8	(8.8)	13
Contusion	挫傷	2	(4.8)	2	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	3	(3.3)	3
Fall	転倒	2	(4.8)	2	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	3	(3.3)	3
Wound	創傷	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.2)	2
Epicondylitis	上顆炎	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Humerus fracture	上腕骨骨折	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Procedural pain	処置による疼痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Rib fracture	肋骨骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	3	(7.1)	4	1	(5.6)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(4.4)	7
Abdominal pain	腹痛	1	(2.4)	2	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.2)	3
Dental caries	齲歯	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Enterocolitis	腸炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Stomatitis	口内炎	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Volvulus	腸の軸捻転	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	2	(9.1)	2	1	(11 1)	1	4	(4.4)	4
Back pain	背部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Myalgia	筋肉痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.1)	1
Pain in extremity	四肢痛	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Trigger finger	弾発指	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 2（3rd injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=91)		
		NT 201 (N=42)			Placebo (N=18)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=9)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	(2.4)	1	2	(11.1)	3	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	4	(4.4)	5
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Dizziness	浮動性めまい	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Dysgeusia	味覚異常	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Epilepsy	てんかん	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Somnolence	傾眠	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	3	(3.3)	3
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Eczema	湿疹	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Miliaria	汗疹	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.4)	1	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.2)	2
Dyspnoea	呼吸困難	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Productive cough	湿性咳嗽	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
EYE DISORDERS	眼障害	1	(2.4)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	2
Accommodation disorder	調節障害	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Dry eye	眼乾燥	1	(2.4)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
INVESTIGATIONS	臨床検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.1)	1
Investigation	検査	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.1)	1
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	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	0	(0.0)	0	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.1)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 3（4th injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=82)		
		NT 201 (N=36)			Placebo (N=15)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=9)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Subjects with at least one AE, number of AEs	全体	12	(33.3)	16	2	(13.3)	2	6	(27.3)	9	1	(11 1)	2	21	(25.6)	29
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	6	(16.7)	6	0	(0.0)	0	2	(9.1)	2	0	(0.0)	0	8	(9.8)	8
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4	(11.1)	4	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	5	(6.1)	5
Biliary tract infection	胆道感染	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Conjunctivitis	結膜炎	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Nasal herpes	鼻ヘルペス	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(5.6)	2	1	(6.7)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	4	(4.9)	4
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Neck pain	頚部痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Osteoarthritis	変形性関節症	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	2	(9.1)	3	1	(11 1)	1	4	(4.9)	5
Eczema	湿疹	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.4)	2
Rash	発疹	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	2	0	(0.0)	0	1	(1.2)	2
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.2)	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	2	(5.6)	3	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	3	(3.7)	4
Dental caries	齲歯	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Food poisoning	食中毒	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Nausea	悪心	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	1	(2.8)	1	1	(6.7)	1	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	3	(3.7)	3
Compression fracture	圧迫骨折	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Excoriation	擦過傷	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Fall	転倒	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	2	(2.4)	2
Cholelithiasis	胆石症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(4.5)	1	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1

表 2.7.6.15-2 すべての有害事象（国内 3099 試験 OLEX 期）（安全性解析対象集団）（続き）

OLEX サイクル 3（4th injection cycle）

MedDRA SOC Preferred Term	器官別大分類 基本語	400 U						250 U						Total (N=82)		
		NT 201 (N=36)			Placebo (N=15)			NT 201 (N=22)			Placebo (N=9)					
		n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
Pyrexia	発熱	1	(2.8)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.2)	1
Meralgia paraesthetica	感覚異常性大腿神経痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11 1)	1	1	(1.2)	1

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, m: number of AEs, N: total number of subjects exposed, n: number of subjects with a AE, SOC: system organ class
A subject with more than one AE within a SOC/Preferred Term was counted once in the SOC/Preferred Term.
MedDRA version 20.1
出典：［5.3.5.1-1 国内 3099 試験 Table 14.3.1.23］