

NT 201 治験実施計画書

眼瞼痙攣患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照、単群試験

帝人ファーマ株式会社

治験実施計画書番号 : NT 201B-301

作成版番号 : 第 01 版

第 01 版作成日 : 2023 年 12 月 25 日

治験依頼者

帝人ファーマ株式会社

住所：〒100-8585 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

<秘密保持のお願い>

本文書中の情報は帝人ファーマ株式会社が所有しています。本文書中の情報は本治験の直接関係者〔実施医療機関の長、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者、治験事務局及び治験審査委員会〕に限定して提供しています。このため、帝人ファーマ株式会社の許可を得ることなく、本治験と関係のない第三者に本情報を開示することを禁じます。

治験実施計画書の要約

項目	内容
治験の標題	眼瞼痙攣患者を対象とした NT 201 の非盲検、非対照、単群試験
目的	本邦の眼瞼痙攣患者を対象に、NT 201 を緊張筋に筋肉内投与したときの有効性及び安全性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非対照、単群、多施設共同
目標症例数	25 名
対象	眼瞼痙攣患者
選択基準	治験担当医師は、以下の基準をすべて満たす者を被験者として選択する。 <ol style="list-style-type: none">(1) 本治験参加前に、本人から文書による同意が得られている患者(2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 80 歳以下の患者(3) 眼瞼痙攣と臨床診断した患者(4) 登録前検査で Jankovic Rating Scale (JRS) 重症度スコアが 2 以上の患者(5) 眼瞼痙攣に対するボツリヌス治療歴がある場合、眼瞼痙攣に対する最後のボツリヌス治療日から登録前検査日までに少なくとも 10 週間経過している患者（最後の治療日から 10 週後の同一曜日以降に、登録前検査を実施可能）(6) 眼瞼痙攣に対するボツリヌス治療歴がある場合、眼瞼痙攣の症状が再発しており、ボツリヌス治療を必要と判断した患者

除外基準	<p>治験担当医師は、以下の基準のいずれかに抵触する者は被験者から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 向精神薬による薬剤性眼瞼痙攣の患者 (2) 開瞼失行を主症状とする患者 (3) 過去の眼瞼痙攣に対するボツリヌス治療で、治療効果を認めなかった患者 (4) 眼瞼痙攣以外の目的（片側顔面痙攣、痙性斜頸、美容等）で最後にボツリヌス治療を受けた日から登録前検査日までに 16 週間経過していない患者（最後の治療日から 16 週後の同一曜日以降に、登録前検査を実施可能） (5) 眼瞼痙攣を含むジストニアの治療を目的とした手術及び瞼裂周囲の緊張筋に対する筋切除術を受けた患者 (6) 眼瞼痙攣を含むジストニアの治療を目的とした薬剤の開始、中止、又は用法・用量を変更した日から登録前検査日までに 12 週間経過していない患者（開始、中止、又は用法・用量変更日から 12 週後の同一曜日以降に、登録前検査を実施可能） (7) 他の治験薬／治験機器／治験製品を最後に使用した日から登録前検査日までに 12 週間経過していない患者（最後の使用日から 12 週後の同一曜日以降に、登録前検査を実施可能） (8) 登録前検査日以降、治験期間中に併用禁止治療を実施する必要がある患者 (9) 登録前検査日以降、初回投与 6 週後検査完了までに併用制限治療の開始、中止、用法・用量や種類を変更する必要がある患者 (10) 全身性の神経筋接合部障害（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群等）の患者、又は筋萎縮性側索硬化症の患者 (11) 予定する注射部位に感染を有する患者、又は緊張筋への局所注射により全身性感染症が悪化するおそれのある患者 (12) ボツリヌス毒素（毒素型を問わない）又は本剤の添加剤（ヒト血清アルブミン、精製白糖）に対する過敏症を有する患者 (13) 妊婦、妊娠している可能性のある女性、治験期間中に妊娠を希望する患者、又は授乳中の女性 (14) 妊娠可能な女性のうち、同意取得日から治験最終投与の 16 週間までの間、治験担当医師の指導の下、効果の極めて高い避妊 [例えば、子宮内避妊用具 (IUD)、子宮内避妊システム (IUS)、経口避妊薬 (低用量ピル)、避妊手術、ダブルバリア法 (殺精子剤付きコンドーム、又はコンドームとペッサリーの併用など)] ができない患者 (15) 重度又はコントロール不良の全身性疾患（心臓、腎臓、呼吸器、肝臓、胃腸等）を合併している患者、悪性腫瘍を合併している患者、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染が判明している患者
------	---

項目	内容
	<p>(16) アルコール依存症若しくは薬物乱用が認められる、又はその既往を有する患者</p> <p>(17) その他、治験担当医師が本治験の対象として不相当と判断した患者</p>
中止基準	<p>治験担当医師は、治験期間中に以下の事項に該当する被験者が発生した場合は当該被験者に対する治験を中止する。</p> <p>(1) 被験者から治験中止の申し出があった場合</p> <p>(2) 何らかの理由で被験者と連絡が取れなくなり、追跡不能となった場合</p> <p>(3) 有害事象の発現、眼瞼痙攣や合併症の悪化など、安全性上の問題が発生し、治験担当医師が治験の継続が好ましくないと判断した場合</p> <p>(4) 治験薬の効果が不十分であるなど、有効性上の問題が発生し、治験担当医師が治験の継続が好ましくないと判断した場合</p> <p>(5) 被験者が妊娠した場合</p> <p>(6) 上記以外の理由で、治験担当医師が治験の継続が好ましくないと判断した場合</p>
治験薬（被験薬）	<p>治験成分記号：NT 201</p> <p>一般名：インコボツリヌストキシン A</p> <p>性状・剤形：白色の凍結乾燥注射剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色澄明の液となる</p> <p>含量：1 バイアル当たり 100 U のインコボツリヌストキシン A を含有する</p> <p>貯法：25℃以下</p>

項目	内容																																										
投与量及び投与方法	<p>初回投与：</p> <p>治験担当医師は被験者が「9.2 治験薬の投与基準」を満たすことを確認する。治験担当医師は、ボツリヌス治療歴のない患者には、合計投与量 50 U (片側当たり 25 U) を緊張筋※に注射する。ボツリヌス治療歴のある患者には、50 U (片側当たり 25 U)、75 U (片側当たり 37.5 U)、又は 100 U (片側当たり 50 U) のいずれかを、被験者の症状や過去の用法・用量を参考に選択し、緊張筋※に注射する。</p> <p>※緊張筋：眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋、鼻筋、上唇鼻翼挙筋、上唇挙筋、前頭筋等</p> <p>再投与（継続投与）：</p> <p>治験担当医師は被験者が「9.2 治験薬の投与基準」を満たすことを確認する。治験担当医師は、一回当たりの合計投与量 100 U (片側当たり 50 U) を上限に用量を判断し、緊張筋に注射する。前回の治験薬投与から少なくとも 6 週間以上空けて投与する。治験薬の最終投与は初回投与から 42 週後までとする。</p> <p>投与部位及び部位当たりの用量：</p> <p>治験担当医師は、被験者の症状に応じて、投与部位及び投与部位 1 ヶ所当たりの用量を判断する。</p> <table border="1" data-bbox="411 824 1394 1256"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与部位の目安</th> <th rowspan="2">投与部位数の目安 (両側)</th> <th colspan="2">初回投与における投与部位 1 ヶ所当たりの用量の目安 (U/部位)</th> </tr> <tr> <th>ボツリヌス治療歴のない被験者</th> <th>ボツリヌス治療歴のある被験者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼板前部眼輪筋</td> <td>8 ヶ所</td> <td>1.25～2.5 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> <tr> <td>眼窩部眼輪筋</td> <td>2 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> <tr> <td>眼輪筋外側</td> <td>2～4 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～10.0 U</td> </tr> <tr> <td>皺眉筋</td> <td>2 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～10.0 U</td> </tr> <tr> <td>鼻根筋</td> <td>1 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> <tr> <td>鼻筋</td> <td>2 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> <tr> <td>上唇鼻翼挙筋</td> <td>2 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> <tr> <td>上唇挙筋</td> <td>2 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> <tr> <td>前頭筋</td> <td>2 ヶ所</td> <td>1.25～5.0 U</td> <td>1.25～5.0 U</td> </tr> </tbody> </table>	投与部位の目安	投与部位数の目安 (両側)	初回投与における投与部位 1 ヶ所当たりの用量の目安 (U/部位)		ボツリヌス治療歴のない被験者	ボツリヌス治療歴のある被験者	眼板前部眼輪筋	8 ヶ所	1.25～2.5 U	1.25～5.0 U	眼窩部眼輪筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U	眼輪筋外側	2～4 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～10.0 U	皺眉筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～10.0 U	鼻根筋	1 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U	鼻筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U	上唇鼻翼挙筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U	上唇挙筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U	前頭筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U
投与部位の目安	投与部位数の目安 (両側)			初回投与における投与部位 1 ヶ所当たりの用量の目安 (U/部位)																																							
		ボツリヌス治療歴のない被験者	ボツリヌス治療歴のある被験者																																								
眼板前部眼輪筋	8 ヶ所	1.25～2.5 U	1.25～5.0 U																																								
眼窩部眼輪筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U																																								
眼輪筋外側	2～4 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～10.0 U																																								
皺眉筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～10.0 U																																								
鼻根筋	1 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U																																								
鼻筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U																																								
上唇鼻翼挙筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U																																								
上唇挙筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U																																								
前頭筋	2 ヶ所	1.25～5.0 U	1.25～5.0 U																																								
治験期間	48 週間（初回投与から最終観察完了まで）																																										
評価項目 有効性	<p>< 主要評価項目 ></p> <p>JRS 重症度スコアの投与前検査から初回投与 6 週間後検査までの変化量</p> <p>< 副次評価項目 ></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) JRS (重症度スコア、頻度スコア、合計スコア) (2) Blepharospasm Disability Index (BSDI) (3) Patient Evaluation of Global Response (PEGR) (4) EQ-5D-5L (5) 速瞬テスト (6) 治療効果発現までの期間 (7) 治療効果減弱までの期間 (8) 投与間隔 (治験薬の前回投与日から今回投与日までの期間) (9) Investigator's Global Assessment of Efficacy 																																										

項目	内容
評価項目 安全性	(1) 有害事象 (2) 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査） (3) バイタルサイン [血圧（拡張期・収縮期）、脈拍数] (4) Investigator's Global Assessment of Tolerability
観察・検査	「観察・検査項目及び実施時期」参照
禁止される治療、許容される治療	<併用禁止治療> 登録前検査日から最終観察完了まで、以下の治療の使用及び療法の実施を禁止する。 (1) 本治験薬以外のボツリヌス毒素製剤 (2) 眼瞼痙攣を含むジストニアの治療を目的とした手術及び瞼裂周囲の緊張筋に対する筋切除術 (3) 本治験薬以外の治験薬、治験機器、及び治験製品 <併用制限治療> 登録前検査日から初回投与6週後検査完了まで、以下の治療の開始、中止、用法・用量や種類の変更を禁止する。 (1) 筋弛緩剤・筋弛緩作用を有する薬剤 (2) 眼瞼痙攣を含むジストニア治療を目的とした薬剤（抗コリン薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、抗不安薬、睡眠導入薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ドパミン作動薬等） (3) 抗精神病薬 (4) 三環系及び四環系抗うつ薬 (5) 遮光眼鏡、クラッチ眼鏡
統計手法	<有効性の主要評価項目> 主要解析は解析対象集団を FAS とし、目的変数として JRS 重症度スコアの投与前検査からの変化量、説明変数として投与前検査の JRS 重症度スコア及び評価時点を固定効果とした Mixed-effects Model for Repeated Measures (MMRM) 解析を行う。検査時点ごとに最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出し、初回投与 6 週後の JRS 重症度スコアの変化量の 95%信頼区間の上限が閾値である -0.59 を下回ったときに有効と判定する。 感度分析として、欠測値は補完せずに、主要評価項目の記述統計量及び 1 標本 t 検定に基づく平均の 95%信頼区間を算出する。 <有効性の副次評価項目> JRS 重症度スコア、JRS 頻度スコア、JRS 合計スコア、BSDI について、測定値及び投与前検査からの変化量の記述統計量を算出する。また、投与前検査からの変化量について MMRM 解析を行い、検査時点ごとに最小 2 乗平均値とその 95%信頼区間を算出する。 他の評価項目については検査時点ごとの記述統計量の算出及びカテゴリー集計を行う。
治験実施期間	2024 年 3 月～2026 年 3 月（予定）
実施医療機関数	15 施設（予定）

観察・検査項目及び実施時期

項目	時期	同意取得	登録前検査 ^{a)b)c)}	初回投与期間				2回目以降の投与期間				初回投与48週後検査	中止時検査 ^{l)}	
				投与前検査 ^{c)}	初回投与	3週後	6週後	10週後～2回目投与まで4週間置き ^{i)k)}	再投与前検査	再投与 ^{j)}	6週後 ^{k)}			10週後～次回投与まで4週間置き ^{i)k)}
許容範囲				初回投与と同日	-	±3日	±3日	±7日	再投与と同日	-	±3日	±7日	±7日	
来院		●	●	●		●	●		●		●			●
来院又は電話								●					●	
同意取得		●												
被験者背景（身長・体重測定含む）			●											
選択基準及び除外基準の確認、登録適格性の判定			●											
治験薬の投与基準の確認			●						●					
治験薬投与				●						●				
被験者の再投与と希望の確認							●	●		●		●		
有効性評価	JRS ^{d)}		●	● ^{g)}		●	●	● ^{h)}	●		●	● ^{h)}	●	●
	BSDI ^{e)}		●	● ^{g)}		●	●	● ^{h)}	●		●	● ^{h)}	●	●
	PEGR ^{e)}								●				●	●
	EQ-5D-5L			●		●	●	● ^{h)}	●		●	● ^{h)}	●	●
	速瞬テスト		●	● ^{g)}		●	●	● ^{h)}	●		●	● ^{h)}	●	●
	治療効果発現時期					●	●	●	●		●	●	●	●
	治療効果減弱時期					●	●	●	●		●	●	●	●
安全性評価	GAEI								●				●	●
	臨床検査			●			●						●	●
	血圧（拡張期・収縮期）、脈拍数			●		●	●	● ^{h)}	●		●	● ^{h)}	●	●
GATI								●				●	●	
妊娠検査（尿検査） ^{f)}		●												
有害事象の評価														
前治療・併用治療の調査														

- a) 同意取得後、同日に登録前検査を実施することを許容する。また、登録適格であった場合、登録前検査の実施条件（7.2項）を満たした日から6週後の同一曜日までに投与前検査及び初回投与を実施する。
- b) 登録前検査の過程で登録不適格であることが判明した場合、以降の登録前検査の実施は不要である。
- c) 登録不適格又は初回投与までに中止した場合、再度本治験への参加が可能である。この場合、再度文書同意を取得し、新たな被験者識別コードを付与する。治験担当医師は、被験者が再度本治験に参加した経緯を原資料に記録する。
- d) 登録前検査から初回投与6週後検査までの間、被験者毎に評価者を統一し、被験者毎に同じ時間帯（午前/午後）、同一環境の部屋で評価する。
- e) JRS及び速瞬テストを評価する前に実施する。
- f) 妊娠可能な女性のみ妊娠検査（尿検査）を実施する。なお、妊娠可能な女性とは、最終月経から3年以上経過していない、又は永久的な避妊術若しくは子宮摘出術などを受けていない女性と定義する。

- g) 投与前検査を登録前検査と同日に実施する場合、登録前検査結果を投与前検査のデータに利用することを許容する。
- h) 被験者が来院して検査する場合のみ実施する。
- i) 治験薬を再投与する場合、4週間置きの観察・検査は終了し、再投与前検査以降の手順を実施する。
- j) 2回目以降の治験薬投与は、各被験者の症状に応じて実施する。前回の治験薬投与から6週後以降（同一曜日を許容する）、且つ6週後検査以降に実施する。
- k) 初回投与48週後検査の許容範囲内であれば、初回投与48週後検査と併せて実施することを許容する。
- l) 可能な限り実施する。初回投与前に治験を中止した場合、中止時検査は実施しない。