

## 審査報告書

平成 17 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ギャバロン髄注 0.005%、同 0.05%、同 0.2%
[一 般 名]	バクロフェン
[申 請 者 名]	第一製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 2 月 26 日
[剤型・含量]	1 管中に 0.005 % 製剤は 0.05mg/1mL、0.05 % 製剤は 10mg/20mL、0.2 % 製剤は 10mg/5mL のバクロフェンを含有する。
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品 (2001 年 4 月 23 日指定)
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 17 年 2 月 4 日

[販 売 名] ギャバロン髄注 0.005%、同 0.05%、同 0.2%  
[一 般 名] バクロフェン  
[申 請 者 名] 第一製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 2 月 26 日  
[審査結果]

提出された資料から重度の痙性麻痺に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、本剤及び専用のポンプシステムに起因する離脱症状、耐薬性、過量投与等の発現について十分な注意が必要であり、本剤が投与される患者に対しても、本剤投与時のリスク等について十分な情報提供及び説明が必要であり、長期投与時の安全性等については市販後に検討が必要であると考えます。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限り）

[用法・用量] **スクリーニング [効果の確認]**

本剤専用のポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005%を用いる。

通常、成人にはバクロフェンとして 1 日 1 回 50  $\mu\text{g}$  [髄注 0.005%を 1 mL (1 管)] をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1～8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から 24 時間以降に 75  $\mu\text{g}$  [髄注 0.005%を 1.5 mL (1.5 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2 回目の投与から 24 時間以降に 100  $\mu\text{g}$  [髄注 0.005%を 2 mL (2 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。100  $\mu\text{g}$  でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。

### 適正用量の設定

本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05%または髄注 0.2%を用いる。髄注 0.2%は 0.05～0.2%の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。

## 1. 用量設定期（滴定期） [ポンプシステム植込み後 60 日まで]

スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回 1 日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い 24 時間かけて髄腔内投与する。以後患者の症状に応じ、通常 1 日用量が 50～250 µg となる範囲で適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600 µg とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	30%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	15%以内の範囲	20%以内の範囲

## 2. 維持期 [ポンプシステム植込み後 61 日以降]

標準用量は通常 1 日用量として 50～250 µg であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600 µg とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	40%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	20%以内の範囲	20%以内の範囲

<参考>用量設定期および維持期において使用が推奨される製剤（1 日用量別）は次のとおり。

1 日用量	使用が推奨される製剤
200 µg 未満	髄注 0.05%
200 µg 以上、300 µg 未満	髄注 0.05% または 髄注 0.2%
300 µg 以上、600 µg 以下	髄注 0.2%

[承認条件]

- 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
- 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。

## 審査報告（1）

平成 17 年 1 月 12 日作成

### 1. 品目の概要

[販売名] ギャバロン髄注 0.005%、同 0.05%、同 0.2%  
[一般名] バクロフェン  
[申請者名] 第一製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 2 月 26 日  
[剤型・含量] 1 管中に 0.005 %製剤は 0.05mg/1mL、0.05 %製剤は 10mg/20mL、0.2 %製剤は 10mg/5mL のバクロフェンを含有する。

[申請時効能・効果] 下記疾患による重度の痙性麻痺  
脊髄損傷、脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、後縦靭帯骨化症、頸部脊椎症、脳性麻痺、頭部外傷

[申請時用法・用量] スクリーニング [効果の確認]  
ポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005%を用いる。  
通常、成人にはバクロフェンとして 1 日 1 回 50  $\mu$ g（髄注 0.005% 1 mL 1 管）をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1～8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から 24 時間以降に 75  $\mu$ g（髄注 0.005% 1 mL 1.5 管）に増量の上同様に投与して 1～8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2 回目の投与から 24 時間以降に 100  $\mu$ g（髄注 0.005% 1 mL 2 管）に増量の上同様に投与して 1～8 時間後に効果を確認する。100  $\mu$ g でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。  
体躯が極端に小さな患者（体重 20 kg 未満が目安）の場合は、投与開始量を 25  $\mu$ g（髄注 0.005% 1 mL 0.5 管）としてバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1～8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、上記と同様に段階的に増量（50  $\mu$ g、75  $\mu$ g、100  $\mu$ g）することができる。

#### 適正用量の設定

ポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05%または髄注 0.2%を用いる。髄注 0.2%は 0.05～0.2%の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。

#### 1. 用量設定期（滴定期） [ポンプシステム植込み後 60 日まで]

スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者

(体躯が極端に小さな患者を含む)には、その用量を初回1日用量とし、植込み型ポンプシステムを用い24時間かけて髄腔内投与する。以後患者の症状に応じ、通常1日50~250 µgの範囲で適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は600 µgとする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄損傷、脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、後縦靭帯骨化症、頸部脊椎症	30%以内の範囲	20%以内の範囲
脳性麻痺、頭部外傷	15%以内の範囲	20%以内の範囲

## 2. 維持期 [ポンプシステム植込み後61日以降]

標準用量は通常1日50~250 µgであるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は600 µgとする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄損傷、脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、後縦靭帯骨化症、頸部脊椎症	40%以内の範囲	20%以内の範囲
脳性麻痺、頭部外傷	20%以内の範囲	20%以内の範囲

<参考> 用量設定期および維持期において使用が推奨される製剤(1日用量別)は次のとおり。

1日用量	使用が推奨される製剤
200 µg未満	髄注0.05%
200 µg以上、300 µg未満	髄注0.05% または 髄注0.2%
300 µg以上、600 µg以下	髄注0.2%

## 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(審査センター)(平成16年3月末日まで)、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(機構)(平成16年4月1日以降)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるバクロフェンは、日本薬局方収載品であり、中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の誘導体として1960年代前半にスイスチバガイギー社により合成され、GABAと同様にGABA<sub>B</sub>受容体を介した抑制作用を有する抗痙縮剤であり、1970年以降、経口剤として世界71ヶ国で承認されている。本邦においても経口剤について、申請者及び日本チバガイギー社が共同で開発し、各種病因に基づく痙性麻痺患者に対する抗痙縮剤として、1979年8月に承認されている。

今般、申請者は、脊髄又は脳由来の重度の難治性痙性麻痺患者を対象として、日本メドトロニック株式会社が開発した植込み型ポンプを用い、本剤を髄腔内に定量的に投与するシステムを開発し、臨床試験で有効性及び安全性が確認されたと判断して、重度の痙性麻痺を効能・効果とする輸入承認申請を行

った。なお、本適用については、2001年4月23日に「脳性（小児）麻痺、脊髄血管障害、多発性硬化症、脊髄小脳変性症（遺伝性痙性対麻痺）、外傷後後遺症（脊髄損傷、頭部外傷）、後縦靭帯骨化症、頸部脊椎症」の計8疾患のいずれかによる重度の痙性麻痺に対して希少疾病用医薬品として指定されている。

2004年12月現在、本剤の髄腔内投与は米国、欧州各国を含む22ヶ国で承認されている。

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

### <提出された資料の概略>

原薬であるバクロフェンは、日本薬局方収載品であるため、資料は省略されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、実容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、含量が設定されている。確認試験にはフォトダイオードアレイ検出器を用いた液体クロマトグラフ法を採用している。純度試験として、類縁物質には紫外吸光度計を用いた液体クロマトグラフ法の面積自動積分法により、特定の類縁物質1種（ $\beta$ -（*p*-クロロフェニル）- $\gamma$ -アミノ酪酸ラクタム：4-CPP）の規格を　　%以下、その他の類縁物質を0.005%製剤は　　%以下、0.05%及び0.2%製剤は　　%以下と規定し、また4-CPPを除いた総類縁物質量を　　%以下と規定している。製剤として、0.005 w/v % 1 mL、0.05 w/v % 20 mL、及び0.2 w/v % 5 mLの3種類を申請しており、pH（それぞれ5.0～7.0、5.5～7.0、5.5～7.0）及びエンドトキシン（それぞれ　　EU/mL未滿、　　EU/mL未滿、　　EU/mL未滿）試験以外は同じ規格値が設定されている。

### <審査の概略>

申請書全般について、米国薬局方に規定のある試験、医薬品及び試薬等については、全てその内容を申請書に記載する必要があること、また試験についてはバリデーション試験を行い、その結果を添付資料として提出する必要があること、さらに、米国薬局方の規定を準用している試験などに関しても、日本薬局方記載の試験、医薬品及び試薬等を用いることが可能なものについては、日本薬局方での記載へ変更する必要があることから、当該事項について申請者に対応を求めた。

申請者は、申請した規格及び試験方法のうち容器の規格以外は日本薬局方に準拠していることから日本薬局方に準拠した規格及び試験方法に改める旨を回答した。容器に関する規格及び試験方法については米国薬局方を準用することから全文を申請書に記載すると回答した。

審査センターは、注射用水を別紙規格として設定した理由を説明するとともに、不純物である4-CPPの標準品について品質基準（試験方法を含む）を別紙規格として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は外国で製造されることから、製造前に日本薬局方に対する適合性を確認することは困難であるので注射用水の規格を別紙規格とし、4-CPP標準品の規格及び試験方法を日本薬局方に準拠した形で規定すると回答した。

審査センターは、類縁物質である4-CPPの限度値について、バクロフェン原薬の4-CPPの日本薬局方における規格値は1.0%であるが、今回実施した安定性試験結果では保存期間中に増加することが確認されたことから、今回の規格では原薬に含まれる限度値の上限に増加予想分を上乗せすることで設定しているが、このような設定方法は品質確保の観点から著しく妥当性に欠けるため実測値などを参考にし、より適切な規格値を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、長期保存試験における実測値ではいずれの製剤においても原薬の限度値の上限である1.0%を下回っていることから、4-CPPの限度値を %に変更すると回答した。

審査センターは、含量の規格値設定において、特定ロット製剤の測定値を利用して設定していること、及び各ロットの平均含量に2つの平均値が記載されていることについて説明し、含量規格値を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、特定ロット製剤の測定値を含量規格値の設定に使用したことは不適切であったことを認め、各ロットの平均含量は長期保存試験と加速試験のそれぞれの平均値を記載したものであることを説明した上で、品質試験を実施した3ロットの実測値及び分析法バリデーションの結果を根拠として、含量規格を %～ %に変更すると回答した。

機構は、以上について了承した。

## ハ. 安定性に関する資料

### <提出された資料の概略>

安定性について、製剤の長期保存試験 (25°C/60%RH)、加速試験 (40°C/75%RH)、中間的試験 (30°C/60%RH：日本で製造した0.005%製剤の加速試験で4-CPPが規格値以上に増加したため本製剤のみ実施)、苛酷試験 (温度、光) を実施している。

0.005%製剤に関して、加速試験の ヶ月で、日本で製造した製剤でpH上昇、4-CPPの増加が認められたが海外 ( 社) で製造された製剤で変化は認められなかった。日本で製造した0.005%製剤について中間的試験を実施した結果、 ヶ月の時点でpH上昇のみ、 ヶ月の時点でpH上昇及び4-CPPの増加が認められ、その他の項目において変化は認められなかった。また0.005%製剤について、苛酷試験では、日本で製造した製剤の50°C、 ヶ月で、pHの上昇、4-CPPの増加、含量の低下が認められ、60°C、 ヶ月でpHの上昇、4-CPPの増加、含量の低下が認められた。海外で製造された製剤では、50°C及び60°Cで4-CPPが僅かに上昇した。0.05%製剤及び0.2%製剤に関して、苛酷試験では、60°C、 ヶ月で4-CPPの増加及び含量の低下が認められた。

長期保存試験については、審査の過程で0.005%製剤に関して24ヶ月までの結果が提出され、海外で製造された製剤について特に変化は認められなかった (日本で製造した製剤についてはpH上昇、4-CPPの増加が認められた)。また、0.05%製剤については2ロットについて36ヶ月、1ロットについて24ヶ月までの結果が、0.2%製剤については36ヶ月までの結果が提出されており、特に問題はないと考えられている。

### <審査の概略>

本剤はポンプを体内に植込み、カテーテルを通じて髄腔内に投与される製剤であることから、実際に投与された場合にはある程度の長期間、体温下で、しかも細かいカテーテル中を通過するため、臨床現場で使用中に本剤の分解の可能性があると考えられる。実施された安定性試験成績から本剤の臨床使用時における安定性について担保できるか否かデータに基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ポンプを開発したメドトロニック社により、本剤と同一処方製剤でノバルティス社のLioresal® Injection 0.05%及び同0.2%を用い、37°Cで薬剤単独又は薬剤をカテーテルに充填して保存し含量変化を検討したところ、16週間まで明らかな変化は認められなかったこと、本剤は加速試験の結果か

ら6ヶ月まで安定であると考えられること、臨床使用時に本剤がカテーテル内に留まっている期間は最長で4日間と算定されることから、本剤は臨床使用時において分解する可能性は極めて低いと考える旨を説明した。

機構は、本剤で同様の成績がないか説明を求めた。

申請者は、本剤で同様の試験成績はないが、同一処方製剤である Lioresal<sup>®</sup> Injection と本剤の差異は、製造工程における だけであり、前者は であるのに対して後者は であること、本剤の分解物である4-CPP量は両製剤とも規格内であることから 工程の違いは品質に影響していないと考えることを説明した。また申請者は、日本の臨床試験及び安定性試験で使用された製剤 (Lot.No.0779-51-194260)、日本での安定性試験に使用された製剤 (Lot.No.0779-51-255795, 0779-51-261199)、及び米国での臨床試験に使用された製剤 (Lot.No.E-13799,E-13389) は、ロット分析結果から品質は同等と判断できること、さらに、Lioresal<sup>®</sup> Injection は米国で既に市販され、長期安定性も含めた品質は保証されており、一方、本剤も長期安定性試験成績より医薬品の通常の流通、保存、使用環境条件下で安定であると推察できることから、同一処方の他製剤である Lioresal<sup>®</sup> Injection における成績で、本剤の臨床使用時における安定性を担保することが可能と考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、申請者が両製剤は製剤学的に同等と述べている点については、別途同等性試験等が実施されているものではなく、厳密な意味での製剤学的同等性は示されていないと考える。

審査センターは、0.005%製剤に関して申請者で製造した製剤の方が 社で製造した製剤よりも、pH変動が大きく、類縁物質の増加、含量の低下が顕著であったことの原因について、ガラスアンプルからの の溶出量の差によると推察していることから、 溶出量の実測値を示し、 溶出量と pH 上昇及び安定性（類縁物質の増加）との関係について定量的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 の溶出量と pH 上昇の関係について検討した成績はないが、pH と含量及び4-CPP増加量の関係について検討したところ、pH 以上で4-CPPの増加及び含量の低下が認められたことを説明した。

審査センターは、本剤の安定性を担保する上で、本剤に用いる容器の基準として、日本薬局方に適合することを確認している USP ガラスタイプ I に適合する無色ガラスアンプルを使用すること以外に、必要な基準を定めるよう申請者に求めた。

申請者は、安定性試験において、0.05%及び0.2%製剤での pH 変動は少なく、これは原薬の有する自己緩衝能によるものと考えていること、一方、0.005%製剤では主薬濃度が低く自己緩衝能が弱いため、pH 変動が大きくなったと考えていることを説明した。また申請者は、申請者で製造した製剤では長期保存試験において pH の変動に伴う品質の劣化が認められたが、市販製剤は 社で製造された製剤であり、この製剤で変化は認められていないことを説明し、 の溶出量を規格に設定する必要はないと考えるが、0.005%製剤に用いるガラスアンプルについては 処理を施す旨を申請書に追記し、原薬の容器についても密閉容器に変更すると回答した。

機構は以上について了承した。

## 二. 毒性に関する資料

## <提出された資料の概略>

単回投与毒性試験は、雄ラット及び雄イヌを用いて髄腔内投与により検討された。ラットでは0.25mg/kg 群で4/8 例が死亡したが0.125mg/kg 群では死亡はなく、概略の致死量は0.125と0.25 mg/kgの間、イヌでは6.0 mg/動物超であった。

反復投与毒性試験は、非 GLP 下で雄ラット及び雑犬を用いて髄腔内投与により検討された。ラットではポリエチレンカテーテルを髄腔内に装着し、1 週間後に被験液を充填したポンプと皮下で連結し、バクロフェン0.5 µg/h (12 µg/動物/日) が2 週間又は4 週間持続投与された。また、1.0 µg/h (24 µg/動物/日) を2 週間持続投与した後、1 週間無処置とした回復試験が実施された。2 週間投与試験 (0.5 µg/h) において、後肢脱力等一過性の運動機能障害が認められたが投与中に回復し、4 週間投与試験 (0.5 µg/h) において異常は認められなかった。回復試験 (1.0 µg/h) 群では、投与1 日目に後肢の全麻痺、歩行不能等が認められ、投与4 日目から終了時までには軽度の歩行障害が認められている。なお、休薬後に運動機能は回復した。

イヌでは、髄腔内 L<sub>1</sub> 付近にシリコンゴムカテーテルの先端を挿入し、被験液を充填したポンプを第13 肋骨と腸骨稜間の皮下に装着し、10 µg/h (240 µg/動物/日) が2 ヶ月間又は4 ヶ月間持続投与された。2 ヶ月投与群の1 匹は、1.4 µg/h で後肢脱力が認められ1.1 µg/h に減量された。その他行動異常等は認められなかった。髄液中のバクロフェン濃度は、0.10~0.93 µg/mL であり、カテーテル先端とサンプル採取部位との距離の違いにより、個体差が認められたと考えられている。

ラット及びイヌ反復投与試験における投与後の脊髄の病理組織学的検査では、くも膜下腔にマクロファージの浸潤、カテーテル周辺にコラーゲンの付着、結合組織形成等が認められているが、対照群にも同様の所見が認められていることから投与に起因する変化ではないと考えられている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され、いずれの試験でも結果は陰性であった。

がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

局所刺激性試験は実施されていないが、髄腔内反復投与毒性試験において、髄腔内注入部近傍のラット及びイヌの脊髄組織に局所刺激性は認められなかった。

類縁物質 β-(p-クロロフェニル)-γ-アミノ酪酸ラクタム (4-CPP) が %以上存在し、規格においても限度値が規定されている(口項参照: 審査の過程で %と設定されている)ことから、4-CPP を %含む本剤強制劣化品を用いて雄ラット単回髄腔内投与試験が実施された。本剤の単回投与毒性試験結果と比較し明らかな毒性の差は認められなかった。

なお、錠剤申請時には、単回投与毒性試験 (マウス、ラット)、反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)、生殖発生毒性試験、抗原性試験、耐性形成試験、身体依存性試験 (モルヒネ型、バルビツレート型) 及び精神依存性試験が実施されており、単回投与における LD<sub>50</sub> 値は、静脈内投与時に、マウスでは雄 45 mg/kg、雌 31 mg/kg、ラットでは雄 78 mg/kg、雌 106 mg/kg、経口投与時に、マウスでは雄雌とも 200 mg/kg、ラットでは雄 145 mg/kg、雌 175 mg/kg であり、反復経口投与毒性試験 (投与期間: 30 日~1 年) においては、本剤の筋弛緩作用に起因する症状の悪化が認められたが重篤な毒性は認められなかった。また、その他の試験において特に問題となる所見は認められなかった。

## <審査の概略>

非 GLP 下で実施された髄腔内反復投与毒性試験を評価資料とした妥当性について申請者に説明を求

めた。

申請者は、本試験は、専門的な手技を必要とすることから専門家の施設に依頼して実施したものであること、生データ及び標本は現在も保存されており、QA コンサルタントによる生データとの整合性確認が実施され、申請者も報告書と生データの整合性確認を実施し申請に必要な信頼性は確保されていると判断したことを述べ、この試験は臨床投与経路で実施された最も長期の試験であり、米国メドトロニック社が米国 FDA への承認申請において提出した資料であることから、評価資料として提出したことを説明した。

審査センターは、髄腔内反復投与毒性試験の投与量がヒトの 1 日上限量 (600 µg) と同程度であること及び投与期間が臨床試験期間を十分反映していないと考えられることから、本試験の目的を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験の目的は、本剤をイヌに髄腔内反復投与した時の脊髄及び神経根への影響を調べることであり、投与量はヒトの 1 日上限量と同程度であるが、イヌの髄液量がヒトの約 1/10 であることから十分な高用量であると考えられること、投与期間は施設での投与可能最長期間と設定したことを説明した。

審査センターは、非臨床試験の評価及び発がん性試験、生殖発生毒性試験等非臨床試験の省略理由について、申請者は、錠剤申請時の経口投与試験の成績から説明しているが、血中濃度に対する髄液中濃度の比が髄腔内投与時には極めて高く (経口投与で 0.21、髄腔内投与で 549)、経口投与時の結果から髄腔内投与時の影響を十分に説明できないと考えられること、髄腔内投与時の致死量及び無毒性量は経口及び静脈内投与時よりも低くなると考えられることから、本剤の安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤髄腔内投与時には投与部位の髄液中濃度が最も高くなり、それに応じて上位中枢 (大脳、小脳、延髄等) の髄液中濃度も増加すると考えられるが、血中濃度は極めて低くなるのが薬物動態より明らかとなっていること、経口投与試験は高用量で実施しており、血中濃度は髄腔内投与試験より高く、血中薬物濃度増加による全身諸臓器に対する毒性は髄腔構成組織 (脊髄、神経根等) と上位中枢を除き、経口投与試験の成績から評価可能と考えること、また、上位中枢及び投与部位 (腰椎) に対する毒性について、髄腔内反復投与試験においては、ラットでは約 83 µg/kg/日、イヌでは 153 µg/kg/日 (臨床最大投与量の 6 及び 13 倍) を投与した場合に後肢脱力が認められ、ラット及びイヌの経口反復投与毒性試験では、筋弛緩、よろめき歩行、呼吸遅延、鎮静等が認められていることから、症状を比較すると経口投与試験の方が上位中枢に対する本剤の作用が強くと現れる条件であったと考えられ、経口投与試験成績から評価可能と考えることを説明した。また申請者は、イヌ経口単回投与において、髄液中及び血漿中薬物濃度測定試験を追加実施した結果、本剤 12 mg/kg 単回投与時の髄液中 C<sub>max</sub> は、884~5288 ng/ml (平均 2439 ng/ml) であり、イヌ 1 年間経口反復投与試験の無毒性量である 12 mg/kg/日投与時の髄液中濃度もこの範囲内で推移し、ヒト髄腔内持続投与時の髄液中濃度 (50~250 µg/日投与で 76~392 ng/ml、600 µg/日投与で 1240 ng/ml) よりも約 2~6 倍高いと推察されることから、1 年間反復投与試験は十分な曝露条件下で行われたと考える旨を説明した。

また申請者は、髄腔内投与時の致死量等が経口投与時より低くなることについて、雄ラットの髄腔内ボーラス単回投与及び静脈内投与時の致死量 (LD<sub>50</sub> 値) はそれぞれ 0.25 及び 78 mg/kg でその比は約 300 であるが、ラットでの有効用量 (ID<sub>50</sub> 値) もそれぞれ 0.0011~0.0013 及び 0.43 mg/kg とその比は 391~

331 であり、有効用量と致死量の比については同様であったこと、臨床での髄腔内ボラス投与量は、体重 50 kg 換算で 0.001~0.002 mg/kg/日 (0.05~0.1 mg/日) とラット ID<sub>50</sub> 値と近似するものであり、髄腔内持続投与量については体重 50 kg 換算で 1 日最大 0.012 mg/kg/日 (0.6 mg/日) であるが 24 時間かけて投与されることから髄腔内ボラス投与時よりも髄液中濃度は高くないと考えていることを説明し、臨床で本剤を髄腔内投与した場合の安全性、過量投与による有効用量と致死量の比については、経口投与 (全身性投与) 時と大きく変わらないと考えられることを説明した。

審査センターは、本剤の発がん性について申請者の見解を求めた。

申請者は、①遺伝毒性を示唆する所見が認められていないこと、②長期反復投与試験 (ラット混餌 2 年間及び 1 年間、イヌ 1 年間) で過形成病変や腫瘍発生率の増加が認められていないこと、③髄腔内反復投与試験において投薬に起因した髄腔内組織障害性が認められていないこと、④本剤は海外で発売後 10 年以上経過しているが、本剤との因果関係が否定できないがんの発生は報告されていないことから、本剤投与時の発がん性について安全性は担保できると考えられる旨を説明した。また申請者は、発がんプロモーション作用を評価するため、BALB/3T3 A31-1-1 細胞を用いて形質転換試験を追加実施した結果、本薬によるプロモーション作用は認めらず、本薬の発がん性リスクは非常に低いと考えられる旨を説明した。

機構は本薬の分解物である 4-CPP ( $\beta$ - (p-クロロフェニル) - $\gamma$ -アミノ酪酸ラクタム) の毒性について整理し、本剤使用時のヒトにおける安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、4-CPP を %含む本剤強制劣化品と 4-CPP が %以下である本剤未劣化品をラット髄腔内に単回投与した場合に、0.125 mg/kg 投与時では強制劣化品で 6 例中 1 例が死亡、0.25 mg/kg 投与時では両製剤で半数の動物が死亡したこと、認められた症状については側臥位、自発運動低下、歩行失調等対照群でも認められるものであったことを説明し、4-CPP の含有量の違いにもかかわらず両群間で毒性学的な違いはなく、本剤中の 4-CPP の規格値 ( %以下) については、毒性学的な観点からも妥当と考えている旨を説明した。

機構は、提出された毒性試験の結果及び追加薬物動態試験の結果等から髄腔内に投与されたバクロフェンは、主に髄液から血液への移行を介して分布し、髄腔内単回投与時の組織中最高濃度は脊髄、上位中枢を除き静脈内投与時よりも低いと考えられることを考慮すると、本剤の臨床使用時には、投与部位への物理的影響、感染症発生の可能性等は否定できないが、髄腔構成組織 (脊髄、神経根等) と上位中枢を除く全身所臓器に対する毒性については経口投与時の毒性を上回るものではないと考える。また機構は、髄腔構成組織、上位中枢への毒性発現については、ポンプの誤作動等による過量投与等によって生じる可能性は否定できないが、臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える (ト項参照)。

## ホ. 薬理に関する資料

### <提出された資料の概略>

薬理試験については、新たに実施されたラット貧血性除脳固縮モデルにおける試験及びラット自発脳波試験についての資料に加えて、既承認製剤である経口剤の承認申請時に提出された資料及び米国における脊髄性重度痙性麻痺を対象とした、植込み型ポンプを用いた髄腔内持続投与バクロフェン承認申請時資料が参考資料として提出された。

## (1) 効力を裏付ける試験

貧血性除脳固縮 ( $\alpha$ -固縮) ラットに、本薬を髄腔内投与 (0.1~3  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) 又は静脈内投与 (0.1~10  $\text{mg}/\text{kg}$ ) したとき、上腕三頭筋の筋電図を指標とした  $\alpha$ -固縮が抑制され (投与 50 分後の  $\text{ID}_{50}$  値: 髄腔内 0.31  $\mu\text{g}/\text{rat}$  (0.0011~0.0013  $\text{mg}/\text{kg}$ ) 又は静脈内 0.43  $\text{mg}/\text{kg}$ )、髄腔内投与と静脈内投与との間の有効用量比は約 300 倍であった (添付資料 4.2.1.1-1)。

本薬をラットに髄腔内投与 (30  $\mu\text{g}/\text{rat}/30 \text{ min}$ ) したとき、自発脳波には影響を及ぼさなかったが (無影響量:  $\geq 30 \mu\text{g}/\text{rat}$ )、静脈内投与 (30  $\text{mg}/\text{kg}/30 \text{ min}$ ) では全 5 例で平坦脳波を誘発し、3/5 例で鋭波あるいは棘波が認められた (無影響量: 5  $\text{mg}/\text{kg}$ ) (添付資料 4.2.1.1-2)。

以上の結果から、貧血性除脳固縮における有効用量 ( $\text{ID}_{50}$ ) と脳波に対する無影響量 (NOEL) の比に基づき、髄腔内及び静脈内投与による安全係数 (NOEL/  $\text{ID}_{50}$ ) を算出すると、それぞれ 97 以上及び 12 であった。

また参考資料での主な内容は以下のようなものであった。

本薬 (最小有効用量: 2.5~5  $\text{ng}/\text{rabbit}$ ) の髄腔内投与でウサギ後肢交差進展反射 (多シナプス反射) が抑制され (Kroin JS et al, *Exp Brain Res*, 54: 191-194, 1984)、本薬 (2  $\text{nmol}/\text{rat}$ : 427  $\text{ng}/\text{rat}$ ) の髄腔内投与ではラットの Hoffmann 反射 (単シナプス反射) 及び屈筋反射 (多シナプス反射) が抑制されたことから (Schwarz M et al, *Local- Spinal Therapy of Spasticity*, Eds. Muller H et al, Springer Verlag, 65-79, 1986)、本薬髄腔内投与時の脊髄反射抑制作用が示唆された。また、本薬 (1 及び 2  $\text{nmol}/\text{rat}$ : 214 及び 427  $\text{ng}/\text{rat}$ ) の髄腔内投与で、遺伝性痙性ラットの筋電図活性が 4~6 時間持続抑制され、その作用は  $\text{GABA}_B$  受容体を介すると考えられた (Schwarz M et al, *Local- Spinal Therapy of Spasticity*, Eds. Muller H et al, Springer Verlag, 65-79, 1986)。泌尿器に対する作用で、本薬 (0.03  $\text{mg}/\text{kg}$ ) の髄腔内投与によりイヌ膀胱内圧が低下した (Magora F et al, *J Urol*, 141: 143-147, 1989)。鎮痛作用は、ラット (ホットプレート法及びテールフリック法: 0.01~1  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) 及びネコ (尾押し付け法: 4 及び 20  $\mu\text{g}/\text{cat}$ ) (Wilson PR et al, *Eur J Pharmacol*, 51: 323-330, 1978)、あるいはサル (オペラントショック法: 1~100  $\mu\text{g}/\text{monkey}$ ) (Yaksh TL et al, *Anesthesiology*, 54: 451-467, 1981) で認められた。本薬の髄腔内投与で  $\text{GABA}_B$  受容体の down-regulation が認められた (Kroin JS et al, *Abstract for Neuroscience*, 15: 975, 1989: 機構注 その後 *J Neurosurg*, 79: 544-549, 1993 で公表)。新生ラット摘出脊髄標本において前根電位を測定した時、本薬  $10^{-6} \text{ M}$  は単シナプス反射及び、substance P、L-グルタミン酸、GABA 及びノルアドレナリンによる脱分極を抑制したが、ACh 及びグリシンによる脱分極には影響を及ぼさなかった (Otsuka M & Yanagisawa M, *J Exp Biol*, 89: 201-214, 1980)。

なお、安全性薬理試験については、既承認申請時に提出された資料が評価資料として提出されており、髄腔内投与での該当する成績は提出されていない。

## <審査の概略>

### (1) down-regulation について

本薬の髄腔内投与による  $\text{GABA}_B$  受容体の down-regulation について (Kroin JS et al, *Abstract for Neuroscience*, 15: 975, 1989: 機構注 その後 *J Neurosurg*, 79: 544-549, 1993 で公表)、ヒトでも同様の事象

が発現する可能性、長期投与時に本薬の作用が減弱する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、GABA<sub>B</sub> 受容体の down-regulation に関する試験は、本薬を長期間髄腔内投与した時にヒトで認められた耐性 (Penn RD & Kroin JS, *J Neurosurg*, 66: 181-185, 1987) の機序を明らかにするために米国で実施され、バクロフェンの長期間大量投与でラット脊髄における GABA<sub>B</sub> 受容体の down-regulation が認められ、その程度と耐性発現に相関性が認められたことから、同様の現象がヒトでも起こり得ると結論づけているが、一方で、用いた投与量が臨床用量に比べて高用量であり、臨床成績を忠実に反映するものではないとも述べていること、実際臨床で報告されている本薬の耐性発現頻度あるいは形成速度は高いものではなく、臨床において長期投与時に本薬の作用が減弱する可能性はあるものの、大きな問題となる事象ではないと考えていることを説明した。

機構は、以上について、薬理的な観点からは了承するが、臨床での成績も踏まえて検討する必要があると考える (ト項参照)。

## (2) 薬力学的相互作用について

想定される併用薬と本薬との薬力学的相互作用について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、髄腔内投与された本薬が上位中枢あるいは末梢組織に移行して併用薬との相互作用を発現する可能性は低いと考えているが、過量の髄腔内投与により薬効以外の薬理作用 (呼吸抑制、血圧上昇、心拍数増加等) が認められていることから、類似の薬理活性を持つ薬剤との併用時には、それらの作用が修飾される可能性が考えられること、具体的には、①本薬と異なる作用機序を介して抗痙縮作用を示す薬剤 (ダントロレンナトリウム、塩酸エペリゾン等の骨格筋弛緩剤、鎮けい剤) との併用では、相加的な抗痙縮効果が期待され、また、本薬の退薬症候治療に対する救急治療的な有効性も期待されること、②催眠鎮静剤、抗不安剤、麻酔剤等との併用では、上位中枢に作用する中枢用薬の作用を増強する可能性 (麻酔からの覚醒遅延、過剰な鎮静、四肢の脱力悪化、徐脈、低血圧など) が考えられること (なお、ジアゼパムに関しては、相加的な抗痙縮効果が期待される)、③鎮痛剤との併用では、モルヒネ、リドカイン等の鎮痛効果あるいは副作用を増強する可能性が考えられること、④その他泌尿生殖器、肛門用薬との併用では、特に危惧される副作用の報告はないが、抗コリン作用により膀胱の排尿筋過反射を抑制し得る薬剤と併用すると、作用が増強される可能性があること、⑤その他の、解熱消炎鎮痛剤、制酸剤、下剤との併用では特に危惧される副作用の報告はないことなどを説明した。

機構は、以上について了承した。

## (3) うつ病、記憶・学習等に影響を及ぼす可能性について

GABA<sub>B</sub> 受容体が関連する作用として、Long Term Potentiation (LTP) (うつ病、記憶・学習に関与) やてんかん等があるが、本薬の髄腔内投与による有害事象とその対応策について考察するよう求めた。

申請者は、GABA<sub>B</sub> 受容体がてんかん、学習・記憶、うつ病等に関与する可能性も示唆されているが、否定的な報告も存在し、一致した見解は得られていないこと、臨床においても、けいれん発作、うつ状態等の副作用が報告されているが、因果関係は明確ではなく、具体的な対応策を考察することは困難であるが、添付文書で、てんかん患者及びその既往歴のある患者、精神障害のある患者を慎重投与として設定していること、副作用に対する処置としては、投与の中止、髄液の抜き取り、けいれんに対してはジアゼパムの投与等が基本になると考えていることを説明した。また申請者は、本薬を髄腔内投与した

場合には脊髄と上位中枢の間で本薬の濃度勾配が大きくなると考えられ、髄腔内投与時には、てんかん、学習・記憶、うつ病等上位中枢由来の副作用発現のリスクは相対的に低下すると考えられることを併せて説明した。

機構は以上について、了承した。

#### (4) 安全性薬理試験について

安全性薬理試験について、本薬を経口投与した時の結果から髄腔内投与時の安全性を説明しているが、その妥当性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、一般に髄腔内投与時では、上位中枢及び末梢組織が高濃度の薬物暴露を受ける可能性は低いと考えられており (Yaksh TL & Rudy TA, *Physiol Behav*, 17: 1031-1036, 1976、Jasmin L & Ohara PT, *J Neurosci Methods*, 110: 81-89, 2001)、このことはラット自発脳波を指標とした本薬の中枢作用に関する試験成績によっても支持されていること (安全係数 (NOEL/ ID<sub>50</sub>) =97 以上)、*in vivo* での一般薬理試験では本薬の暴露量を測定していないが、投与量並びに中枢症状の発現から、末梢及び上位中枢への十分な暴露が行われたと考えられ、バクロフェンの薬理作用に関する総説 (Bowery NG, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 33: 109-147, 1993)、海外での臨床使用経験なども踏まえると、本薬の髄腔内投与時の安全性は十分に評価・推察できるものと考えていたことを説明した。その上で申請者は、髄腔内投与によりその他の作用が発現する可能性も否定できないことから、ラットに本薬を髄腔内投与した時の一般症状、呼吸及び心行動態に及ぼす影響について追加検討したこと (参考資料 4.2.1.3-4: 非 GLP 下で実施)、その結果、ラットへの髄腔内投与で、貧血性除脳固縮における有効用量 (ID<sub>50</sub>: 0.31 µg/animal) の約 3 倍量である 1 µg/animal では中枢、呼吸及び循環器系に影響はなく、10 µg/animal 以上で後肢、前肢の順で運動失調や角膜反射抑制、血圧上昇及び心拍数増加、100 µg/animal では、呼吸数減少及び体温低下等が認められ、有効用量の約 30 倍程度から作用は認められたものの、髄腔内投与により新たに観察される影響はないと考えられたことを説明した。

機構は、以上について了承するが、過量投与の防止等について注意が必要であり、十分な注意喚起を実施すべきであると考え (ト項参照)。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

薬物動態の検討には、非標識体及び<sup>14</sup>C 標識体が用いられ、髄液中及び血漿中薬物濃度は LC/MS/MS 法及び液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

##### (1) 動物における成績 (添付資料 4.2.2.1-1、4.2.2.3-1~3)

イヌに<sup>14</sup>C標識体0.25 mg/animalを単回髄腔内投与した時、髄液中放射能濃度は投与後0.58 時間でCmaxに達し、二相性の消失を示し、半減期はそれぞれ0.54時間及び8.2時間であった。本薬の血漿中放射能濃度は髄腔内投与後0.50時間でCmaxに到達し、一相性の消失を示し、半減期は8.0時間であった。本薬は投与後6時間までに投与量の60%以上が尿中に排泄されたことから、髄腔内に投与された<sup>14</sup>C標識体は血中へ比較的短時間に移行すると考えられ、その排泄経路については、髄液が主に脳の脈絡叢から分泌された後、クモ膜顆粒から上矢状静脈洞あるいは脊髄静脈へ移行することを踏まえると、髄液が循環血中へ

流出するのに伴って髄腔から消失するものと考えられた。血漿中最高濃度に対する髄液中最高濃度の比 ( $C_{max}\text{-CSF} / C_{max}\text{-Plasma}$ ) は、経口投与時で0.21 と低値であったが、髄腔内投与時では549と高値を示した。また、投与後48時間までの尿中及び糞中への放射能の累積排泄率は、髄腔内投与時でそれぞれ投与量の96.3 %及び0.0 %、経口投与時でそれぞれ投与量の91.3 %及び1.7 %とほぼ同等であり、尿中排泄速度においても髄腔内投与時と経口投与時で大きな違いは認められなかった。また、尿中では未変化体が主に存在しており、主排泄経路は尿を介した腎排泄であると考えられた。

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体を髄腔内投与した時の脊髄胸部、脊髄頸部、脳室の放射能は、静脈内投与時に比べて高値を示したが、大脳、小脳をはじめその他の組織の放射能は静脈内投与時と同程度であった。髄腔内投与時の放射能の減衰は静脈内投与時に比べ緩慢であった。また、静脈内反復投与による著明な蓄積性は認められなかった。バクロフェンの経口投与時、尿中代謝物の存在率はラットでは投与量の7 %と低かったのに対し、イヌでは約30 %と代謝に種差が認められた。分娩2~3週間後のラットに  $^{14}\text{C}$  標識体を静脈内投与24時間後までの乳汁中への放射能の排泄率は0.0062 %であった。

以上から申請者は、髄腔内へ投与された本薬は髄腔内から循環血中へ移行した後、大部分が未変化体として尿を介して体外へ排泄されること、また髄腔内投与は、本薬を効率よく脊髄を中心とした作用部位に到達させる投与経路であると考えられる旨を説明した。

## (2) 臨床薬物動態試験成績

痙性麻痺患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(添付資料 5.3.3.2-1及び5.3.5.2-1: DL404-01)で、本剤50  $\mu\text{g}$ を髄腔内単回投与したとき、未変化体の髄液中濃度 ( $n=8$ ) は、投与1.13~1.55時間後において350~1320  $\text{ng/mL}$ 、2.00~2.25時間後で268~950  $\text{ng/mL}$ であり、米国薬物動態試験(添付資料 5.3.3.2-2 D84-005)で、本剤を髄腔内単回投与したときの髄液中未変化体濃度は、50  $\mu\text{g}$ 投与時 ( $n=2$ ) で1.00時間後に270~380  $\text{ng/mL}$ 、2.00時間後に170~200  $\text{ng/mL}$ 、100  $\mu\text{g}$ 投与時 ( $n=5$ ) で1.00時間後に260~1830  $\text{ng/mL}$ 、2.00時間後に170~690  $\text{ng/mL}$ と、いずれの試験においても患者間に大きな変動が認められた。なお、国内第Ⅲ相試験で実施した本剤の髄腔内単回投与後のデータ量が十分でなく髄液中における本薬の生物学的半減期、クリアランス、分布容積を算出することはできなかったが、米国薬物動態試験では生物学的半減期は1.51 h、クリアランスは32.1  $\text{mL/h}$ 、分布容積は73.8  $\text{mL}$ であった。

以上から申請者は、いずれの試験においても患者間に大きな変動(個人差)が認められたが、日本人と欧米人とで髄液中薬物濃度推移は大きく異なるものではなく、日本人の髄液中薬物動態パラメータは欧米人と同様であると考えられたことを説明した。

髄液中濃度に影響を与える因子として、脊髄に器質的障害が認められる場合には髄液の流速が低下することが報告されており(Watabe N et al, *Neurosurgery*, 44: 779 - 784, 1999)、原疾患の種類により髄腔内からのバクロフェン消失が遅延する可能性が示唆された。

原疾患による影響を排除するため、国内第Ⅲ相試験と米国薬物動態試験において共通する疾患である脊髄損傷患者を対象として髄液中バクロフェン濃度推移を比較すると、国内第Ⅲ相試験では50  $\mu\text{g}$  髄腔内投与1.13 ~1.55時間後において350~1320  $\text{ng/mL}$ 、2.00~2.25時間後で268~950  $\text{ng/mL}$ 、米国薬物動態試験では50  $\mu\text{g}$  髄腔内投与1.00時間後において380~1830  $\text{ng/mL}$ 、2.00時間後で170~690  $\text{ng/mL}$ であった。

以上から申請者は、髄腔内単回投与後の髄液中バクロフェン濃度は、人種差による影響よりも患者間での変動が大きいと考えられ、この変動は患者の原疾患に起因する可能性も考えられた。また、バクロ

フェン 50 µg 髄腔内単回投与 1~4 時間後の血漿中濃度は 0.4~0.6 ng/mL であり、ギャバロン錠 5 mg、10 mg 経口投与 3 時間後の最高血清中濃度 82.8 ng/mL、121.8 ng/mL と比較すると、髄腔内投与時の循環血中への曝露量は経口投与時に比べて著しく低いことが考えられた。

### <審査の概略>

本薬の髄腔内及び他の経路での投与における血漿中、髄液中及び組織中濃度の推移を比較し、薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットにおける髄腔内及び静脈内投与について以下のように説明した。

静脈内投与後の組織中放射能は投与後速やかに全身に分布し、投与15 分後に血漿中で最高濃度に達した。腎臓、肝臓では血液よりも高い放射能が認められたが、その他の組織では血液と同等かそれ以下で、特に大脳、小脳、脊髄の放射能の分布は低いことが確認された。

一方、髄腔内（腰部）投与後の組織中放射能は、投与部位近傍である脊髄胸部、血液、腎臓、白色脂肪を除いた全ての組織で投与3時間後に最高濃度に達した。脊髄胸部と脊髄頸部に特に高い濃度の放射能が、さらに静脈内投与時と同様、腎臓と肝臓において血液よりも高い放射能が認められ、中枢を含むその他の組織中の放射能は血液と同等かそれ以下であり、髄液から全血中への移行速度に比べて全血中からの消失速度が速く、髄腔内投与後の放射能の濃度推移は静脈内投与時に比べ緩慢であった。作用部位近傍の脊髄頸部の放射能は髄腔内投与3時間後で4586 ng eq./gと、静脈内投与時の脊髄頸部の最高濃度（12.02 ng eq./g）に比べて約400 倍高い値を示したが、小脳及び大脳中の濃度は、髄液に接しているにもかかわらず、それぞれ 78.93 ng eq./gおよび 36.99 ng eq./gと静脈内投与時の最大値の2~3 倍程度であったことから、髄腔内に投与された本薬が髄液中から上位中枢組織へ直接移行する経路の寄与は小さく、血液脳関門を介した脳への移行と同様に、上衣細胞を介した髄液から脳への移行も低いと考えられる。

機構は、本剤の脳内への移行特性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、全身オートラジオグラフィ試験で脳中のバクロフェン濃度が血液中濃度や髄液中濃度よりも低いこと、また、本薬の脳から血液への排泄クリアランスが血液から脳内への取り込みクリアランスよりも 27 倍高く、本薬を静脈内投与後のラット脳内にプロベネシドを持続投与すると本薬の脳内濃度が上昇すること（Deguchi Y et al, *Pharm Res*, 12: 1838-1844, 1995）から、本薬が血液脳関門や上衣細胞でトランスポーターに認識され、脳内から血液及び髄液中へ排泄されることが考えられ、脳においては排泄のトランスポーターが優位に働き、脳から汲み出す方向に働いていると考えていることを説明した。また申請者は、臨床での相互作用の程度を予測するには、トランスポーターの同定や  $K_i$  値の算出を行い、さらにそれらの寄与率を評価する方法論を構築する等、現状では困難であるが、臨床でのプロベネシドの組織中濃度をもとに考察すると、ラットでの実験では、高濃度（30-120 mM）のプロベネシドを脳内に持続注入した時に相互作用が観察されているが、臨床でのプロベネシドの血中濃度（約 200 µg/mL、0.7 mM）（Dayton PG et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 140: 278-286, 1963）は、その 40-170 分の 1 であり、脳中の濃度は更に低いものと予想され、臨床で用いられている用量でプロベネシドを併用したとしても、本薬の脳内への移行性が影響を受ける可能性は高くないものと考えられることを説明した。

審査センターは、用法・用量について、1日用量（50~250 µg）及び1日用量の上限（600 µg）で予想される髄液中濃度について、用量設定期及び維持期それぞれの時期を考慮して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人と外国人で薬物動態に大きな違いはないと考えられることから、外国人での薬物動

態データをもとに髄液中濃度の解析を行い、髄腔内持続投与時のクリアランスは29.9 mL/h であり、髄液中濃度＝投与速度（1日用量）／クリアランスより、50 µg/day（2083.3 ng/h）投与時の髄液中濃度は69.7 ng/mL、250 µg/day（10416.7 ng/h）投与時は348.4 ng/mL、600 µg/day（25000.0 ng/h）投与時は836.1 ng/mLと算出され、通常の1 日用量の範囲（50～250 µg/day）の髄液中濃度は、点推定値で70～350 ng/mL程度、1日用量の上限（600 µg/day）は840 ng/mL程度となるが、個体差により濃度は変動することも考えられたことを回答した。

審査センターは、本剤髄腔内投与時の薬物動態に日本人と外国人で差がないと申請者は主張しているが、検討された症例数が少ないことから、経口投与時の薬物動態についても比較し、その類似性について申請者の見解を示すよう求めた。また、海外と国内の原疾患が同じ場合には、同用量（50µg）投与時に、日本人で髄液中パクロフェン濃度が高くなる傾向が認められたことについても説明するよう求めた。

申請者は、国内試験では、健康成人にギャバロン錠10 mg（6名）を食後単回投与した場合、投与後3.0時間で最高血中濃度（121.8 ng/mL）に達し、生物学的半減期は3.6 時間、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は78.7%であり、海外試験では、健康成人2名に<sup>14</sup>C標識体10 mgを空腹時単回投与した場合、投与2 時間後で最高血中濃度（総放射活性：160 ng/mL及び290 ng/mL）に達し、生物学的半減期は3～5 時間、尿中排泄率は総放射活性で83～93%であり、パクロフェンの剤形、食事条件、測定方法など試験条件が異なるが、パクロフェン経口投与時の薬物動態については日本人と外国人で大きな差はないと考える旨を回答した。

また、本剤の髄腔内単回投与時に日本人の方が外国人より髄液中濃度が高くなる傾向があることについて申請者は、国内外の試験を比較すると薬剤の投与部位及び髄液の採取部位（レベル）が、国内試験では第2腰椎から第4腰椎（L2-4）、外国試験では第12胸椎から第2腰椎（T12-L2）と異なることが影響を及ぼすと考えられたこと、すなわち脊髄の最下端部（円錐）は第1腰椎（L1）の高さで終わっているため、L2以下の脊椎腔には脊髄はなく、脊椎腔は大きく広がっており、脊椎腔が小さなL1までの部位に比べL2から第5 腰椎（L5）にかけては髄液の流速は緩やかであり、T12-L2 に投与した場合と比較するとL2-4 では薬液の拡散は遅くなるため、同じ採取時間でも採取部位の違いにより国内試験の方が高濃度の結果になりうるものと考えられ、こうした採取部位の違いによる影響を除けば、原疾患に起因する等、人種差による影響よりも患者間での変動が大きいものとするを説明した。

審査センターは、パクロフェンを髄腔内投与した場合に、かなりの個体間変動が認められた理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、個体間の変動要因として①生理的変動（髄液量、髄液産生量、ターンオーバーは、各々100～150 mL/man、500 mL/day、3.3～5.0 回/day）（高瀬貞夫他、*神経内科* 7: 215-32, 1992）、②疾患に起因する変動（脊髄に器質的障害が認められる場合、髄液の流速が影響を受ける（流速の低下）ことが知られており（Watabe N et al, *Neurosurgery*; 44:779-784, 1999）、そのような場合に髄腔内からのパクロフェン消失が遅延する可能性が考えられる）、③投与方法による変動（バルボタージ法（ポンピング：髄液を出し入れしながら投与する方法）により投与すると規定しているが、ポンピングの回数および出し入れする髄液量が多いほど、髄液中のパクロフェンの拡散が早まり、消失速度も大きくなる）などがあると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤に対する反応には個人差もあり、患者の症状等に応じて、本剤の用量を慎重に調節する必要があると考える（ト項参照）。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請については2001年4月23日に希少疾病用医薬品として指定されており、対象患者数が少なく、髄腔内投与のためのポンプシステムの植込みを伴うため、治験での被験者数は限定されると予想され、国内試験（添付資料 5.3.5.2-1: 試験番号 DL404-01）は海外での主要な臨床試験（添付資料 5.3.5.1-2: Protocol II 及び添付資料 5.3.5.1-5: Protocol XI）でのプロトコルと可能な限り類似・整合させた上で実施された。そして、本申請は、ブリッジングに基づく申請ではないものの、海外での主要な臨床試験成績についても国内試験成績を補完する目的で提出された。

### (1) 国内第Ⅲ相試験（添付資料番号 5.3.5.2-1: 試験番号 DL404-01<20 年 月～20 年 月>）

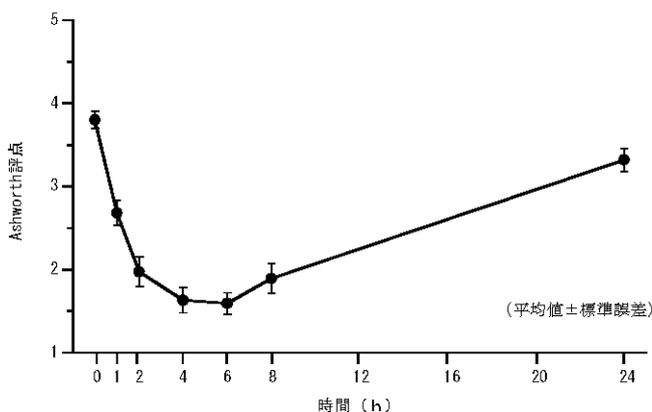
既存治療で十分な効果が認められない脊髄又は脳由来の重度痙性麻痺患者（目標症例 40 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。本試験はスクリーニング試験と長期持続投与試験からなる。

#### 1) スクリーニング試験

用法・用量は、初回用量本剤 50 µg（体重 20 kg 未満の場合には 25 µg）をバルボタージ法（ポンピングによる攪拌）により腰部から髄腔内へ単回投与し、有効性が認められなかった場合には 75 µg、さらに有効性が認められなかった場合には 100 µg を、それぞれ前投与から最低 24 時間置いて投与すると設定され、投与後 24 時間観察すると設定された。

総投与症例数は 25 例（脊髄由来 21 例、脳由来 4 例）（平均年齢 41.1 歳）で、全例が FAS（Full Analysis Set）解析対象であり、選択基準違反又は評価項目欠測 4 例を除く 21 例（脊髄由来 18 例、脳由来 3 例）が PPS（Per Protocol Set）解析対象であった。25 例の原疾患は、脊髄由来が脊髄損傷 12 例、脊髄小脳変性症（遺伝性痙性対麻痺）4 例、脊髄血管障害 3 例、後縦靭帯骨化症 1 例、頸部脊椎症 1 例、脳由来が痙性脳性麻痺 2 例、頭部外傷 2 例であった。なお、本対象での最終投与量は、25 µg が 1 例、50 µg が 23 例、75 µg が 1 例であった。

主要評価項目である投与 4 時間後での下肢 4 部位（股関節外転、股関節屈曲、膝関節屈曲、足関節背屈）



の左右計 8 部位における平均 Ashworth 評点

(1: 「筋緊張の増加なし」～5: 「完全に硬直している」までの 5 段階スコア評価) は、本剤投与前

(平均値 ± 標準誤差: 3.80 ± 0.10) に比して平均

2.18 (95%信頼区間: 1.92～2.45) 減少し、有意な

抗痙縮効果が認められた (対応のある t 検定

$p < 0.001$ )。投与後の各時間での平均 Ashworth 評

点は左図のように推移した。なお、脊髄由来と脳

由来で層別して解析した場合には、脳由来の患者

で変化量が少なかったが、いずれの群でも投与前に比べ有意な改善が認められた (投与前と 4 時間後での平均 Ashworth 評点変化量: 脊髄由来 2.35;  $p < 0.001$ 、脳由来 1.38,  $p = 0.005$ )。

なお、脳由来患者での上肢 4 部位（手関節屈曲、手関節伸展、肘関節屈曲、肘関節伸展）の左右合計

8 部位の平均 Ashworth 評点（平均値±標準誤差, n=4）は、投与前で 2.38±0.47、4 時間後で 1.91±0.31 などであり、1 時間後から 24 時間後までの各時点において有意な改善は認められなかった。

有害事象は、76.0 % (19/25 例) で認められ、死亡及び重篤な事象はスクリーニング試験では認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、44.0 % (11/25 例) で認められ、主な事象は、頭痛 4 例、無力症 3 例、感覚減退 3 例、血圧低下 3 例等であった。

臨床検査値異常は、8 % (2/25 例) で認められ、CPK 増加及び LDH 増加 1 例、CPK 増加 1 例の計 2 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

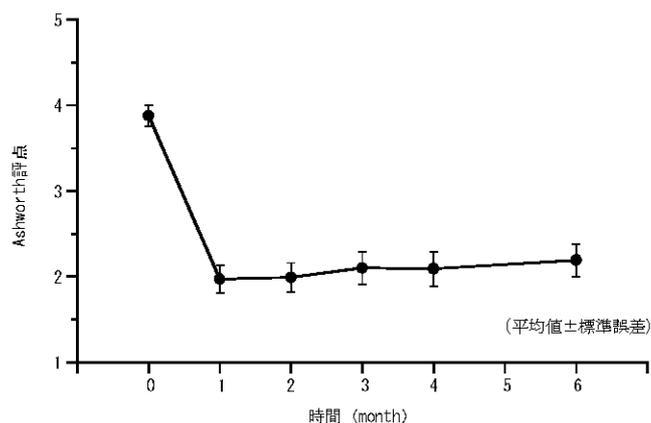
以上から申請者は、重度痙性麻痺患者において、本剤の髄腔内単回投与 1 時間後から 8 時間後にかけて、抗痙縮効果が確認され、投与後重度の副作用は認められなかった旨を説明した。

## 2) 長期持続投与試験

スクリーニング試験で有効性が確認され、再同意が得られた患者に対して、スクリーニング試験の観察終了時から 30 日以内にポンプシステム（シンクロメッド EL<sup>®</sup>ポンプ、インデュラカテーテル、シンクロメッドプログラマが、日本メドトロニック株式会社より別途医療用具として承認申請されている）の腹部皮下への植込み手術が行われ、本剤はポンプにより投与速度が調節され、カテーテルを通じて髄腔内へ投与された。用法・用量について、初回用量は、スクリーニング試験での用量の 2 倍量を 1 日量として連続投与、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。ただし、スクリーニング試験で 8 時間後の評価で有効と判定された患者及び因果関係が否定できない有害事象（グレード 2 以下）が発現した患者に対する用量は、スクリーニング試験時と同一と設定された。初回投与 24 時間以後、術後 60 日までは、期待する臨床効果が達成されるまで、1 日投与量を直前の投与量に対して、脊髄由来の場合 30 %以内の範囲で、脳由来の場合 15%以内の範囲で 24 時間に 1 回増量可、術後 61 日以降では、脊髄由来の場合 40 %以内の範囲で、脳由来の場合 20%以内の範囲で 24 時間に 1 回増量可と設定され、増量の上限は 600 µg/日と設定された。また、有害事象が認められた場合には、1 日投与量を 20 %以内の範囲で減量可と設定された。

スクリーニング試験での FAS 解析対象 25 例のうち、被験者による中止申し入れ 1 例を除く 24 例がスクリーニング試験を完了したが、このうち被験者による中止の申し入れ 3 例、有害事象（血圧低下）による中止 1 例の計 4 例を除く 20 例（脊髄由来 16 例、脳由来 4 例）に対してポンプシステム植込み手術が行われ、全例が FAS 解析対象であり、選択基準違反（抗痙縮剤による薬物治療）又は評価項目欠測 3 例を除く 17 例（脊髄由来 14 例、脳由来 3 例）が PPS 解析対象であった。

長期持続投与試験での評価は、DL404-01 試験において副次評価として位置づけられており、下肢左



右合計 8 部位の術後 6 ヶ月後での平均 Ashworth 評点は、本剤投与前に比べて平均 1.72 (95 %信頼区間: 1.37~2.06) 減少し、有意な抗痙縮効果が認められた（対応のある t 検定  $p < 0.001$ ）。投与後の各時点での平均 Ashworth 評点は左図のように推移し、投与後いずれの時点でも有意な改善が認められた。

なお、脳由来患者での上肢左右合計 8 部位の平均 Ashworth 評点（平均値±標準誤差, n=4）は、投与前

で  $2.38 \pm 0.47$ 、3 ヶ月後で  $1.91 \pm 0.29$ 、6 ヶ月後で  $2.03 \pm 0.33$  であり、1 ヶ月後から 6 ヶ月後までの各時点において有意な改善は認められなかった ( $p > 0.05$ )。

長期持続投与試験時の有害事象は、100% (20/20 例) で認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象として、カテーテルの断裂及び創傷感染 1 例、カテーテル閉塞の疑い 1 例、髄腔側カテーテルの自然抜去 1 例、カテーテルの移動 1 例、術後感染及び鼻咽頭炎 1 例の計 5 例が認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されている。なお、カテーテル閉塞の疑い、カテーテルの自然抜去、カテーテルの移動については、治験用具との関連性については「不明」と判定されており、因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定できなかった有害事象は、55.0% (11/20 例) で認められ、主な事象は、頭痛 3 例、便秘 2 例、呼吸困難 1 例等であった。

臨床検査異常は、5.0% (1/20 例) で認められ、Al-p 増加 1 例であったが本剤との因果関係は否定されている。

以上から申請者は、投与量を適宜調整することで、適切に抗痙縮効果を持続させることが可能であり、痙縮症状の急激な変化や有害事象の発現に十分注意し、適切な処置を行うことで安全も担保できると考える旨を説明した。

## (2) 長期安全性試験 (添付資料番号 5.3.5.2-1S: 試験番号 DL404-02 <20 年 月 ~ 継続中 >)

長期持続投与試験 (DL404-01) が完了した症例を対象に、長期投与時の安全性を検討するため継続試験が実施されている。用法・用量は、長期持続投与試験終了時の用量を継続投与、調節が必要な場合には、脊髄由来の場合 40% 以内の範囲で、脳由来の場合 20% 以内の範囲で 24 時間に 1 回増量可、増量上限は、脊髄由来の場合で 1500  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、脳由来の場合で 1000  $\mu\text{g}/\text{日}$  (16 歳以下については 800  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) と設定された。また、減量する場合には、1 日投与量を 20% 以内の範囲で減量可と設定された。

長期持続投与試験 20 例のうち試験中止申し入れ 1 例を除く 19 例が本試験に移行し、19 例全例が FAS 解析対象 (有効性及び安全性) であった。なお、本試験は現在も継続中であり、以下は 2004 年 月 日時点での結果である。

下肢左右合計 8 部位における平均 Ashworth 評点 (平均値  $\pm$  標準誤差) は、9 ヶ月後で  $2.13 \pm 0.16$ 、12 ヶ月後で  $2.01 \pm 0.17$ 、24 ヶ月後で  $2.00 \pm 0.36$  であり、いずれの時点においても本剤投与前との比較で有意な改善が認められた。

有害事象 (ポンプ植込み後 6 ヶ月以降の事象) は、84.2% (16/19 例) で認められ、死亡例はなかったが、重篤な有害事象として、カテーテル先端が硬膜下腔に存在 2 例、体重増加 1 例、ブドウ球菌感染 1 例の計 4 例が認められたが、前 2 例については手技との関連があり又は不明と判定されているが、本剤あるいは医療用具との因果関係はいずれも否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は 57.9% (11/19 例) で認められ、主な事象は、便秘 2 例、悪心 2 例、嘔吐 2 例、倦怠感 2 例、頭痛 2 例、感覚減退 2 例、そう痒症 2 例、末梢冷感 2 例等であった。

臨床検査値異常 (ポンプ植込み後 6 ヶ月以降の事象) は、15.8% (3/19 例) で認められ、内訳は C-反応性タンパク増加 2 例、CPK 増加 2 例、乳酸脱水素酵素増加 1 例、尿酸増加 1 例であり、CPK 増加、乳酸脱水素酵素増加、尿酸増加の各 1 例については本剤との因果関係は不明と判定されており否定されていない。

以上から申請者は、患者を定期的に観察することで、本剤の有効性が長期（2年以上）にわたり維持されることが確認され、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

### （3）海外試験

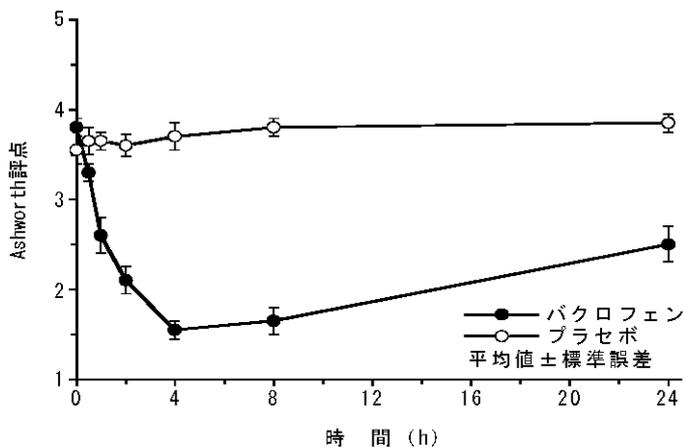
#### 1）脊髄由来患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（添付資料番号 5.3.5.1-2: protocol II <D87-016><19 年 月～19 年 月、治験完了 19 年 月>）

脊髄損傷あるいは多発性硬化症が原因の重度痙性麻痺患者（目標症例数 50 例）を対象に、バクロフェン髄腔内投与時の安全性及び有効性を検討するため、スクリーニング試験として無作為化プラセボ対照二重盲検交叉比較試験が、その後の長期持続投与試験として非盲検非対照試験が実施された。

##### ①スクリーニング試験

用法・用量は、バクロフェンの髄注用製剤（Lioresal<sup>®</sup> Injection）を用い、バクロフェン 50 µg 又はプラセボを二重盲検下で交互に第 1 日又は第 2 日に腰部から髄腔内へ単回投与し、第 3 日に開鍵して有効性が認められなかった患者については無作為化の後、第 3 日と第 4 日にバクロフェン 75 µg 又はプラセボを投与、さらに有効性が認められなかった場合には、同様に第 5 日と第 6 日目にバクロフェン 100 µg 又はプラセボを投与と設定された。

総投与症例数は 45 例（平均年齢 38.2 歳）で全例が安全性解析対象であり、選択基準違反 1 例、スクリーニング期プラセボ未投与 1 例を除く 43 例（脊髄損傷 31 例、多発性硬化症 12 例）が有効性解析対象であった。なお、本対象での最終投与量は、50 µg が 35 例、75 µg が 6 例、100 µg が 2 例であった。なお、本試験はその後も継続されており、有効性については 43 例でのみ解析されているが、安全性については、治験完了時までの 100 例を対象とした解析が実施されている。



下肢左右合計 8 部位における平均 Ashworth 評点（平均値 ± 標準誤差）は、左図のように推移し、プラセボ投与前で  $3.57 \pm 0.13$ 、バクロフェン投与前で  $3.83 \pm 0.11$  であったが、投与 4 時間後（主要評価項目）では、プラセボ投与時で  $3.67 \pm 0.13$ 、バクロフェン投与時で  $1.57 \pm 0.12$  となり群間に有意差が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定  $p < 0.001$ ）。またバクロフェン投与時では投与前との比較でも有意差が認められた。

有害事象について 13.0 %（13/100 例）で認められ、スクリーニング期に死亡及び重篤例はなく、主な事象は脱力感 3 例、低血圧 2 例（発現時の投与群については収集されていない）であったが、因果関係は判定されていない。

臨床検査は実施されていない。

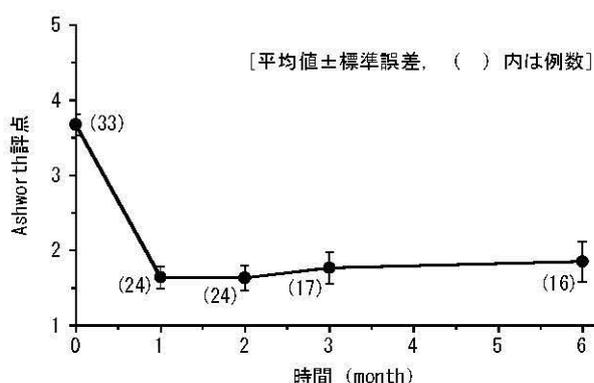
以上から申請者は、脊髄由来痙性麻痺患者において、バクロフェンのプラセボを上回る有効性が確認され、安全性上も特に問題はないと考える旨を説明した。

##### ②長期持続投与試験

スクリーニング試験で有効性が確認された患者を対象に、スクリーニング試験の観察終了時から 30

日以内にポンプシステム（シンクロメッド®ポンプ：国内試験では改良型のシンクロメッドEL®ポンプが使用（以下、海外試験で同様））の腹部皮下への植込み手術が行われ、バクロフェンはポンプにより投与速度が調節され、カテーテルを通じて髄腔内へ投与された。用法・用量については、スクリーニング試験での最小有効量の1.5～2.0倍に相当する量を1日量として連続投与と設定され、その後は、投与量を30%ずつ漸増し、平均Ashworth評点が1あるいは2、及びSpasm評点が0～2を達成できる投与量を調整すると設定され、投与期間は6ヶ月間と設定された。

スクリーニング試験での有効性解析対象である45例がスクリーニング試験を完了したが、そのうち効果なし、ポンプシステム植込み辞退あるいは待機中等11例を除く34例に対してポンプシステム植込み手術が行われ、全例が安全性解析対象であり、対象外疾患1例を除く33例が有効性解析対象であった。なお、本試験はその後も継続されており、有効性については33例でのみ解析されているが、安全性については、スクリーニング試験での対象100例のうち、スクリーニング試験で中止した17例を除く83例を対象とした解析が実施されている。



下肢左右合計8部位の平均Ashworth評点（平均値±標準誤差）は、左図のように投与前3.67±0.14から投与6ヶ月後で1.85±0.27に低下し、投与後いずれの時点でも有意な抗痙縮効果が認められた（Wilcoxon符号付順位検定p<0.001）。

有害事象は、71.1%（59/83例）で認められ、死亡例は試験期間中に5例（心筋梗塞2例、心不全1例、心筋症1例、原疾患悪化1例）、その後の追跡時に8例（原疾患悪化3例、感染症3例（肺炎、敗血症等）、卵巣がん再発1例、自殺1例）の計13例で認められたが、いずれも因果関係は否定されている。なお、重篤な有害事象は認められず、その他の主な事象は脱力感22例、筋緊張低下16例、傾眠11例、便秘10例等であったが、因果関係は判定されていない。

臨床検査は83例中17例についてのみ実施され、これらの症例でBUN減少3例、総コレステロール上昇3例（13例で測定）等であったが、因果関係は判定されていない。

以上から申請者は、脊髄由来痙性麻痺患者を定期的に観察し、安全性を確認することで、長期間（6ヶ月以上）に渡って有効性は維持されると考える旨を説明した。

## 2) 脊髄由来患者を対象とした海外第Ⅲ相長期試験（添付資料番号5.3.5.2-2: protocol IB<D84-005><19年月～19年月、治験完了19年月>）

脊髄損傷あるいは多発性硬化症が原因の重度痙縮患者（目標症例数20例）を対象に、植込み型ポンプによるバクロフェンの髄腔内持続投与の長期安全性を検討するために、非盲検非対照長期試験が実施された。用法・用量は、スクリーニング試験（バクロフェン（Lioresal® Injection）100µgまでの用量を髄腔内投与）で有効性が認められた患者に対して、ポンプシステムの植込み手術が実施され、スクリーニング試験での最小有効量の1.0～2.0倍に相当する量を1日量として連続投与と設定され、その後は、投与量を30%ずつ漸増し、平均Ashworth評点が1あるいは2、及びSpasm評点が0～2を達成できる投与

量を調整すると設定され、投与期間は4ヶ月以上と設定された。

スクリーニング試験の対象は34例（平均年齢40.0歳）で全例が安全性解析対象であり、うち2例（効果なし1例、持続投与ポンプ植込み辞退1例）が長期試験へ移行せず、また対象外疾患2例、年齢違反1例の計3例を除く29例（脊髄損傷15例、多発性硬化症14例）が有効性解析対象であった。

下肢左右合計8部位における平均Ashworth評点（平均値±標準誤差）は、スクリーニング試験投与前に $3.90 \pm 0.20$ であったが、速やかに低下し投与12ヶ月後で $1.03 \pm 0.03$ 、24ヶ月後で $1.11 \pm 0.06$ と有意な改善の維持が認められた（Wilcoxon符号付順位検定 $P < 0.0001$ ）。なお、36ヶ月、48ヶ月後においても症例数は少ないものの改善の維持が認められた。

有害事象は、94.1%（32/34例）で認められ、死亡例は試験期間中に4例（転移性がん、脳卒中、肺塞栓症、誤嚥性肺炎各1例）、その後の追跡時に3例（心筋梗塞1例、原疾患悪化2例<うち1例は肺炎を合併>）の計7例が認められているが、いずれも因果関係は否定されている。なお、重篤な有害事象は認められず、その他の主な事象は、脱力感14例、傾眠13例、頭痛5例、言語不明瞭5例、浮腫5例、便秘5例等であったが、因果関係は判定されていない。

臨床検査は実施されていない。

以上から申請者は、脊髄由来痙性麻痺患者を定期的に観察し、安全性を確認することで、長期間（4年以上）に渡って本剤の有効性は維持されると考える旨を説明した。

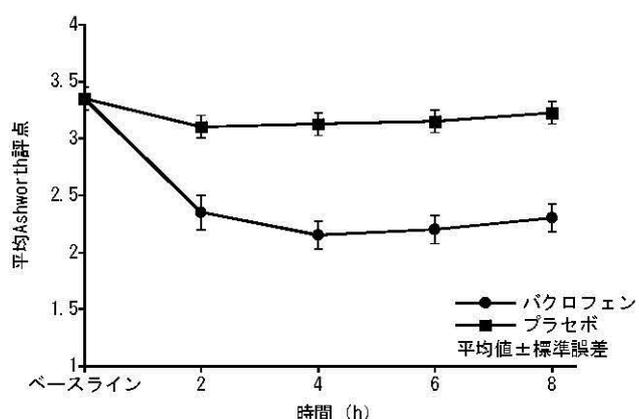
### 3) 脳由来患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（添付資料番号 5.3.5.1-5: protocol XI<D92-033><19 年 月～19 年 月、治験完了時 19 年 月>）

脳性麻痺が原因の重度痙性麻痺患者（3歳以上の小児を含む：目標症例数50例）を対象に、バクロフェン髄腔内投与時の安全性及び有効性を検討するため、スクリーニング試験として無作為化プラセボ対照二重盲検交叉比較試験が、その後の長期持続投与試験として非盲検非対照試験が実施された。

#### ①スクリーニング試験

用法・用量は、Lioresal<sup>®</sup> Injection を用い、バクロフェン 50 µg 又はプラセボを二重盲検下で交互に第1日目又は第3日目に髄腔内へ単回投与（2日目は休薬）し、無効の場合非盲検下で4日目に75 µg を投与、さらに無効の場合には5日目に100 µg を投与と設定された。

総投与症例数は51例全例が安全性及び有効性解析対象で、本試験には小児も含まれている（平均年齢11.2歳）。なお、51例中10例が75 µg に、2例が100 µg まで増量されている。



下肢左右合計8部位における平均Ashworth評点（平均値±標準誤差）は、左図のように推移し、プラセボ投与前で $3.34 \pm 0.07$ 、バクロフェン投与前で $3.36 \pm 0.09$ であったが、投与4時間後（主要評価項目）では、プラセボ投与時で $3.11 \pm 0.14$ 、バクロフェン投与時で $2.14 \pm 0.12$ となり群間に有意差が認められた（Wilcoxon符号付順位検定 $p < 0.001$ ）。またバクロフェン群では投与前との比較でも有意差が認められた。上肢左右合計8部位の平均Ashworth評点においてもバクロフェン投与群で有

意な改善が認められた。なお、75 µg 又は 100 µg 投与時での平均 Ashworth 評点は、50 µg 投与時よりもさらに低下した。

有害事象は、29.4% (15/51 例) で認められ、死亡例はなく、重篤な有害事象は 3 例 (反応性遅延、傾眠及び嘔吐 1 例、嘔気、嘔吐、アジテーション、白血球増加及び眼振 1 例、髄膜炎 1 例) で認められたが、髄膜炎 1 例以外の事象について因果関係は否定されていない。なお、いずれの事象も消失又は回復した。その他の主な事象は、嘔気/嘔吐 7 例、傾眠 4 例、頭痛 3 例等であったが、因果関係は判定されていない。

臨床検査は実施されていない。

以上から申請者は、脳由来痙性麻痺において、バクロフェンのプラセボを上回る有効性が確認され、安全性上も特に問題はないと考える旨を説明した。

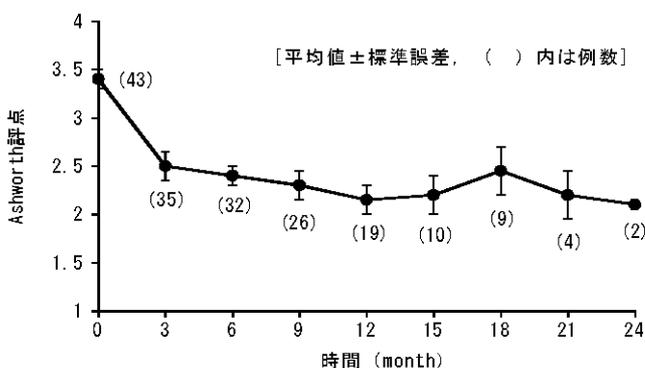
## ②長期持続投与試験

スクリーニング試験で有効性が確認され、ポンプシステムの植込み手術が実施された患者を対象に、バクロフェンが髄腔内へ投与された。用法・用量は、スクリーニング試験での最小有効量の 2 倍量を 1 日量として連続投与と設定され、その後は、平均 Ashworth 評点が 1 あるいは 2 であることなどを維持できるように 1 日投与量を通常は 5~15%、24 時間に 1 度 40% まで増量可能と設定され、投与期間は特に設定されていない。

スクリーニング試験の 51 例のうち、効果なし、ポンプシステム植込み辞退あるいは待機中等 8 例を除く 43 例に対してポンプ植込み術が行われ、全例が有効性及び安全性解析対象であった。なお、有効性は 43 例で解析しているが、ポンプシステム植込み待機中であった 2 例のうち 1 例が、その後試験に組み入れられたため、安全性は 44 例で解析している (他の 1 例は副作用のため移行せず)。

下肢左右合計 8 部位の平均 Ashworth 評点 (平均値±標準誤差) は、左図のように投与前  $3.39 \pm 0.08$  から、投与 6 ヶ月後で  $2.38 \pm 0.10$ 、投与 12 ヶ月後で  $2.10 \pm 0.14$ 、投与 18 ヶ月後で  $2.47 \pm 0.29$  に低下し、いずれの時点でも抗痙縮効果の維持が認められた。

有害事象は、86.4% (38/44 例) で認められ、死亡例は 2 例 (交通事故 1 例、呼吸不全及び肺炎 1 例) で認められたがいずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は



16 例 (痙攣発作 7 例、痙攣発作及び肺炎 1 例、痙攣発作及び大腸がん 1 例、痙攣発作及び便秘・イレウス 1 例、傾眠、脱力感、嘔吐、痙縮、ピリピリ感、灼熱感及びそう痒感 1 例、傾眠及び脱力感 1 例、感染 1 例、髄膜炎、感染及び傾眠 1 例、痙攣発作及び感染 1 例、筋緊張低下、傾眠及び痙攣発作 1 例) で認められ、髄膜炎、痙攣発作、肺炎、大腸がん、感染については因果関係が否定されたが、その他の事象については因果関係が否定されていない。なお、いずれの事象も消失又は回復した。その他の主な事象は、筋緊張低下 16 例、痙攣発作 12 例、傾眠 9 例、嘔吐 9 例等であったが、因果関係は判定されていない。

臨床検査については、51例のうち50例（うち8例欠測）で血糖値が、44例（うち7例欠測）で総タンパクが測定され、血糖値上昇6例、総タンパク上昇4例等が認められたが、因果関係は判定されていない。

以上から申請者は、脳由来形成麻痺患者を定期的に観察し、安全性を確認することで、長期間（1年以上）に渡って有効性は維持されると考える旨を説明した。

#### 4) 脳由来患者を対象とした海外第Ⅲ相長期試験（添付資料番号 5.3.5.1-4: protocol VI<19 年 月～19 年 月、治験完了19 年 月>）

脳性麻痺が原因の重度痙縮患者（目標症例数 30 例）を対象に、バクロフェン髄腔内投与時の安全性及び有効性を検討するため、スクリーニング試験として無作為化プラセボ対照二重盲検交叉比較試験が、その後の長期持続投与試験として非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は Lioresal® Injection を用い、スクリーニング試験ではプラセボ及び本剤 25、50 又は 100 µg を段階的に交互に髄腔内単回投与し、有効であった患者については、ポンプシステムの植込み手術が実施され、スクリーニング試験での最小有効用量の 1～2 倍量を 1 日量として連続投与と設定され、その後適宜増減可と設定された。

総症例数 82 例（小児も含まれており、平均年齢は 14.5 歳）のうちプラセボのみ投与の 1 例を除く 81 例が安全性解析対象であり、対象外疾患、割付ミス、同意撤回等 17 例を除く 64 例が有効性解析対象であった。また、スクリーニング試験での有効性解析対象 64 例のうち 53 例が有効と判定され長期持続投与試験へ移行した。53 例のうち対象外疾患と判定された 2 例を除く 51 例が長期での有効性解析対象であった。

下肢左右合計 10 部位の平均 Ashworth 評点（8 部位での評価＋膝関節伸展）（平均値±標準誤差）は、投与前 3.01±0.12（n=51）から 6 ヶ月後で 2.50±0.14（n=34）、12 ヶ月後で 2.06±0.14（n=24）、24 ヶ月後で 2.16±0.21（n=15）、36 ヶ月後で 1.95±0.39（n=7）、48 ヶ月後で 1.64±0.20（n=5）、60 ヶ月で 2.49±0.68（n=3）と推移し、抗痙縮効果の維持が認められた。

有害事象は 66.7 %（54/81 例）で認められ、死亡例はなく、重篤な有害事象は 15 例（痙攣発作 2 例、昏睡及び緊張低下 1 例、髄膜炎及び呼吸抑制 1 例、めまい、悪寒、攣縮及びそう痒感 1 例、知覚麻痺、呼吸抑制及び嘔吐 1 例、昏睡、呼吸抑制及び髄膜炎 1 例、傾眠、呼吸抑制及び筋緊張低下 1 例、反応性遅延、脱力感、筋緊張低下及び尿閉 1 例、幻覚、脱力感、反応性遅延、髄膜炎及びポケット部の感染 1 例、ポケット部の感染、頻呼吸、肺炎及び反応性遅延 1 例、頭痛 1 例、感染症 1 例、髄膜炎 1 例、呼吸抑制、傾眠及び脱力感 1 例）で認められ、痙攣発作、髄膜炎及びポケット部の感染、嘔吐（プラセボ時）、頻呼吸（患者既往）、肺炎（患者既往）、反応性遅延（患者既往）、頭痛及び感染症については因果関係が否定されているが、それ以外の事象については、因果関係は否定されていない。その他の主な事象は、筋緊張低下 24 例、頭痛 19 例、傾眠 18 例、嘔気／嘔吐 15 例、嘔吐 15 例等であったが、因果関係は判定されていない。

臨床検査は実施されていない。

以上から申請者は、脳由来痙性麻痺患者を定期的に観察し、安全性を確認することで、長期間（5年以上）に渡って有効性は維持されると考える旨を説明した。

#### 5) 脳損傷由来患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（添付資料番号 5.3.5.1-6: 試験番号 Protocol

#### XIV<D89-027><19 年 月～19 年 月>

頭部外傷による脳損傷が原因の重度痙縮患者（目標症例 10 例）を対象に、バクロフェン髄腔内投与時の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検交叉比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又はバクロフェン 50 µg を交互に第 1 日又は第 3 日に髄腔内へ単回投与と設定された（2 日目は休薬）。

総投与症例数は 11 例（平均年齢 26.4 歳）で全例が安全性及び有効性解析対象であった。

下肢左右合計 8 部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準誤差）は、プラセボ群で投与開始前 4.09±0.23 から投与 4 時間後で 3.77±0.38 へ、バクロフェン群で投与開始前 4.16±0.24 から投与 4 時間後で 2.16±0.17 と変化し、群間で有意差が認められた（Wilcoxon 符号付順位検定 p=0.0059）。また上肢左右合計 8 部位の平均 Ashworth 評点においてもバクロフェン投与群で有意な改善が認められた。

有害事象はプラセボ投与期での眠気 1 例のみで、その他特に認められなかった。臨床検査は実施されていない。

以上から申請者は、脳損傷による痙性麻痺患者においても、有効性が確認され、安全性上も問題はないと考える旨を説明した。

#### <審査の概略>

##### （1）本剤の投与対象と原疾患について

申請者は 7 つの基礎疾患に基づく重度の痙性麻痺（脊髄損傷、脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、後縦靭帯骨化症、頸部脊椎症、脳性麻痺、頭部外傷）を効能・効果として申請しているが、脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、頸部脊椎症及び後縦靭帯骨化症の 4 疾患については、米国試験でも、症例数がわずかにあるいは経験がなく、これら 4 疾患における本剤の有効性及び安全性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、海外（米国）臨床試験（5.3.5.3-2）において、脊髄小脳変性症が 5 例あり、1 例は効果不十分で中止、4 例はスクリーニング試験で有効性が確認され、3 例は長期持続投与試験へ移行し、そのうち 1 例は下肢の筋力低下により試験中止となったこと、頸部脊椎症 1 例は、スクリーニング試験で有効性が確認され、長期持続試験へ移行したこと、また公表文献では、遺伝性痙性対麻痺を中心とする脊髄小脳変性症 14 例、頸部脊椎症 4 例について有効であったとの報告（副作用については特に報告されていない）があること（Ochs G et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52: 933-939, 1989、Meythaler JM et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 71: 321-327, 1992、Bushman W et al, *Neurourology Urodyn*, 12: 163-170, 1993、Saltuari L et al, *Acta Neurol (Napoli)*, 14: 195-207, 1992、Ordia JI et al, *Neuromodulation*, 5: 16-24, 2002）、脊髄血管障害及び後縦靭帯骨化症については、該当する報告例がなかったが、本薬錠剤を用いた経口投与試験での成績では、他の原疾患の場合と同様の改善率が得られていること（5.4.1-1）を説明し、これらいずれの疾患においても、本剤の髄腔内投与で同等の成績が得られるものと考えている旨を説明した。

機構は、多発性硬化症が国内試験では 1 例も組み入れられなかった理由について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内試験でも多発性硬化症を対象疾患として含み、組み入れを推進していたものの、結果として 1 例も組み入れられなかったこと、原因として、日本での多発性硬化症有病率が欧米に比べて低く（約 1/30 程度）、本剤投与対象となる重度の患者はより少ないと考えられることを説明した。

機構は、本申請に関連して希少疾病用医薬品指定時に脊髄小脳変性症は「遺伝性痙性対麻痺」に限る

となっていたが、本申請では規定していない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、脊髄小脳変性症については、遺伝的背景が明確化している場合と不明な場合があり、国内臨床試験においては、遺伝性痙性対麻痺に分類されるものの遺伝的背景が不明な患者（症例番号: 02002、05002、05003）も組み入れられ、有効性が確認されており、脊髄小脳系の神経変性に伴う重度痙縮患者であれば、本剤の効果は同様であると考えられ、バクロフェン経口製剤でも規定していないことから本申請でも特に規定しなかった旨を説明した。

機構は、本剤については重度な痙性麻痺に対して使用されるものであることから、「効能・効果」においてその旨を明確化するよう求めた。

申請者は、効能・効果を「既存の抗痙縮剤治療で期待した効果が得られない重度の痙性麻痺」に変更すると回答した。

機構は、以上について、本申請が希少疾病医薬品として指定されていることから、対象となる患者数は限定されるものと考えられ、各疾患ごとに十分な症例数を確保して臨床試験を実施することが困難であったことについては理解するものである。脊髄小脳変性症、脊髄血管障害、頸部脊椎症及び後縦靭帯骨化症の4疾患については、国内外で少数例の経験しかないが、これらの疾患と他の疾患（脊髄損傷、脳性麻痺、頭部外傷）とを区別して評価すべきであるか、脳脊髄由来の重度な痙性麻痺に対して本剤の有効性及び安全性が確認されていると考えて差し支えないかについては、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

## （2）本剤の上肢に対する効果について

国内外の臨床試験における主要評価項目は、いずれも下肢関節の平均 Ashworth 評点と設定されており、国内試験では、スクリーニング試験及び長期持続試験のいずれにおいても、上肢の平均 Ashworth 評点では有意な改善が認められなかったことから、本剤の効能・効果については下肢の痙性麻痺に限定する必要はないか申請者の見解を求めた。

申請者は、上肢の痙性に対する効果は、国内試験（DL404-01）では患者数も少なく明確な有効性を確認することは出来なかったが、痙縮に伴う体幹の締め付け感では有意な改善が認められていること、海外臨床試験（protocol XI: 5.3.5.1-5 及び protocol XIV: 5.3.5.1-6）では 50 µg 群とプラセボ群との比較で有意な改善が認められていることを説明し、本剤の効能・効果を下肢の痙性麻痺に限定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、上肢や体幹への有効性を期待して、カテーテル先端を脊髄高位に留置することによる呼吸筋麻痺の危険性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、カテーテルをより高い位置（T6-T7 又は C7-T2）に留置した場合にも呼吸抑制等の副作用は認められず安全性上問題なく有効であったとの報告（Grabb PA et al, *Neurosurgery*, 45: 833-837, 1999、Burns AS et al, *Spinal Cord*, 39: 414-419, 2001、Albright AL, *J Child Neurol*, 18: S67-S78, 2003、Albright AL et al, *Dev Med Child Neurol*, 43: 652-657, 2001）もあるが、カテーテル先端位置と有害事象との関連を検討したようなデータはなく、カテーテルを高い位置に留置することについては推奨するものではないと考えていることを説明し、カテーテルの添付文書でカテーテルを高位に留置した場合の有効性及び安全性は確認されていない旨を記載する予定であると説明した。

機構は、体幹や上肢の痙性については一部の試験で副次的に評価されているのみであり、国内試験で

上肢の痙性改善は認められなかったこと、また、各試験の組み入れ基準には、上肢の痙性についての明確な記載がなく、被験者には上肢の機能に問題ない症例が多く含まれていたことから、本剤の上肢痙性麻痺に対する有効性及び安全性は明らかになっていないものとする。また、上肢や体幹の痙性改善を期待してカテーテル先端を脊髄高位に留置することで呼吸筋麻痺のリスクが増大する可能性を排除することはできず、十分な注意喚起が必要とする。添付文書等での記載の詳細については、専門協議での検討を踏まえて判断することとする。

### (3) 体躯が小さな患者への用法・用量について

今回の申請用法・用量において、体躯が極端に小さな患者（体重 20 kg 未満）への投与についても設定されていることから、設定根拠を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、海外での臨床試験（Protocol VI）において、9 例が 25 µg で投与を開始しており、うち 4 例が有効と判定されており、この結果を参考に国内スクリーニング試験での開始用量を成人の半量と定めたこと、実際に国内臨床試験において、低体重の成人患者（症例番号 07001: 18 歳、体重 14.4 kg）に本剤 25 µg が投与され、平均 Ashworth（下肢及び上肢）評点の改善が認められ、投与当日に有害事象として嘔吐及び頻脈が認められたが、投与前より観察されていた事象でストレスによるものと考えられ因果関係は否定されていることを説明した（投与翌日に気管支炎、MRSA 感染症及び発熱が認められたが気管支炎及び MRSA 感染症については気管切開中のため、発熱については脳性麻痺の緊張によるためと考えられ、いずれも因果関係は否定されている）。その上で申請者は、体躯が小さい患者に対する用法・用量を設定するだけの根拠が十分にあるとは言えないが、脳性麻痺患者では発育が障害されているケースも散見され、成人であっても体躯が小さい患者が存在し、初回用量については慎重に考慮する必要があると考え、添付文書での記載の変更について検討する旨を説明した。

機構は、体躯が小さな患者に対する用法・用量についても適切に設定されるべきであり、十分な注意喚起が必要とするが、現時点で、一般的に推奨できるほどのデータは得られておらず、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとする。

### (4) 本剤の髄腔内投与の臨床的位置づけについて

国内外におけるバクロフェン髄腔内投与の臨床的位置付け、利用方法等について、医療環境等の違いも踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内外ともに、まずバクロフェン経口投与を含む抗痙縮剤内服療法が用いられるが、抗痙縮剤内服療法で期待した効果がなく、痙縮が広範囲な場合にバクロフェン髄腔内投与が選択されると考えられること、ただし、海外では年齢が 5～10 歳程度の脳性麻痺患者に対して、脊髄後根切断術が用いられる場合や局所的な痙縮に対してはボツリヌス毒素の局所投与が広く利用されているが、国内では四肢の痙縮に対するボツリヌス毒素の局所投与は未承認で、神経破壊術や脊髄後根切断術も一般的ではないなどの違いがあることを説明した。

機構は、バクロフェン髄腔内投与の適応となる患者の定義を明確化し、実際に痙性麻痺患者の何割程度が本剤の投与対象となるのか具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、バクロフェン髄腔内投与療法が適用される患者は、①既存の抗痙縮剤の内服療法で期待した効果が認められない重度痙縮患者、②痙縮によって日常生活動作（Activity of Daily Living<ADL>）が

低下している、③本療法の開始にあたり、本剤の有効性、安全性について十分なインフォームドコンセントを受けた上で、本人または代諾者が文書により同意した患者、④患者の状態を把握でき、有害事象が発現した際に適切な対処のできる介護者が存在している、という条件を全て満たし、スクリーニング投与で効果が確認できた患者であると考えていること、本剤の適応となる重症度（Ashworth 評点が3点以上）の患者は痙性麻痺患者の17%であり（野々垣学, 総合リハビリテーション, 32: 371-375, 2004）、本療法への抵抗感から患者・家族が実際には希望しないといったことも想定され、臨床試験での持続投与への移行率が約8割であったことから、ポンプの植込みを完了し本剤を投与する患者は、痙性麻痺患者の約5%程度と考えている旨を説明した。

臨床試験では、バクロフェンを内服していた症例も含まれているが、有効性及び安全性に及ぼす影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では、25例中10例が経口バクロフェン（10～50 mg/日）を併用していたが、髄腔内濃度はバクロフェン 50 µg 髄腔内単回投与時で 350～1320 ng/mL であり、経口投与時での結果（60 mg/日経口投与時で約 64 ng/mL 以下: Knutsson E et al, *J Neuro Sci*, 23: 473-484, 1974: ただし外国人でのデータ）を大きく上回っていること、一方、血中バクロフェン濃度は、経口バクロフェン併用例で 18.5～116.0 ng/mL、非併用例で 0.4～0.6 ng/mL と髄腔内投与による影響はほとんどないと考えられることを説明し、経口バクロフェンを投与していても十分な効果が得られなかった患者を対象としており、本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響はほとんどなかったと考えている旨を説明した。その上で申請者は、本剤の臨床的位置づけとしては、髄腔内投与開始後には経口投与を中止し、切り替えて使用されるものであると考えていることを併せて説明した。

機構は、下肢の痙縮が低下することで、体幹を支持する下肢の機能が低下し、立位、車椅子やベッドへの移乗が障害され、かえって ADL が低下する可能性があることから、ADL 低下を防止するための対策について申請者の見解を求めた。

申請者は、下肢の痙縮が低下することで ADL が低下する可能性については否定できないが、痙縮の改善によるメリットとデメリット、痙縮改善と ADL とのバランスを本剤の用量調節で対応可能か否かについて事前に評価し、本剤の持続投与を適用すべきか否かを判断する必要があると考えていることを説明した。

機構は、本剤による治療とリハビリテーションの関係について、国内外での認識の差異、国内のリハビリテーション体制を説明し、本剤による痙縮治療後の追跡について、申請者として今後どのように対応するのか、治験中での対応も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、リハビリテーションの実施について国内外で認識の差はないと考えていること、国内の治験では、患者毎に必要とされるリハビリテーションは異なると考えられたため、プロトコルでリハビリテーション・プログラムの設定は行っていなかったこと、市販後については、バクロフェン髄腔内投与療法による治療ゴールの明確化及びそれへ向けた用量の調節やリハビリテーション・プログラムの設定が重要と考えており、本剤投与の担当医師とリハビリテーション実施者で、実施すべき及び実施したリハビリテーションの内容について情報を共有するための資料を準備し、本剤投与患者におけるリハビリテーションをサポートしたいと考えていることを説明した。

機構は、以上について、本剤とポンプシステムを組み合わせた治療法は、重度の痙性麻痺患者に対して、新たな選択肢を生むものであり、臨床的意義はあると考えるが、痙縮の改善度合いと ADL の改善

とのバランスを事前に十分評価し、本剤の有効性及び安全性について患者に対して十分なインフォームドコンセントが実施されるべきであると考え。また、本剤は疾患そのものを改善するものではなく、リハビリテーションを実施することの重要性についても、十分な情報提供がなされるべきであると考え。

#### (5) 本剤長期投与時の有効性と国内外差について

Ashworth 評点の変化量について、長期投与時に海外よりも国内で、脊髄由来よりも脳由来の痙性麻痺で変化量が少ないと考えられることについて、その理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外での Ashworth 評点は下記のようにあり、スクリーニング試験においては国内外で同様の変化を示しており、本剤に対する反応性に違いはないと考えていること、長期試験における Ashworth 評点の目標は、国内外とも 1~2 点の維持と設定されていたが、国内試験では、痙縮を日常の動作に利用している場合、すなわち、日常の立位や移乗時の体重支持などの動作に下肢の痙縮を利用している場合には、Ashworth 評点を 2~3 点で維持するよう用量が調整され、必要以上に Ashworth 評点を低下させなかった症例が存在するため（スクリーニング時においては、Ashworth 評点が 2 以下であったが、長期投与時には 2 より高い評点で推移した症例は 20 例中 7 例）、海外よりも変化量が小さくなったと考えられること、また、脳由来痙性麻痺は、一般的に脊髄由来痙性麻痺に比べ軽度であり、歩行が可能なケースも多く、目標とする Ashworth 評点が脊髄由来の場合に比べ高く設定される場合が多いため、脳由来痙性麻痺での変化量が少なくなったと考えられることを説明した。

試験名	Ashworth 評点	スクリーニング試験		長期持続投与試験					
		投与前	4 時間後	投与前	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後	4 カ月後	6 カ月後
国内試験 (脊髄由来)	評点	3.81	1.47	3.91	1.95	1.92	2.03	2.01	2.08
	変化量		2.35		1.89	1.99	1.88	1.94	1.86
国内試験 (脳由来)	評点	3.78	2.41	3.78	2.04	2.25	2.41	2.38	2.57
	変化量		1.38		1.75	1.53	1.37	1.40	1.22
Protocol II (脊髄由来)	評点	3.77	1.56	3.67	1.64	1.63	1.76		1.85
	変化量		2.21		2.03	2.04	1.91		1.82
Protocol XI (脳由来)	評点	3.36	2.14	3.39			2.50		2.38
	変化量		1.22				0.89		1.01

機構は、以上について了承するが、長期投与時の推移については、市販後調査において検討が必要と考える。

#### (6) 本剤の安全性に関する国内外での差異及び市販後の対策について

国内外で認められた有害事象、副作用を比較し、本剤の安全性が国内外で異なる可能性について、その外挿可能性も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、国内臨床試験での対象患者数が限られていることから、本剤の臨床開発にあたっては、海外臨床試験データにより臨床データを補完することを考慮し、国内臨床試験は、海外主要臨床試験の実施計画書に可能な限り類似させて実施し、患者の痙縮症状は国内外とも平均 Ashworth 評点が 3 以上と設定しており対象患者者に相違はないと考えられたこと、本剤は髄腔内に直接投与するもので、薬効発現に吸収・分布過程の影響を受けにくく、パクロフェン自体も代謝されないことから、民族的要因の影響は少ないものと考えていることを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の主な副作用は、単回投与期では、発熱、尿失禁、排尿困難、無

力症、頭痛、悪心、異常感、血圧低下、感覚減退、用量設定期では、頭痛、便秘等であり、また、重篤な事象としては、カテーテルのトラブルや感染症などが認められたが、直接的な比較は困難であるものの、いずれも海外臨床試験結果からの予測を超えるものではなく、大きな違いはないものと考えていることを説明した（機構注：海外臨床試験では有害事象について因果関係は判定されていない）。さらに、申請者は、国内第Ⅲ相試験では、ポンプシステムの植込み、使用方法等に関するトレーニング、離脱症状に関する注意喚起等を治験開始前に実施し、その後も適宜注意喚起を実施したことで、離脱症状、過量投与等の発現を防止できたと考えており、市販後には、講習会、インフォームドコンセントの取得等を実施することで、有害事象の早期発見と重症化の未然防止が可能と考えていることを説明した。

機構は、以上について、本申請が希少疾病医薬品に指定されていることも踏まえ、現時点で了承するが、本剤の安全性については、市販後に詳細に検討する必要があると考える（なお、市販後の対策については、下記「(7) 市販後の適正使用及び安全対策について」を参照）。

### (7) 市販後の適正使用及び安全対策について

本剤の過量投与、離脱症状を回避し、耐薬性等について適切に対応するためには、本剤及びポンプシステムに関して十分な教育を受けた医師のみが使用すべきであり、緊急時にも対応可能な施設において関係する診療科が連携して対応する必要がある。また、安全性及び有効性に関する情報が医療関係者のみではなく患者に対しても十分に提供されるべきであると考えているので、市販後の対策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、医師等に対する教育について、本剤投与に際して、医師及びその他医療関係者を対象とした講習会を実施し、本剤及びポンプシステムの使用方法、プログラム操作、過量投与、離脱症状、耐薬性発現等への対応策について研修すること、研修を修了した医師には、研修内容を理解し、遵守する旨の承諾書に署名してもらい、その医師を登録し、登録された医師がいる医療機関にのみ本剤を納入することを考えており、添付文書、「警告」の項で、講習を受け本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師が行うことと規定していることを説明した。また、登録医師以外の処方による本剤の払い出しを防止するため及び登録医師以外が本剤の投与準備、プログラミング等を実施しないために、薬剤師や看護師に対しても教育を実施し注意喚起することを計画している旨も併せて説明した。

次に本剤の投与を実施するための施設要件について申請者は、第2次救急医療（入院治療を必要とする重症救急患者を夜間や休日でも受け入れ可能）以上の体制が整っている施設であることが望ましいと考えており、緊急時に備えて、登録医師と救急医師との間で常に連携を取っておくことが必要であり、そのような連携が可能であると書面で確認できた医師のみを登録する予定であることを説明した。

そして申請者は患者等への情報提供について、添付文書、「使用上の注意」の項で、インフォームドコンセントの実施と文書による同意を明記しており、本治療開始前の同意取得を義務付けていること、具体的には、定期的な本剤をポンプに充填する必要性及び充填しなかった場合の危険性、異常な兆候が認められた場合やポンプのアラームがなった場合には直ぐに担当医師に連絡し、医師の指示に従う必要があることなどを説明する予定であり、また、本剤で治療中の患者が他院へ緊急搬送された場合も想定し、担当医師の氏名、連絡先等を記載した「緊急連絡カード」を患者が携帯することでより適切なサポートが可能になると考えていることなどを説明した。

機構は以上について了承するが、本剤使用前に医師等への十分なトレーニングが必要であることは無  
論のこと、本剤の安全性及び有効性については、十分な情報を患者にも提供し、患者が理解したことを  
確認した上で治療を開始するべきであり、本剤の適正使用及び更なる安全対策の必要性については、市  
販後に十分検討する必要があると考える。

#### (8) 耐薬性について

長期投与に伴って耐薬性が生じる可能性と、生じた場合の減薬、投与中止といった処置方法について、  
具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外試験で耐薬性の明確な判断基準はなかったものの、至適用量で効果が減弱し、増量し  
ても効果が維持できない場合に本剤の休薬が実施されたこと、その結果 662 例中 27 例 (4.1 %) で耐薬  
性が発現したと報告されており、これら 27 例の初回耐薬性発現用量は中央値で 660 µg/日 (最小: 120 µg/  
日、最大 1184µg/日)、耐薬性発現までの期間は中央値で 17.7 ヶ月 (最小: 0.7 ヶ月、最大 45.3 ヶ月) で  
あったことを説明し、国内における耐薬性の判断基準としては「個々の患者の至適用量で効果が減弱し、  
用量を十分に増量しても効果を維持できない場合、または、効果維持のため 1 日量の上限である 600 µg/  
日を超えるような増量が必要となった場合、かつ、カテーテルやポンプの不具合などが否定された場合」  
が妥当と考えていることを説明した。

その上で申請者は、耐薬性が発現した場合の対処法については、米国添付文書も参考にして、「耐薬  
性が発現したと判断された場合には、本剤の投与を 2~4 週間休止する。休止にあたっては、本剤の急  
激な投与中断による離脱症状の発現に注意し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、本剤の投与  
再開は用量設定期における初回投与量から始めること」を添付文書、「その他の注意」の項へ記載し、  
減量は 1 日投与量の 20 % 以内で行い、患者の状態を観察しながら初回 1 日用量まで減量するといった事  
項を別途中止基準として、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で記載すると説明し  
た (なお、離脱症状に対する注意喚起は、既に添付文書「重要な基本的注意」の項で記載されている)。

機構は、国内でも耐薬性が発現する可能性は否定できず、十分に注意する必要があるとあり、また、耐薬性  
が発現した場合の対処方法について、十分なデータは得られていないが、現時点では海外臨床試験成績  
も踏まえた注意喚起とすることで特に大きな問題はないと考えるが、市販後調査で十分に検討する必要  
があると考えた。

その他、機構は、ポンプシステムと一般生活で暴露する電気信号、電磁場との干渉について説明を求  
めたところ、申請者は、1.5T の磁気共鳴画像 (MRI) 撮影中にはポンプが一時的に停止することが確認  
されており、MRI 実施に際しては 2.0T 以上の MRI は推奨できず、適宜経口投与の追加を検討し、ポン  
プ設定の確認等を実施する必要がある旨をポンプの添付文書、「使用上の注意」の項で記載しているこ  
と、また、携帯電話信号に対しては影響がないことが確認されていること、装置全体がチタンの金属内  
に密閉封入されており、万引き防止装置等と干渉して誤作動を起こす可能性はなく、海外で該当する報  
告はないこと、空港等の金属探知機には反応する可能性があるが、ポンプ動作そのものには影響はない  
と考えていることなどを説明し、機構は現時点で問題はないと判断した。

また、添付文書での記載についても、海外での変更等を考慮して再度検討するよう求めたところ、ス  
クリーニング時及びポンプシステム植込み直後には、蘇生設備を確保して実施すること、突然大量に増

量する必要が生じた場合には、ポンプ又はカテーテルの不具合を疑う必要があること、経口抗痙縮薬の漸次中止を検討すること、日常生活動作を適切に保持するためにはある程度の痙縮を残すことについても検討が必要であること、髄液の循環異常を示す患者では作用が変化するおそれもあり注意が必要であることに関する注意喚起が「用法・用量に関連する使用上の注意」又は「適用上の注意」の項へ追記された。

### 3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（添付資料 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく、GCP 適合と判断した。

### 4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の脊髄又は脳由来の重度痙性麻痺に対する有効性は示されていると判断するが、効能・効果、用法・用量等での記載等についてはさらに検討が必要である。安全性については、離脱症状の発現、呼吸抑制等の発現に十分に注意する必要があるとあり、長期投与時の安全性も含めて市販後調査で検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 17 年 2 月 1 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

### ホ. 薬理に関する資料

新生ラット摘出脊髄標本での試験結果（Otsuka M & Yanagisawa M, *J Exp Biol*, 89: 201-214, 1980）については、本薬の薬理作用を誤解させるおそれがあるとの専門委員の意見も踏まえ、申請資料及び添付文書中から、当該記載を削除することとなった。

### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

#### （1）本剤の効能・効果、用法・用量に関連する事項について

本剤は重度の痙性麻痺に対する対症療法であり、痙性麻痺に至る原因疾患については区別する必要はないとの専門委員の意見があったこと、本申請については希少疾病用医薬品として指定されており、各疾患ごとに十分な症例数を確保した検討が実質的に困難であると考えられることなどを踏まえ、機構は、本剤の「効能・効果」を以下のように整備するとともに、多発性硬化症については、海外の臨床試験では該当症例が認められたものの、国内臨床試験では該当症例が組み入れられていないことから、有効性及び安全性が確立しておらず、髄膜炎のリスク等について十分考慮する必要がある旨を「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載するよう申請者に求めた。なお、この変更においても、本剤の投与対象患者数は、厚生労働省における患者調査等の結果から 11,000～16,000 人程度であり、希少疾病用医薬品としての指定要件（5 万人以下）は満たしているとの説明が申請者よりなされた。

〔効能・効果〕

脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）

また機構は、本剤の上肢に対する効果については明確に示されておらず、臨床試験では、いずれもカテーテル先端を第十胸椎以下に設置して本剤が投与されており、カテーテルを脊髄高位に留置した場合の安全性についても確立されていないことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」に、以下の事項を記載するよう申請者に求めた。

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（以下を追記）

上肢痙縮に対する有効性及び安全性は確立していない〔臨床試験では下肢痙縮に対してのみ有効性が認められている〕。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（以下を追記）

臨床試験では、カテーテル先端を第十胸椎（T10）以下に設置して本剤が投与されており、より高位に留置した場合には、呼吸抑制等の重篤な副作用が発現するおそれがあるので注意すること。

さらに機構は、体躯が極端に小さな患者への用法・用量についても、現時点で十分なデータは得られておらず、一般的に推奨できる用法・用量は確立していないと判断し、用法・用量欄に具体的な投与量を記載するよりも、当該患者への投与にあたっては、通常よりも低用量から開始する必要性を注意喚起する方が適切であると考え、当該患者への用法・用量に関する記載を用法・用量欄から削除し、「用法・用量に関連する使用上の注意」へ以下の事項を記載するよう申請者に求めた。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（以下を追記）

体躯が極端に小さな患者の場合には、通常よりも低用量からスクリーニング試験を開始することを考慮すること。

申請者は、以上について了承した。

## （２）市販後の対応・調査について

本剤については、専用のポンプシステムと組み合わせて使用されるものであり、本剤及びポンプシステム（以下、「本システム」）の安全性及び有効性を長期にわたって調査する必要があると考え、市販後には使用症例の全例を登録して調査するとともに、耐薬性、離脱症状、過量投与等の副作用発現時には詳細な調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、本システムについて、投与症例の全例を対象とした使用成績調査を実施すること、海外臨床試験で副作用は90日までに39.7%が認められ、初発の副作用についてはその90.5%が1年以内に発現しており、4年以降の発現例は認められていないことを踏まえ、登録症例としては1,000例程度を目標とし各症例について1年間観察するとともに、一部の症例（300例程度）についてはその後3年間（計4年間）まで調査を継続して長期使用時の安全性等について検討すること、また市販後に得られた安全性情報については、両者（第一製薬株式会社と日本メドトロニック株式会社）の間で共有し、適正使用の推進に努めることなどを説明した。

機構は、1,000例程度の症例が集積した段階で評価することについては意義があると考えているが、現時点で目標症例数を1,000例に限定することは出来ないと考えており、市販後の状況をみて調査症例数の増加、調査期間の延長等についても検討し、適切に対応するよう申請者に求め、申請者は了承した。

また機構は、本剤の投与にあたっては、本剤のみならず、ポンプシステムに関する知識についても十分に習得しておく必要があり、申請者が市販後に本剤納入前に実施すると説明している講習会や医師登録等については、医療用具の申請者（日本メドトロニック株式会社）と共同で計画し、適正使用の推進に努めるよう求めた。

本剤の申請者である第一製薬株式会社及びポンプシステムの申請者である日本メドトロニック株式会社は、共同で回答書を提出し、医師、看護師、薬剤師等の医療関係者に対して、共同で講習会を実施し、納入規制も含めた対応を計画しており、適正使用の推進に努める旨を説明した。

さらに機構は、患者側への教育について、本システムを利用する患者だけでなく、家族あるいは介護者等に対する教育も重要であり、家族や介護者等も離脱症状等の本システムに起因する副作用について正確に理解し、副作用を早期に発見し、緊急時に適切な対応ができるよう予め教育しておくことが重要

であると考え、資料の作成、患者手帳等での記載の充実を申請者に求めた。

申請者は、インフォームドコンセントの実施時に、痙縮の基礎知識、本システムの概略、予想される副作用、日常での注意点、緊急時の対応等について記載した資料を作成し、患者のみならず家族、介護者等へも十分な説明が実施されるよう、医師等を教育すること、各患者へ配布予定の患者手帳において、離脱症状、耐薬性、過量投与等が発現した際の初期症状等を具体的に記載し、重症化防止に役立てたいと考えていることなどを説明した。

機構は、以上について了承するが、治療開始前の同意取得を徹底し、本剤の投与が長期に及ぶ可能性があること、ポンプシステムに由来する危険性もあることなどについても必ず患者、家族、介護者等へ十分説明されるべきであると考え、当該事項については添付文書「警告」の項で記載するよう申請者に求め、添付文書が改訂された。

また、機構は以上を踏まえ、本剤の承認に際しては以下の事項を承認条件とすることが適切であると判断した。

#### [承認条件]

1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。

### (3) 本剤の1日最大投与量について

本剤の1日最大投与量が600 µgと設定されているが、海外で設定されている用法・用量と異なることから、その妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では、3例で600 µgを超える維持用量が使用されたが、2例についてはカテーテルの交換によって必要量が低下し、600 µg以下の用量で適切に有効性が維持されたこと、残る1例については660 µgとわずかに600 µgを超えたものの、その後増量することではなく、600 µg前後で有効性は維持されており、これら3例でいずれも有害事象が発現していること、海外では1日最大投与量が設定されていないものの、海外臨床試験の結果から維持用量が600 µg/日を超えた場合に耐薬性の発現が高い傾向が認められ、副作用発現頻度のリスクも高まると考えられたことを説明し、本邦における1日最大用量を600 µgと設定することは妥当であるとする旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与時に増量が必要となった場合には、カテーテルの閉塞あるいは移動、ポンプシステム異常等の有無についても必ず確認し、増量の必要性を十分に検討した上で実施すべきであり、安易な増量を行わないよう注意が必要であるとする。また、耐薬性の発現等についても市販後に十分調査する必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の条件を付し、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間

は本申請が希少疾病用医薬品に指定されていることから 10 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[効能・効果] 脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量] **スクリーニング [効果の確認]**

本剤専用のポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005%を用いる。

通常、成人にはバクロフェンとして 1 日 1 回 50 µg [髄注 0.005%を 1 mL (1 管)] をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を 1～8 時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から 24 時間以降に 75 µg [髄注 0.005%を 1.5 mL (1.5 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2 回目の投与から 24 時間以降に 100 µg [髄注 0.005%を 2 mL (2 管)] に増量の上同様に髄腔内投与して 1～8 時間後に効果を確認する。100 µg でも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。

### 適正用量の設定

本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05%または髄注 0.2%を用いる。髄注 0.2%は 0.05～0.2%の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。

#### 1. 用量設定期（滴定期） [ポンプシステム植込み後 60 日まで]

スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回 1 日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い 24 時間かけて髄腔内投与する。以後患者の症状に応じ、通常 1 日用量が 50～250 µg となる範囲で適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600 µg とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	30%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	15%以内の範囲	20%以内の範囲

#### 2. 維持期 [ポンプシステム植込み後 61 日以降]

標準用量は通常 1 日用量として 50～250 µg であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常 1 日に 1 回、次のとおりとする。なお、1 日用量の上限は 600 µg とする。

原疾患	増量時	減量時
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	40%以内の範囲	20%以内の範囲
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	20%以内の範囲	20%以内の範囲

<参考>用量設定期および維持期において使用が推奨される製剤（1 日用量別）は次のとおり。

1 日用量	使用が推奨される製剤
200 $\mu\text{g}$ 未満	髄注 0.05%
200 $\mu\text{g}$ 以上、300 $\mu\text{g}$ 未満	髄注 0.05% または 髄注 0.2%
300 $\mu\text{g}$ 以上、600 $\mu\text{g}$ 以下	髄注 0.2%

[承認条件]

1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。