

バクロフェン（ギャバロン[®]髄注）
CTD第2部（資料概要）

2.5 臨床に関する概括評価

第一製薬株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠	10
<<1>> 痙縮の症状、問題点	10
<<2>> 痙縮の評価指標	10
<<2.1>> Ashworth 評点	10
<<2.2>> その他の評価指標	11
<<3>> 痙縮治療の現状	11
<<4>> 開発の背景	12
<<5>> 臨床開発計画	13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	17
<<1>> 薬物動態 (PK)	17
<<2>> 薬力学 (PD)	18
<<3>> 他の薬効分類に特有な PD 試験	18
2.5.4 有効性の概括評価	19
<<1>> 対象となった患者集団の特性	19
<<2>> 試験デザイン	20
<<3>> 非劣性試験における分析限界値選定の妥当性	20
<<4>> 統計学的手法および試験結果の解釈に影響を与えると思われる種々の問題 点	21
<<5>> 異なる部分集団における結果と有効性の解釈に与える影響	21
<<6>> 適応症ごとの有効性と用法・用量の関係	22
<<6.1>> 国内第Ⅲ相試験	22
<<6.2>> 外国試験	27
<<7>> 臨床データの新天地への外挿可能性	29
<<8>> 長期使用医薬品における用法・用量の根拠	30
<<8.1>> 国内第Ⅲ相試験	30
<<8.1.1>> 用法・用量の設定	30
<<8.1.2>> 試験結果	31
<<8.2>> 外国試験	32
<<8.2.1>> 用法・用量の設定	32
<<8.2.2>> 試験結果	32
<<9>> 血中濃度モニタリングによる治療成績改善データおよび至適血中濃度範囲	

を示すデータ	33
《10》 観察された効果の臨床的意義	33
《11》 代替エンドポイント評価時での期待される臨床上のベネフィットとその 根拠	33
《12》 特別な患者集団における有効性	33
2.5.5 安全性の概括評価	34
《1》 本薬に特徴的な有害事象	34
《2》 特定の有害事象	34
《3》 非臨床での毒性学的情報および製品の品質に関する情報	35
《4》 投与対象となった患者集団の特徴と曝露の程度	36
《4.1》 投与対象となった患者集団の特徴	36
《4.2》 曝露程度	38
《5》 比較的良好に見られる重篤でない有害事象	38
《5.1》 国内第Ⅲ相試験	38
《5.2》 外国試験	39
《6》 重篤あるいは他の重大な有害事象	41
《6.1》 国内第Ⅲ相試験	41
《6.2》 外国試験	41
《7》 各試験結果の類似性と相違点、安全性評価に及ぼす影響	42
《8》 部分集団における有害事象発現率の差異	42
《9》 用法・用量と有害事象との関連	42
《10》 長期投与時の安全性	43
《11》 有害事象の予防、軽減および管理方法	44
《11.1》 投与禁忌	44
《11.2》 慎重投与	44
《11.2.1》 てんかん患者およびその既往歴のある患者	44
《11.2.2》 精神障害のある患者	44
《11.2.3》 消化性潰瘍のある患者	45
《11.2.4》 腎機能低下のある患者	45
《11.2.5》 肝障害のある患者	45
《11.2.6》 呼吸不全のある患者	46
《11.2.7》 低体重の患者	46
《11.3》 重要な基本的注意	47
《11.3.1》 離脱症状	47
《11.3.2》 自動車の運転など危険を伴う機械の操作	48
《11.4》 相互作用	48

《11.5》 高齢者への投与	49
《11.6》 妊婦、産婦、授乳婦などへの投与	49
《11.7》 小児などへの投与	50
《11.8》 その他の注意事項	50
《12》 過量投与に対する反応	51
《13》 世界における市販後使用経験	51
《14》 他地域で得られたデータの新地域への外挿	52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	53
《1》 申請適応症における有効性	53
《2》 重大な安全性所見	55
《2.1》 過量投与	55
《2.2》 離脱症状	56
《3》 用量反応所見に基づいた申請用法・用量	57
《4》 部分集団における有効性および安全性	61
《5》 小児での開発計画	61
《6》 薬物相互作用	61
《7》 リスク低減のための対処策	62
《8》 ベネフィットとリスクのまとめ	63
2.5.7 参考文献	64

図の目次

図 2.5.1-1 植込み型ポンプシステムの設置.....	15
-------------------------------	----

表の目次

表 2.5.1-1 Ashworth 評点	10
表 2.5.1-2 Spasm 評点	11
表 2.5.2-1 市販予定製剤.....	16
表 2.5.4-1 対象とした患者集団（以下の原疾患に基づく重度の痙性麻痺患者）	19
表 2.5.4-2 国内スクリーニング試験における有効性.....	22
表 2.5.4-3 国内スクリーニング試験における有効性（脊髄・脳由来別の有効性）	22
表 2.5.4-4 国内スクリーニング試験における原疾患別の有効性.....	23
表 2.5.4-5 国内長期持続投与試験および長期安全性試験における有効性.....	24
表 2.5.4-6 国内長期持続投与試験および長期安全性試験における有効性（脊髄・ 脳由来別の有効性）	25
表 2.5.4-7 国内長期持続投与試験における原疾患別の有効性.....	26
表 2.5.4-8 外国スクリーニング試験における原疾患別の有効性.....	27
表 2.5.4-9 外国長期持続投与試験における原疾患別の有効性.....	28
表 2.5.5-1 患者背景の比較.....	37
表 2.5.5-2 ギャバロン髄注の平均 1 日用量の要約.....	38
表 2.5.6-1 ギャバロン髄注の適応症.....	54
表 2.5.6-2 ギャバロン髄注の 1 日用量：国内長期持続投与試験および長期安全性 試験	58
表 2.5.6-3 ギャバロン髄注の申請用法・用量.....	59

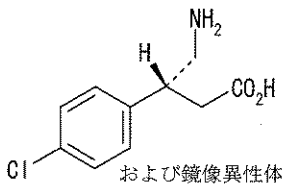
略号一覧

略号	名称
ADL	日常生活動作／活動 (activities of daily living)
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (L-alanine aminotransferase) 、 グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase)
Al-P	アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (L-aspartate aminotransferase) 、 グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (glutamic oxaloacetic transaminase)
AUC	血漿/血清中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma/serum concentration-time curve)
BUN	血中尿素窒素 (blood urea nitrogen)
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase) 、 クレアチンホスホキナーゼ (Creatine Phosphokinase)
DIC	播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation)
DL-404	開発記号：ギャバロン髄注
DL404-01	試験番号：ギャバロン髄注国内第Ⅲ相試験 (スクリーニング試験、長期持続投与試験および髄液中薬物動態試験)
DL404-02	試験番号：ギャバロン髄注国内第Ⅲ相試験 (長期安全性試験)
GABA	γ-アミノ酪酸 (γ-aminobutyric acid)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (high-pressure liquid chromatography)
ITB	髄腔内投与バクロフェン (intrathecal baclofen)
LC/MS/MS	LC (液体クロマトグラフィー) + タンデムマスシステム
LDH	乳酸脱水素酵素 (lactic acid (lactate) dehydrogenase)
MDT-3101	米国メドトロニック社製造の植込み型ポンプシステム
NOS	他に特定されない (not otherwise specified) : MedDRA (ICH 国際医薬用語集) 日本語版に収載されている用語 (基本語) で用いられる略語
PD	薬力学 (pharmacodynamics)
PK	薬物動態 (pharmacokinetics)
PLM	下肢の周期的不随意運動 (periodic leg movement)
PSUR	定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report) (米国)
QOL	生活の質 (quality of life)
ROM	関節可動域 (range of motion)
t _{1/2}	生物学的半減期
USP	米国薬局方 (United States Pharmacopoeia)

専門用語一覧

略号	名称														
Ashworth 評点	筋緊張の程度に関する 5 段階の評価尺度からなる評点。本資料中では、特にことわりのない限り、以下の 4 つの関節部位の左右下肢 8 部位の Ashworth 評点を総称する。 <table border="1"> <tr> <th>評点</th><th>筋緊張の程度</th></tr> <tr> <td>1</td><td>筋緊張の増加なし</td></tr> <tr> <td>2</td><td>筋緊張の軽度の増加と、屈伸により引っかかる感じがする</td></tr> <tr> <td>3</td><td>筋緊張の明確な増加はあるが、他動的には動かせる</td></tr> <tr> <td>4</td><td>非常に筋緊張が増加し、他動運動は困難である</td></tr> <tr> <td>5</td><td>完全に硬直している</td></tr> <tr> <td>評価部位</td><td> [脊髄由来の痙性] 股関節外転、股関節屈曲、膝関節屈曲、足関節背屈 [脊髄由来の痙性] 股関節外転、股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈 </td></tr> </table>	評点	筋緊張の程度	1	筋緊張の増加なし	2	筋緊張の軽度の増加と、屈伸により引っかかる感じがする	3	筋緊張の明確な増加はあるが、他動的には動かせる	4	非常に筋緊張が増加し、他動運動は困難である	5	完全に硬直している	評価部位	[脊髄由来の痙性] 股関節外転、股関節屈曲、膝関節屈曲、足関節背屈 [脊髄由来の痙性] 股関節外転、股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈
評点	筋緊張の程度														
1	筋緊張の増加なし														
2	筋緊張の軽度の増加と、屈伸により引っかかる感じがする														
3	筋緊張の明確な増加はあるが、他動的には動かせる														
4	非常に筋緊張が増加し、他動運動は困難である														
5	完全に硬直している														
評価部位	[脊髄由来の痙性] 股関節外転、股関節屈曲、膝関節屈曲、足関節背屈 [脊髄由来の痙性] 股関節外転、股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈														
Spasm 評点	スパズム（筋攣縮）の頻度に関する 5 段階の評価尺度からなる評点														
ROM	関節の運動可能な範囲（range of motion）														
Kenny 式セルフケア得点	床上動作、移乗、移動、更衣、衛生、食事に関する動作について、各 5 段階の評価尺度からなる評点														
ASIA 機能障害分類	米国脊髄損傷学会が取り決めた脊髄損傷の感覚・運動機能に関する評価・分類方法														
Lioresal Intrathecal	バクロフェンの髄腔内投与製剤（外国で市販されている商品名）														
精度	%CV（coefficient variance：変動係数で表示）														
真度	%RE（relative error：相対誤差で表示）														
ポンプシステム	植込み型のポンプ、カテーテルおよびプログラマーから構成される、米国メドトロニック社製造の薬液髄腔内注入装置。														
外国試験（脊髄由来）	脊髄由来の原疾患による重度痙性麻痺患者を対象に、外国で実施されたバクロフェン髄注の臨床試験。														
外国試験（脳由来）	脳由来の原疾患による重度痙性麻痺患者を対象に、外国で実施されたバクロフェン髄腔内投与の臨床試験。														
スクリーニング試験	バクロフェンの髄腔内単回投与時に抗痙縮効果を確認する試験														
用量設定期（滴定期）	長期持続投与試験において、個々の患者にとって最適な抗痙縮効果が得られる至適用量（標準用量）を設定する期間														
維持期	長期持続投与試験において、症状に応じて標準用量を適宜増減のうえ持続投与する期間														

化学構造式一覧

一般名（略号）	化学名	構造式
バクロフェン	(RS)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl) butanoic acid	 および鏡像異性体

2.5.1 製品開発の根拠

＜1＞ 痙縮の症状、問題点

痙縮（痙性、spasticity）は、中枢神経または伝導路の傷害により上位中枢からの抑制が減少し、脊髄での反射が亢進する病態であり、筋緊張の亢進ならびにスパズム（筋攣縮）やクローヌス（間代性痙攣）による運動障害や不随意な運動を特徴とし、脊髄損傷、脊髄変性疾患、脳性麻痺、頭部外傷などによる痙性麻痺患者で問題となる。

痙縮を有する患者¹⁾では、下肢をはじめとする種々の筋が硬直し動きにくくなるため、日常生活動作（ADL：activities of daily living）が行いにくくなる。また、可能な動作が痙縮により困難になり、拘縮予防のための加療や対応に時間を取られるなどリハビリテーションや看護の阻害因子となっている。痙縮の病状が進展した場合は、多数の筋で強い痛みや締め付け感を伴う強直が高頻度に発現し、単純な動作（たとえばベッドから車椅子への移動や起座・床上動作など）でも困難が伴い、日常的な介護が不可欠となる。痙縮が慢性化すると、関節の可動域は徐々に狭まり関節拘縮を招くとともに、自由な肢位が取れなくなり、痙縮に伴う痛みや締め付け感で患者の生活の質（QOL：quality of life）は低下する。また、患者の体位変換や会陰部衛生保持は容易ではなく、褥瘡や尿路感染症などの併発症を避けるための介護者の負担は大きい。以上のように、痙縮の進展・慢性化は、患者のADL悪化、QOL低下を招くとともに、さらに介護者の負担を増加させるなど、大きな問題を引き起こしている。

＜2＞ 痙縮の評価指標

＜2.1＞ Ashworth 評点

Ashworth 評点²⁾は関節部位の筋緊張の程度を5段階に分類した評価尺度（表2.5.1-1）であり、痙縮の重症度の評価に用いられる。痙縮の評価方法として簡便で使いやすいため、国内外で最も広く用いられている。Ashworth 評点の信頼性については多くの検討がなされており、同一評価者による測定精度が高いことが示されている^{3,4)}。国内第Ⅲ相臨床試験に際しては、評価の信頼性をより一層確保するため、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者を対象とした全国研究会にて、Ashworth 評点およびその他の評価指標に関して十分な説明と留意点に関するトレーニングを実施した。

表 2.5.1-1 Ashworth 評点

評点	筋緊張の程度
1	筋緊張の増加なし
2	筋緊張の軽度の増加と、屈伸により引っかかる感じがする
3	筋緊張の明確な増加はあるが、他動的に動かせる
4	非常に筋緊張が増加し、他動運動は困難である
5	完全に硬直している

《2.2》 その他の評価指標

痙性麻痺患者では、筋緊張の亢進に伴い高頻度で発現するスパズム（筋攣縮）も ADL に影響を与えるため重要であり、バクロフェンの髄腔内投与に関する臨床試験が最初に実施された際に使用された、発現頻度を 5 段階に分類した Spasm 評点⁵⁾が、よく用いられる。本法は主観的な判断が加わる評価方法ではあるが、発現頻度の順位尺度が保たれており、スパズムの変化を適切に評価できると考えられる。

表 2.5.1-2 Spasm 評点

評点	スパズム頻度
0	筋のスパズムなし
1	刺激により筋のスパズムが誘発される
2	1 時間に 1 回未満の頻度で筋のスパズムが突発的に起こる
3	1 時間に 1 回以上の頻度で筋のスパズムが突発的に起こる
4	1 時間に 10 回以上の頻度で筋のスパズムが突発的に起こる

その他、痛みや締め付け感をはじめ、痙縮により影響を受ける ADL や QOL に関する評価方法^{6~9)}が用いられることもある。

《3》 痙縮治療の現状

痙縮の治療には、通常、内服の中枢性筋抗痙縮薬であるバクロフェン（商品名ギャバロン錠）^{10,11)}、塩酸チザニジン（同テルネリン他）¹²⁾、塩酸エペリゾン（同ミオナール他）^{13,14)}や末梢性抗痙縮薬であるダントロレン（同ダントリウム）¹⁵⁾、あるいはマイナートランキライザーであるジアゼパム（同セルシン、ホリゾン他）などが用いられる。しかし、これらの抗痙縮薬の内服療法による痙縮の改善度または全般改善度は 20~45%程度に限定される^{10~15)}。

抗痙縮薬の内服療法の無効例で痙縮の部位が限局されている場合は、アルコール／リドカイン¹⁶⁾やフェノール^{17,18)}を用いた化学的な神経破壊術または外科手術として末梢神経縮小術¹⁹⁾や脊髄後根切断術²⁰⁾が適用されることがあるが、前者では治療効果が継続しないこと、薬剤による周辺組織への損傷性により、後者では広範囲に発現した痙縮への対応の困難さ、厳密な患者選定と高度の技術の必要性により、本邦での実施はまだ一般化されていない。

以上のように、亢進した痙縮症状を有し抗痙縮薬の内服療法が奏効しない、いわゆる重度の痙縮に対して、確実な効果を示し、かつ施術・実施上の種々の制限が改善された新たな治療方法が待ち望まれている。

《4》 開発の背景

バクロフェンは、中枢神経系の抑制性伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）の誘導体であり、GABA_B受容体に作用してGABAと同様な抑制作用を発現する抗痙縮剤である。第一製薬株式会社は、バクロフェンの経口剤を開発し、ギャバロン錠として製造承認を取得した〔1979年8月、適応症：脳血管障害、脳性（小児）麻痺、痙性脊髄麻痺、脊髄血管障害、頸部脊椎症、後縦靱帯骨化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、外傷後遺症（脊髄損傷、頭部外傷）、術後後遺症（脳・脊髄腫瘍を含む）、その他の脳性疾患、その他のミエロパチーによる痙性麻痺〕。

バクロフェンの経口投与では、血液-脳関門により作用部位とされる脊髄に分布するGABA_B受容体に十分にバクロフェンが到達せず効果発現が不十分な場合がある。一方、髄液中濃度を上げるために投与量を増加した場合、中枢神経系をはじめとする副作用が懸念される。そのため、Pennら^{21~23)}はバクロフェンの髄腔内直接投与による臨床検討で良好な抗痙縮効果が確認されたことから、脊髄損傷または多発性硬化症による重度の難治性痙性麻痺患者を対象として髄腔内単回投与によるスクリーニング試験および引き続き植込み型ポンプを用いた長期持続投与試験をオープン試験で実施した。バクロフェンの髄腔内投与はいずれの試験においても痙縮の評価指標であるAshworth評点およびSpasm評点を有意に改善した（添付資料番号：5.3.5.2-2、試験番号：Protocol IB）。

以上の知見から、米国メドトロニック社は、脊髄損傷または多発性硬化症による重度の難治性痙性麻痺患者を対象として、スクリーニング試験におけるバクロフェンの有効性を確認する目的でプラセボを対照とした二重盲検比較試験をクロスオーバー法（投与量50~100 μg）で、引き続き植込み型ポンプを用いた長期持続投与試験をオープン試験で実施した。その結果、いずれの試験においても、バクロフェンはAshworth評点およびSpasm評点を著明に改善し、また、長期持続投与に関する安全性も確認された（添付資料番号：5.3.5.1-2、試験番号：Protocol II）。1990年4月、米国メドトロニック社は脊髄由来の重度痙性麻痺を適応とした申請を同国で行い、1992年6月に承認を取得した。

一方、4歳以上の幼児・小児を含む脳性麻痺患者による重度痙性麻痺を対象にしたバクロフェンのスクリーニング時ならびに長期持続投与の有効性および安全性も検討され、Ashworth評点の明確な改善効果と安全性が確認された（添付資料番号：5.3.5.1-5、試験番号：Protocol XIおよび添付資料番号：5.3.5.1-4、試験番号：Protocol VI）。また、脳損傷による重度痙性麻痺に対してもバクロフェンの髄腔内単回投与はAshworth評点ならびにSpasm評点を著明に改善することが示された（添付資料番号：5.3.5.1-6、試験番号：Protocol XIV）。1995年5月に米国メドトロニック社は脳由来の重度痙性麻痺を適応とした追加申請を同国で行い、1996年6月に承認を得た。髄腔内投与用のバクロフェンは欧米を初めとする世界22ヵ国で承認されている（2004年12月現在）。

本邦においても上述したPennらによる臨床試験成績^{5, 21~23)}の公表後、いくつかの臨床成績が報告されている。吉村ら^{24, 25)}は脊髄損傷による痙性麻痺患者を対象にしてバクロフェンを髄腔内単回投与（投与量50~75 μg）した結果、Ashworth評点およびスパズムの

著明改善に加えて、胸・腹部の締め付け感および両肩痛の改善や車椅子の駆動、移動、自己導尿など ADL 上の改善を認め、患者の満足度は高かったことを報告した。桜井ら²⁶⁾は脊髄損傷による痙性麻痺患者を対象にしてバクロフェン髄腔内単回投与（投与量 75～125 μ g）による抗痙縮効果、痙縮の一症状としての下肢の周期的不随意運動（PLM）および睡眠障害に対する効果を検討した。その結果、Ashworth 評点およびスパズムは著明に改善されるとともに、ADL の改善、痙縮に伴う体幹、上肢の痛みも消失した。また、PLM および睡眠効率においても著明な改善が認められた。平²⁷⁾は脳出血後遺症患者による痙性麻痺患者を対象にして、カテーテル経路によるバクロフェン髄腔内単回投与（投与量 25～75 μ g）を 8 日間実施した。疼痛については 25 μ g で、Ashworth 評点は 50 μ g で著明な改善が認められたことを報告した。

《5》 臨床開発計画

第一製薬株式会社は、髄腔内投与用のバクロフェン（以下、ギャバロン髄注と略す）の臨床開発に際し、1) 重度の痙性麻痺に対してほかに有効な治療法がなく早期導入が医療上望まれていること、2) 推定患者数が約 27000 人の規模であること、3) 外国試験成績、各国での承認状況、国内での臨床研究報告から、有効性および安全性についての知見は蓄積されており開発の可能性が十分高いことなどを勘案し、重度の痙性麻痺〔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）、後縦靱帯骨化症、頸部脊椎症の計 8 疾患のいずれかに由来する〕に対する希少疾病用医薬品指定下（2001 年 4 月）で開発を実施することとした。

第一製薬株式会社は、日本メドトロニック株式会社と共同で、20 年 月よりギャバロン髄注の国内第Ⅲ相試験〔添付資料番号：5.3.5.2-1、試験番号：DL404-01、スクリーニング試験（検証的試験）および長期持続投与試験から構成される〕を重度の痙性麻痺を対象として開始した。また、国内第Ⅲ相試験参加患者のうち選択基準を満たし、本剤の継続使用を希望し、文書同意の得られた患者は、長期持続投与時の安全性および有効性を評価するために、長期安全性試験（添付資料番号：5.3.5.2-1S、試験番号：DL404-02）に移行することとした。

20 年 月に中間評価を実施した結果、多発性硬化症を除く 7 つの原疾患において計画時の予想を上回る抗痙縮効果が得られ、さらに ADL の改善、QOL の向上も確認できた。安全性については、限定された患者数ではあるものの、死亡例、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、離脱症状、過量投与などは認められず、外国試験成績と併せて評価すると、臨床適用時の安全性面での管理は可能と判断した。

本邦においては、前述の通り重度の痙性麻痺に対する有効な治療方法が待ち望まれているため、国内第Ⅲ相試験を継続中ではあるものの一刻も早い患者への提供が重要と考え、中間評価成績を基に承認申請を行った（2003 年 2 月）。その後、中間評価後に組み入れられた患者も含め、組み入れられたすべての成人患者を対象にして評価した結果を 20 年 月に、長期安全性試験の中間成績を 20 年 月、20 年 月、20 年 月、20

第一製薬株式会社

年 月および20 年 月に追加提出した。本申請資料は、追加提出したデータにしたがい、2003 年2 月に提出した資料に修正を加えたものである。

第一製薬株式会社は今回実施した国内第Ⅲ相試験〔添付資料番号：5.3.5.2-1（試験番号：DL404-01）および添付資料番号：5.3.5.2-1S（試験番号：DL404-02）〕のほかに、臨床試験データパッケージとして外国で実施された髄液中の薬物動態に関する試験データ（添付資料番号：5.3.3.2-2）および有効性に関する5つの治験データ（添付資料番号：5.3.5.1-2、試験番号：Protocol II）、（添付資料番号：5.3.5.2-2、試験番号：Protocol IB）、（添付資料番号：5.3.5.1-5、試験番号：Protocol XI）、（添付資料番号：5.3.5.1-4、試験番号：Protocol VI）、（添付資料番号：5.3.5.1-6、試験番号：Protocol XIV）を使用する。また、安全性データに関しては、外国で実施されたすべての治験データを使用する。

なお、治験継続中の中間評価結果による申請の考え方および外国試験データの取り扱いについては、希少疾病用医薬品指定に係わる医薬品機構との相談時の指摘も参考にした。相談時の議事録を、第5部5.4.3-1～6に添付する。

〔参考情報〕 植込み型ポンプシステムの概略

国内第Ⅲ相試験、外国試験において使用され、外国において市販されている植込み型ポンプシステムは、ギャバロン髄注の投与量および設定・変更が可能な腹部皮下への植込み型のポンプ、カテーテル、プログラマーから構成される。

植込み型ポンプは、内部のリザーバーに薬液を貯蔵しプログラムされた投与量および投与モードに従って薬液をカテーテル経由で髄腔内に注入する装置である。薬液充填は、通常1～3ヵ月ごとに体表から注射針を薬液注入口に挿入して行う。プログラマーは、薬液の投与量および投与モード（流量、投与間隔などが設定可能）などを体外から非侵襲的に高周波信号により制御する装置である。これらの機器を体内に設置した状態を図2.5.1-1に示す。

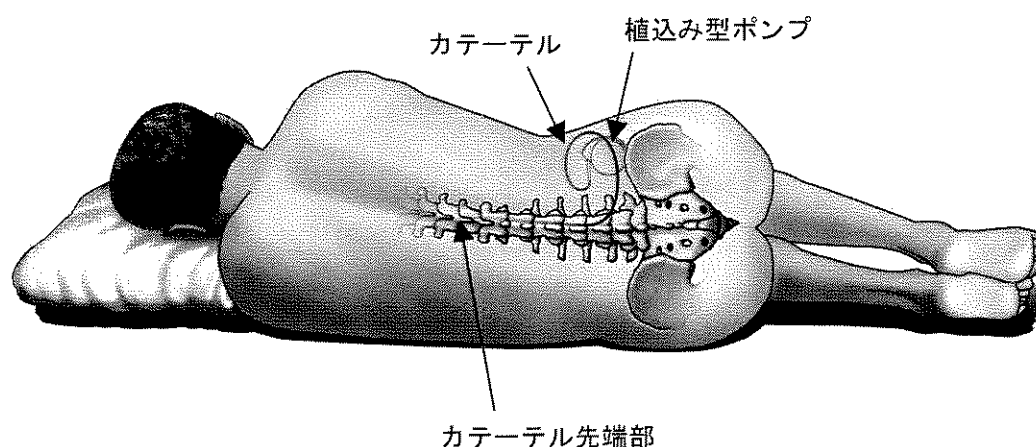


図 2.5.1-1 植込み型ポンプシステムの設置

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ギャバロン髄注は髄腔内に直接投与されるため、生物学的利用率は100%と考えられる。また、市販予定製剤は国内第Ⅲ相試験で使用した治験用製剤と同一処方である（表 2.5.2-1 参照）。外国試験で使用された 5 mL アンプル製剤（2 mg/mL）および 20 mL アンプル製剤（0.5 mg/mL）も、本邦において開発中の製剤と同一処方である（一部の外国試験のみ実施医療機関において調製された製剤を用いた）。

表 2.5.2-1 市販予定製剤

販売名	1 アンプル中 バクロフェン含量	1 アンプル中 添加物含量	容量	用途
ギャバロン髄注 0.005%	0.05 mg/1 mL (0.005 w/v%)	塩化ナトリウム 9 mg	1 mL	単回投与用 (スクリーニング試験に使用)
ギャバロン髄注 0.05%	10 mg/20 mL (0.05 w/v%)	塩化ナトリウム 180 mg	20 mL	持続投与用 (用量設定期（滴定期）および維持期に、ポンプに充填して使用)
ギャバロン髄注 0.2%	10 mg/5 mL (0.2 w/v%)	塩化ナトリウム 45 mg	5 mL	持続投与用 (用量設定期（滴定期）および維持期に、ポンプに充填して使用)