

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

[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] 第一製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 18 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は平成 27 年 4 月 10 日までとされた。

審査報告書

平成 18 年 9 月 29 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 17 年 5 月 30 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 管中に 0.005 % 製剤は 0.05 mg/1mL、0.05 % 製剤は 10 mg/20 mL、0.2 % 製剤は 10 mg/5 mL のバクロフェンを含有する。
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 9 月 29 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 17 年 5 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、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）における小児の用法・用量に関して、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 Ⅰ 相試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、本剤投与の特殊性も踏まえて、成人の場合と同様に注意が必要であり、脊髄由来の重度小児痙性麻痺に対する有効性及び安全性、長期投与時又は高用量投与時の安全性、退薬性発現リスク等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

以上、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、成人での適応に対して付与されている以下の承認条件と同一の条件下において、下記の効能・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 % (0.05mg/mL) を用いる。

通常、成人にはバクロフェンとして 1 日 1 回 50 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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。

通常、小児にはバクロフェンとして 1 日 1 回 25 μ g [髄注 0.005 % を 0.5 mL (0.5 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。ただし、体格、症状などを考慮して増量することができるが、初回投与量の上限は 50 μg [髄注 0.005 % を 1 mL (1 管)] とする。期待した効果が認められない場合、初回投与量が 50 μg 未満である場合は 50 μg、50 μg である場合は 75 μg に増量の上、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、成人の用法・用量に準じて増量の上、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 % (10mg/20mL) または髄注 0.2 % (10mg/5mL) 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。

通常、成人には 1 日用量が 50～250 μg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。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

通常、小児には 1 日用量が 25～150 μg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。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 400 μg とする。

	増量時	減量時
小児	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]

通常、成人では標準 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

通常、小児では標準 1 日用量として 25 ~ 150 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 400 μg とする。

	増量時	減量時
小児	20 % 以内の範囲	20 % 以内の範囲

（下線部今回修正又は追記箇所）

- [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。

審査報告(1)

平成 18 年 8 月 16 日作成

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 17 年 5 月 30 日
[剤型・含量]	1 管中に 0.005 % 製剤は 0.05 mg/1mL、0.05 % 製剤は 10 mg/20 mL、0.2 % 製剤は 10 mg/5 mL のバクロフェンを含有する。
[申請時効能・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)
[申請時用法・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 μ g [髄注 0.005 % を 1 mL (1 管)] をバルボターゲット法(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 μ 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 μ 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 μ 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。 <u>通常、小児にはバクロフェンとして 1 日 1 回 25 μg [髄注 0.005 % を 0.5 mL (0.5 管)] をバルボターゲット法(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。ただし、体格、症状などを考慮して増量することができるが、初回投与量の上限は 50 μg [髄注 0.005 % を 1 mL (1 管)] とする。期待した効果が認められない場合、初回投与量が 50 μg 未満である場合は 50 μg、50 μg である場合は 75 μg に増量の上、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、成人の用法・用量に準じて増量の上、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。</u>

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。

通常、成人には 1 日用量が 50 ~ 250 μg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。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

通常、小児には 1 日用量が 25 ~ 150 μg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。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。

	増量時	減量時
小児	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]

通常、成人では標準 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

通常、小児では標準 1 日用量として 25 ~ 150 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。

	増量時	減量時
小児	20%以内の範囲	20%以内の範囲

(下線部今回修正又は追記箇所)

・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医薬品医療機器総合機構（機構）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。

1．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の髄腔内投与製剤は、2005 年 4 月に、本邦において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）を効能・効果として承認されている。今般、申請者は、小児に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、小児における用法・用量を追加するための承認申請を行った。なお、本適用については、希少疾病用医薬品として指定された範囲内である。

本剤の髄腔内投与は 2005 年 12 月現在、米国、欧州各国を含む 22 ヶ国で承認されている。

本申請は、新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」及び「臨床に関する資料（臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績）」の新たな資料は提出されていない。また、「品質に関する資料」についても、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成 14 年法律第 96 号）の施行に伴い、申請資料中、「製造方法及びプロセス・コントロール」の項について記載整備がなされたが、新たな試験成績に基づく資料は提出されていない。

2．臨床に関する資料

（ ）有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請においては、国内第 相試験 1 試験(5.3.5.2-1:DL404-01)及び海外臨床試験 2 試験(5.3.5.1-1: Protocol VI 及び 5.3.5.1-2: Protocol XI)の結果が評価資料として、国内長期投与試験 1 試験(5.3.5.2-2: DL404-02)が参考資料として提出された。

（ 1 ）国内第 相試験（5.3.5.2-1: DL404-01 < 2002 年 2 月 ~ 2004 年 3 月 >）

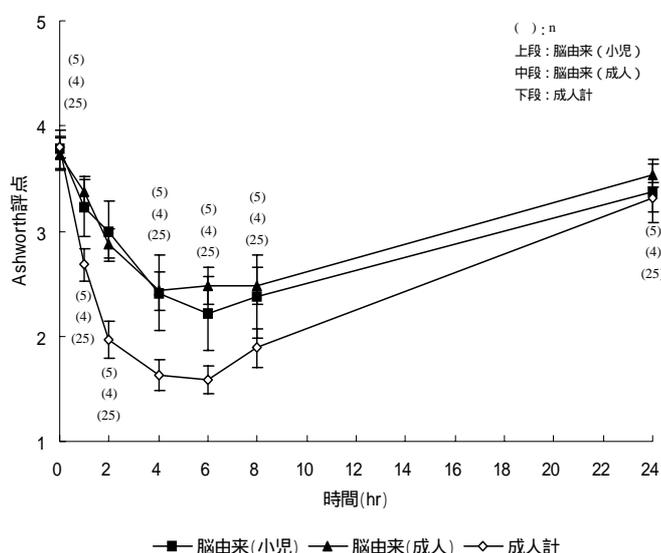
既存治療で十分な効果が認められない脊髄又は脳由来の重度痙性麻痺患者(目標症例数 40 例: 成人及び小児を合算した数)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。本試験はスクリーニング試験と長期持続投与試験の 2 つのパートからなる。本試験は成人及び小児を対象としているが、本報告書では、小児(4 歳以上 16 歳以下)に対す

る層別解析結果のみを記載する（成人での結果については、平成 17 年 2 月 4 日付の本剤に係わる審査報告書を参照）。

1) スクリーニング試験

用法・用量は、本剤初回用量 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。

小児での総投与と症例数は 5 例（全例脳由来、年齢（平均値 ± 標準偏差）10.6 ± 3.5 歳）であった。中止、解析除外例はなく、全例が有効性（Full Analysis Set:FAS）及び安全性解析対象であった。なお、本対象での最終投与量は、25 µg が 3 例（それぞれの体重は 17.4 kg、17.8 kg 及び 20.1 kg）、50 µg が 2 例（それぞれ体重は 21.3 kg と 30.0 kg）であり、全例増量は行われなかった。



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、膝関節伸展、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）（平均値 ± 標準誤差）は、小児 5 例において投与前で 3.73 ± 0.15、4 時間後で 2.43 ± 0.18 であり、その変化量の平均値は 1.30（95 % 信頼区間 [0.96, 1.64]）と有意に低下した（対応のある t 検定、p < 0.001）。なお、左図のように 24 時間後までの平均 Ashworth 評点平均値は、成人（脳由来）での場合と同様に推移した。

また、小児における上肢 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）は、投与前 2.58 ± 0.45、4 時間後に 2.20 ± 0.41、6 時間後に 2.25 ± 0.39 と推移し、わずかではあるものの有意な改善が認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、80.0 %（4/5 例）で認められ、死亡及び重篤な事象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（臨床検査値異常を含む）は 40.0 %（2/5 例）であり、その事象は血圧低下 1 例及び C-反応性タンパク増加 1 例であったが、いずれも臨床的に大きな問題になるものではないと考えられている。

以上から申請者は、小児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原則 30 日以内にポンプシステム（シンクロメッド EL[®] ポンプ、インデュラカテテル）の腹部皮下への植込み手術が行われた。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、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小児解析対象5例全例がスクリーニング試験を完了し、ポンプシステム植込み手術が行われ、全例が有効性(FAS)と安全性の解析対象であった。

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、小児(脳由来)における下肢平均Ashworth評点(平均値 ± 標準誤差)は、投与前(3.73 ± 0.15)に対して、1ヶ月後で2.18 ± 0.34、6ヶ月後で2.33 ± 0.18と推移し、その変化量の平均値は1ヶ月後で1.55(95%信頼区間[0.84, 2.26])、6ヶ月後で1.40(95%信頼区間[1.08, 1.71])と各時点で有意に低下した(対応のあるt検定(以下同じ)、p<0.001 ~ p=0.004)。なお、6ヶ月後までの平均Ashworth評点の平均値は、成人(脳由来)の場合と同様に推移した。

また、小児における上肢左右合計8部位の平均Ashworth評点(平均値 ± 標準誤差)は、投与前(2.58 ± 0.45)に対して、1ヶ月後で2.20 ± 0.38、6ヶ月後で2.03 ± 0.34と推移したが、いずれの時点においても有意な改善は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は100%(5/5例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない有害事象(臨床検査値異常を含む)は60.0%(3/5例、5件)に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(40.0%)、血圧低下及び血中乳酸脱水素酵素増加が各1例(20.0%)認められたが(重複例あり)、いずれも臨床的に大きな問題になるものではないと考えられている。

医療機器の不具合及び手技等に関連した併発事象は60.0%(3/5例、3件)に認められ、手術後60日以内では埋込み部位反応と腫脹が各1例(いずれも処置なく消失)、手術後61日以上では埋込み部位反応が1例に認められたが、皮下液吸引にて消失している。

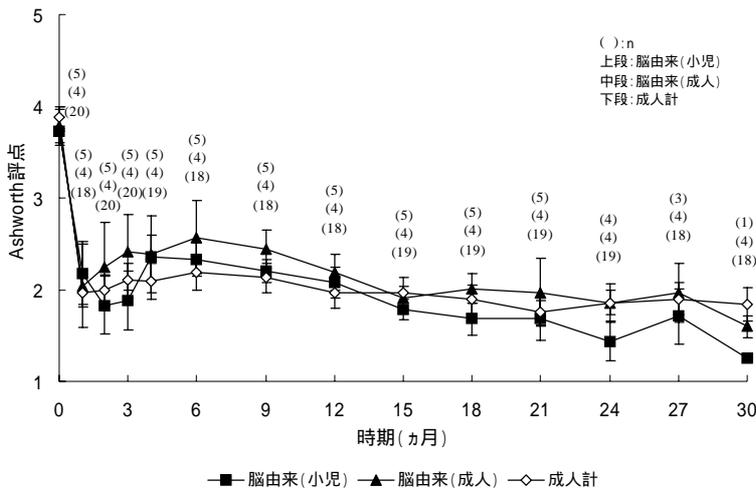
以上から申請者は、小児においても成人と同様に、本剤の投与量を適宜調整することで、適切に抗痙縮効果を持続させることが可能であり、痙縮症状の急激な変化や有害事象の発現に十分注意し、適切な処置を行うことで安全も担保できると考える旨を説明した。

(2) 国内長期安全性試験(5.3.5.2-2: 試験番号 DL404-02 < 2002年8月 ~ 2005年9月(中間評価の最終観察日) >)

国内第 相試験(5.3.5.2-1: DL404-01)の長期持続投与試験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非盲検非対照試験が実施され、小児に関して層別解析が行われた。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。

長期持続投与試験における小児5例全例が本試験に移行し、全例が有効性 (FAS) 及び安全性解析対象であった。なお、本試験は小児に関して現在も継続中であり、以下は2005年9月29日時点での結果である (中間評価時点における有効性データ集積状況は、ポンプ植込み時から21ヶ月後までが1例、24ヶ月後までが1例、27ヶ月後までが2例及び30ヶ月後までが1例となっている)



小児 (脳由来) における下肢平均 Ashworth 評点 (平均値 \pm 標準誤差) の推移は左図のとおりであり、9 ヶ月後で 2.20 ± 0.13 、21 ヶ月後で 1.68 ± 0.23 、27 ヶ月後で 1.71 ± 0.30 と推移し、その変化量の平均値は、9 ヶ月後で 1.52 (95% 信頼区間 [1.29, 1.75])、21 ヶ月後で 2.05 (95% 信頼区間 [1.39, 2.71])、27 ヶ月後で 2.00 (95% 信頼区間 [1.69, 2.31]) と各時点で有意に低下した (対応の

ある t 検定 (以下同じ)、 $p < 0.001 \sim p = 0.003$)。なお、30 ヶ月後までの平均 Ashworth 評点の平均値は、成人 (脳由来) での場合と同様に推移した。

また、小児における上肢左右合計 8 部位の平均 Ashworth 評点 (平均値 \pm 標準誤差) は、投与前 (2.58 ± 0.45) に対して、9 ヶ月後で 1.83 ± 0.25 、15 ヶ月後で 1.70 ± 0.54 、21 ヶ月後で 1.58 ± 0.15 、27 ヶ月後で 1.84 ± 0.27 と推移し、15 ~ 27 ヶ月後において有意な改善が認められた ($p = 0.002 \sim p = 0.043$)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む、ポンプ植込み後 6 ヶ月以降の事象) は、100% (5/5 例) で認められた。死亡例はなかったが、重篤な有害事象として医療用具合併症 (右大腿骨プレート抜去) が 1 例に認められたが、治験開始日前から予定されていた事象であり、本剤、医療機器及び手技との因果関係は否定された。また、因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

医療機器の不具合及び手技等に関連した併発事象 (ポンプ植込み後 6 ヶ月以降に発現) が 20.0% (1/5 例、埋込み部位反応) に認められたが、処置なく消失した。

以上から申請者は、小児においても成人と同様に、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) 海外臨床試験

1) 脳由来患者を対象とした海外第 相試験 (5.3.5.1-2: protocol XI<D92-033> <1992 年 11 月 ~ 1994 年 12 月、治験完了時 1996 年 7 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プラセボ対照無作為化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。なお、本試験結果は本剤の最初の承認時の資料として提出されており（平成17年2月4日付の本剤に係わる審査報告書を参照）、本報告書では、主に小児に関する事項を記載する。

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[®] 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例全例が有効性及び安全性解析対象で、そのうち小児（3歳以上16歳以下）は43例（6歳以下：14例、7歳以上16歳以下：29例及び17歳以上8例）であった。なお、51例中11例^{*}（6歳以下：2例、7歳以上16歳以下：5例及び17歳以上4例）が75 µgまで、2例が100 µg（7歳以上16歳以下：1例及び17歳以上1例）まで増量されている。

主要評価項目である下肢左右合計8部位の平均Ashworth評点について、50 µg投与時での結果は下表のとおりであり、本剤群での改善はプラセボ群よりも有意に優れており、患者の年齢により層別した場合でも同様の結果が得られている（なお、年齢による層別結果は、審査の過程で提示された結果であり、事前に計画されていた事項ではない）。

	全集団 (n=51)		6歳以下 (n=14)		7歳以上16歳以下 (n=29)		17歳以上 (n=8)	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
投与前	3.34 ± 0.07	3.36 ± 0.09	3.23 ± 0.07	3.29 ± 0.10	3.40 ± 0.10	3.48 ± 0.12	3.26 ± 0.24	3.36 ± 0.26
投与開始 4時間後	3.11 ± 0.14	2.14 ± 0.12***	2.94 ± 0.15	2.14 ± 0.19**	3.17 ± 0.14	2.14 ± 0.18**	3.20 ± 0.23	2.45 ± 0.30*

***: p<0.001, **: p<0.01, *: p=0.02 [Wilcoxon 符号付順位和検定]

平均値 ± 標準誤差

また、7歳以上16歳以下の75 µg投与の5例では、投与前3.44 ± 0.15 から、投与開始4時間後に2.22 ± 0.45と最低値となり、100 µg投与の1例では、投与前3.90 から、6時間後に2.00と最低値を示した。

有害事象は、31.4 %（16/51例）^{*}に認められ、年齢別では6歳以下57.1 %（8/14例）、7歳以上16歳以下24.1 %（7/29例）及び17歳以上12.5 %（1/8例）で認められ、スクリーニング期における死亡例はなかったが、重篤な有害事象は3例 [ID216002（7歳）：反応性遅延、傾眠及び嘔吐、ID218013（10歳）：嘔気、嘔吐、アジテーション、白血球数増加及び眼振、ID225003（12歳）：髄膜炎]に認められ、髄膜炎以外の事象については、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、主な有害事象は、嘔気/嘔吐7例（6歳以下2例、7歳以上16歳以下5例）、傾眠4例（6歳以下2例、7歳以上16歳以下2例）、頭痛3例（7歳以上16歳以下2例、17歳以上1例）等であった（因果関係は判定されていない）。

以上から申請者は、小児脳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ことを説明した。

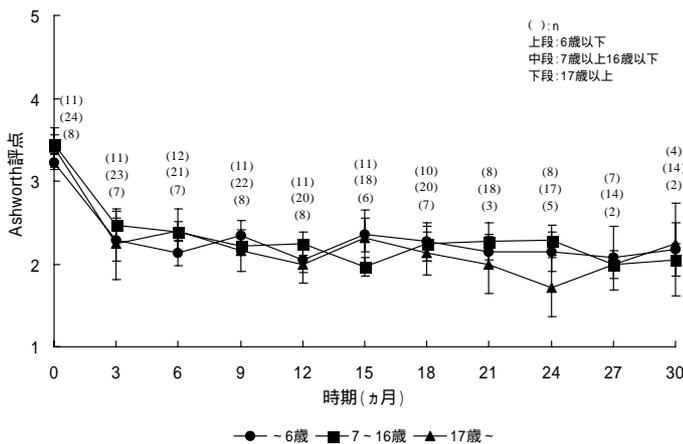
長期持続投与試験

*：再解析による結果（「1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照）

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、投与期間は米国での承認取得まで継続と設定された。

スクリーニング試験の51例のうち、長期継続投与試験に不参加6例(不適切な反応3例、効果なし2例及びポンプシステム植込み辞退1例)並びにポンプシステム植込み待機中2例の計8例を除く43例(うち6歳以下11例、7歳以上16歳以下24例)に対してポンプ植込み術が行われ、これらの症例が有効性解析対象であった。なお、安全性解析対象については、治験完了時までのデータとされ、ポンプシステム植込み待機中であった2例のうち1例が本試験に組み入れられたため、44例で解析された(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、投与前(評価例数:43例)で 3.39 ± 0.08 、6ヶ月後(32例)で 2.38 ± 0.10 、12ヶ月後(19例)で 2.10 ± 0.14 、24ヶ月後(2例)で 2.06 ± 0.06 と推移した。



また、下肢左右合計8部位の平均Ashworth評点(平均値 ± 標準誤差)を患者の年齢により層別したところ、左図のように、いずれの年齢層でも各時点での平均値は約2.5未満で推移し、大きな差異は認められなかった(なお、年齢による層別結果は、審査の過程で提示された結果であり、事前に計画されていた事項ではない)。

有害事象(因果関係は判定されていない)は、86.4%(38/44例)で認められ、死亡例は2例<交通事故1例(ID218002、11歳)、呼吸不全及び肺炎1例(ID193012、10歳)>に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(6歳以下4例<痙攣発作2例、筋緊張低下・傾眠・痙攣発作1例、髄膜炎・ポケット部の感染・傾眠1例>、7歳以上16歳以下10例<痙攣発作(増悪含む)4例、痙攣発作・肺炎1例、痙攣発作・大腸がん1例、痙攣発作・便秘/イレウス1例、傾眠・脱力感1例、ポケット部の感染1例、痙攣発作・ポケット部の感染・カテーテル感染1例>、17歳以上2例<痙攣発作1例、傾眠・脱力感・嘔吐・痙攣・ピリピリ感・灼熱感・そう痒感1例>)に認められ、便秘/イレウス1例(ID193015、8歳)、傾眠1例(ID216003、6歳)、傾眠・脱力感・嘔吐・痙攣・ピリピリ感・灼熱感・そう痒感(ID214001、31歳)、傾眠・脱力感(ID215001、13歳)及び筋緊張低下・傾眠(ID218006、4歳)については因果関係が否定されていない。なお、大腸癌以外の事象はいずれも消失又は回復した。

長期持続試験における年齢別での有害事象は6歳以下75.0%(9/12例)、7歳以上16歳以下87.5%(21/24例)及び17歳以上100.0%(8/8例)で認められ、主な事象は以下のとおりであった(因果関係は判定されていない)。

	6歳以下 (%)		7歳以上16歳以下 (%)		17歳以上 (%)	
評価対象例数	12		24		8	
有害事象発現例数	9	75.0	21	87.5	8	100.0
有害事象発現件数	23		94		64	
筋緊張低下	4	33.3	8	33.3	4	50.0
痙攣発作	3	25.0	8	33.3	1	12.5
傾眠	4	33.3	3	12.5	2	25.0
嘔吐	4	33.3	5	20.8	1	12.5
頭痛	0	0	3	12.5	5	62.5
嘔気/嘔吐	0	0	3	12.5	1	12.5
便秘	0	0	4	16.7	0	0

以上から申請者は、小児脳由来痙攣性麻痺患者においても成人と同様であり、患者を定期的に観察することで、本剤は長期にわたり有効であり、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

2) 脳由来患者を対象とした海外第 相長期試験 (5.3.5.1-1: protocol VI < 1988年12月 ~ 1995年5月、治験完了1996年7月 >)

脳性麻痺が原因の重度痙攣患者 (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プラセボ対照無作為化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。なお、本試験結果は本剤の最初の承認時の資料として提出されており (平成 17 年 2 月 4 日付の本剤に係わる審査報告書を参照) 本報告書では、主に小児に関する事項を記載する。

用法・用量はバクロフェンの髄注用製剤 (Lioresal[®] Injection) を用い、スクリーニング試験ではいずれの年齢層でもプラセボ又は本剤 25、50 及び 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 倍量を初期投与量として設定され、その後適宜増減すると設定された。

総症例数は 82 例 (小児も含まれており、平均年齢は 14.5 歳) であり、プラセボ投与のみの 1 例を除く 81 例が安全性解析対象 (6 歳以下: 12 例、7 歳以上 16 歳以下: 42 例、17 歳以上: 27 例) 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、53 例のうち対象外疾患と判定された 2 例を除く 51 例 (6 歳以下: 5 例、7 歳以上 16 歳以下: 28 例、17 歳以上: 18 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 + 股関節屈曲) の推移は、以下のとおりであり、長期にわたる改善の維持が示唆され、患者の年齢により層別した場合でも同様の結果が得られている (なお、年齢による層別結果は、審査の過程で提示された結果であり、事前に計画されていた事項ではない)[†]。

[†]: 再解析による結果 (「1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照)

	全集団	6歳以下	7歳以上16歳以下	17歳以上
投与前	3.01 ± 0.12 (n=51)	2.72 ± 0.17 (n=5)	2.86 ± 0.14 (n=28)	3.29 ± 0.22 (n=18)
6ヶ月	2.50 ± 0.14 (n=34)	2.43 ± 0.31 (n=4)	2.47 ± 0.20 (n=19)	2.33 ± 0.24 (n=15)
12ヶ月	2.06 ± 0.14 (n=24)	1.50 ± 0.29 (n=3)	2.09 ± 0.18 (n=14)	2.08 ± 0.21 (n=12)
24ヶ月	2.16 ± 0.21 (n=15)	2.10 ± 0.59 (n=3)	2.19 ± 0.20 (n=13)	2.04 ± 0.19 (n=10)
36ヶ月	1.95 ± 0.39 (n=7)	1.30 (n=1)	1.79 ± 0.15 (n=13)	2.30 ± 0.38 (n=6)
48ヶ月	1.64 ± 0.20 (n=5)	1.80 (n=1)	1.75 ± 0.19 (n=11)	1.70 ± 0.24 (n=5)
60ヶ月	2.49 ± 0.68 (n=3)	1.30 (n=1)	1.33 ± 0.33 (n=3)	2.05 ± 0.55 (n=2)

平均値 ± 標準誤差

有害事象は66.7% (54/81例)で認められ、死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は15例(5歳1例、7歳以上16歳以下8例、17歳以上6例: 知覚麻痺、呼吸抑制及び嘔吐1例、痙攣発作2例、ポケット部の感染、頻呼吸、肺炎及び反応性遅延1例、髄膜炎及び呼吸抑制1例、髄膜炎、昏睡及び呼吸抑制1例、頭痛1例、反応性遅延、脱力感、筋緊張低下及び尿閉1例、髄膜炎1例、昏睡及び筋緊張低下1例、傾眠、呼吸抑制及び筋緊張低下1例、めまい、悪寒、攣縮及びそう痒感1例、感染症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、呼吸抑制、傾眠及び脱力感1例)で認められ、知覚麻痺及び呼吸抑制(ID59010、8歳)、呼吸抑制(ID59006、9歳)、昏睡及び呼吸抑制(ID59011、11歳)、昏睡及び筋緊張低下(ID59003、18歳)、傾眠、呼吸抑制及び筋緊張低下(ID59022、18歳)、呼吸抑制、傾眠及び脱力感(ID59072、35歳)については因果関係が否定されていないが、それ以外の事象については因果関係が否定されており、また、全ての事象は消失又は回復した。

年齢別の有害事象は6歳以下66.7% (8/12名)、7歳以上16歳以下61.9% (26/42名)及び17歳以上70.4% (19/27例)であり^{‡)}、主な事象は、筋緊張低下16例(6歳以下4例、7歳以上16歳以下12例)、傾眠12例(6歳以下2例、7歳以上16歳以下10例)、嘔吐13例(6歳以下2例、7歳以上16歳以下11例)、嘔気/嘔吐10例(6歳以下2例、7歳以上16歳以下8例)、尿閉5例(7歳以上16歳以下5例)等であった(因果関係は判定されていない)。

以上から申請者は、小児脳由来痙性麻痺患者においても成人と同様であり、患者を定期的に観察することで、本剤は長期にわたり有効であり、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

その他、米国で脳由来の重度痙性麻痺の小児集団(植込み時4歳~16歳の患者100例)を対象とした市販後臨床試験(5.3.5.4-1: Protocol D97-062 < ~2001年12月 >)の結果も提出され、申請者は、下肢左右合計8部位のAshworth評点を指標とした場合に本剤の有効性は、1年間にわたって維持されること、身長及び体重では、投与前値と比較しポンプ植込み6ヶ月後及び12ヶ月後で各々有意に増加していたこと、有害事象として小児に特有な事象は認められなかったことなどを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 脊髄由来の小児痙性麻痺患者に対する適応について

機構は、国内臨床試験における小児被験者は全例脳性の痙性麻痺であるが、本剤は脊髄由来の痙

^{‡)}: 再解析による結果(「1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照)

性麻痺患者に対しても使用される可能性があることなどから、脊髄由来の小児痙性麻痺患者に対する有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国で実施された脊髄由来の重度痙性麻痺を対象としたすべての臨床試験（安全性評価対象 576 例）中、17 歳未満の小児が 7 例（Protocol IB 1 例、Protocol 1 例、Protocol B 5 例）組入れられており、有効性については、スクリーニング試験（50 µg）の結果、7 例中 1 例が不明であったものの、その他の症例は有効と判定され、7 例全例が長期持続投与試験に移行しており、髄膜炎により 1 例が中止となったが、全例で有効性が認められたこと（フォロー期間: 1.4 ~ 67.0 ヶ月）、用量については、長期持続投与試験における 1 日用量は、600 µg/日以上の高用量が 2 例に投与されているが、脳由来の小児痙性麻痺患者（Protocol VI、XI）においても高用量が投与された患者が認められていることから、原疾患の違いによる差異はないと考えられたこと、安全性については、発現した副作用、機器の不具合及び手技等の併発事象は、カテーテル断裂、髄膜炎、髄液漏、カテーテルの移動、ポケット部の漿液腫、便秘及び睡眠時無呼吸症が各 1 件認められているが、脳由来の小児痙性麻痺患者を対象とした試験でも同様の事象は認められていることから、原疾患の違いによる差異はないと考えられること等を説明した。

機構は、国内外で実施された臨床試験における小児痙性麻痺患者の相違について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の対象となる疾患について、対象疾患を限定していない小児を対象とした米国での市販後臨床試験（5.3.5.4-1: Protocol D97-062）において、90 %（90/100 例）の症例は脳由来の痙性麻痺患者であり、他の海外臨床試験でも同様の傾向を示していること、国内における実際の臨床現場でも、本治療法の対象となる小児患者の多くは脳性麻痺であると考えられること、年齢層については、臨床試験開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）が国内臨床試験で 10.6 ± 3.5 歳、海外臨床試験で 10.2 ± 3.8 歳、米国市販後臨床試験で 8.1 ± 3.3 歳とほぼ同様であったこと、重症度について、国内外の治験開始時の平均 Ashworth 評点（平均値 ± 標準偏差）は米国市販後臨床試験で 3.08 ± 0.91 、国内臨床試験で 3.73 ± 0.29 で、他の海外臨床試験でも同様であり 3 点前後と考えられること等を説明し、対象となる患者層に国内外で差異はないと考えられることを説明した。

機構は、本適用は希少疾病医薬品に指定されており、臨床試験の中で脊髄由来の小児痙性麻痺患者についても十分な症例数を確保することが困難であったために、小児脊髄由来の重度痙性麻痺患者に対する有効性及び安全性は十分に検討されているとは言えないが、本剤は患者の状況を慎重に観察しながら用量を調節することが可能であり、海外でのデータ、国内での成人におけるデータ等が存在すること、本剤が重度の痙性麻痺という希少疾病に使用されることを踏まえると、国内の小児脊髄由来重度痙性麻痺患者に対しても使用することは可能と考える。上述のことから、該当する症例に本剤を投与する場合には、より慎重に患者の状態を観察すべきであり、製造販売後調査の中で有効性及び安全性について検討すべきと考える。

（2）本剤の治療開始時期について

機構は、小児の場合、成長に伴い痙性の程度が変動する可能性があるため、本剤の髄腔内投与の適切な治療開始時期について、申請者の見解を求めた。

申請者は、小児における本剤髄腔内投与療法の適用範囲は、成人と同様に抗痙縮剤内服療法の効果がなく、痙縮の範囲が比較的広範であった場合、あるいは脊髄後根切断術や神経破壊術の適応がない又は期待した効果がない場合と考えられること、対象年齢に関しては、臨床試験での治験開始時における小児の年齢（平均値 ± 標準偏差）が国内（5.3.5.2-1: DL404-01 及び 5.3.5.2-2: DL404-02）で 10.6 ± 3.5 歳、米国市販後臨床試験（Protocol D97-062）で 8.1 ± 3.3 歳、海外臨床試験（Protocol VI、XI、VIII、IX、X、XII、NVD94-043）で 10.2 ± 3.8 歳とほぼ同様であったことから、本治療の開始年齢は、国内外共に 7～10 歳前後が中心になるものと考えており、国内における脳性麻痺（骨変形等）に対する整形外科的手術の適応時期は、成長期前の 5～10 歳前後が多いこと（五味重春他、リハビリテーション医学全書 脳性麻痺（第2版）、医歯薬出版、284-285、1989）とも合致するものと考えていることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験において、対象患者の年齢下限（国内では 7 歳以上、海外では 4 歳以上を対象）が異なるため、本邦における本治療法の適応下限年齢について、申請者の見解を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-1: DL404-01 及び 5.3.5.2-2: DL-404-02）及び海外臨床試験（5.3.5.1-1: Protocol VI 及び 5.3.5.1-2: Protocol XI）の結果を年齢別に層別（国内: 7 歳以上 16 歳以下 5 例、海外: 6 歳以下 26 例、7 歳以上 16 歳以下 71 例）して、本剤の有効性及び安全性を比較したところ、スクリーニング試験及び長期持続投与試験での 7 歳以上 16 歳以下の下肢平均 Ashworth 評点の推移に明らかな差は認められなかったこと、海外臨床試験では 6 歳以下の患者と 7 歳以上 16 歳以下の患者で有効性に明らかな差は認められなかったこと、有害事象や頻度についても、7 歳以上 16 歳以下の患者で国内外に差異は認められなかったこと、海外臨床試験における 6 歳以下の患者と 7 歳以上 16 歳以下の患者で発現した有害事象に差異は認められなかったことなどから、本剤の髄腔内投与を規定する上で年齢は重要な因子ではなく、むしろポンプシステムを植え込むだけの体格を有しているか否かという点が重要であり、成人患者と比較して安全性上のリスクは小児で高いと考えられるが、慎重かつ十分な観察を行うことで本剤の投与は可能と考えることを説明した。なお、国内臨床試験においても、6 歳以下の患者で臨床試験への組入れを希望する症例があったことから、本邦でも 6 歳以下の小児に対する医療上の必要性はあると考えられ、添付文書の「使用上の注意」の項で幼児（7 歳未満）に対する使用経験は海外のみに限られており、慎重に投与することを注意喚起した上で、本剤の適用となる年齢下限は海外と同様に 4 歳とすることが適切であるとする旨を説明した。

機構は、本適用が希少疾病であることを考慮すると、海外での使用経験を参考として判断することは理解できるが、適応下限年齢及び病状による治療開始時期等の詳細については、国内外での医療環境の差異等も踏まえて判断すべきであり、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したい。

（3）小児期からの本剤髄腔内投与の影響について

機構は、本剤による治療は生涯にわたる可能性が想定されるため、治療開始後に体格等の変動を有する小児患者に対する、本剤の髄腔内投与の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本治療により、身長及び体重の増加が加速したとの報告（Bottanelli M et al, *Dev Med*

Child Neurol, 46: 788-789, 2004、Hemingway C et al, *Dev Med Child Neurol*, 43: 277-278, 2001)があること、また、小児100 例を対象とした米国市販後臨床試験 (5.3.5.4-1: Protocol D97-062) における成長 (身長、体重、BMI の変化) に関する評価で、身長及び体重は投与前値との比較で、6ヶ月後及び12ヶ月後で有意に増加していたことを説明し、本剤投与により成長の妨げとなる痙縮が改善し、痙縮に利用されていたエネルギーが軽減されたことによるものと推察されることを説明した。

機構は、小児の成長及び電池交換等に伴うポンプシステムの入れ替えのための再手術に対するリスク並びにポンプシステムを長期間留置することの影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、バッテリーの寿命のため及び成長に伴い体格が変化することで、リザーバーへの充填回数を減らすため、ポンプシステムの入替えが必要となるが、髄腔内投与カテーテルについては、腹部から背部への横周りであり、通常手技としてポンプ埋め込み時にカテーテルのたるみに余裕をもたせるため、縦方向の身長の伸びによる問題はないと考えられること、これまでにポンプ植込み手術に伴う手術痕以外に、瘢痕化やケロイド化が生じたとの報告はなく、また、皮膚瘢痕化、ケロイド化およびポンプやカテーテルの植込み創部の問題としての創部離開の発現リスクが小児と成人で異なるとの報告はないこと、機器 (ポンプやカテーテル) の材質については、長期間のヒトによる臨床使用から生体適合性に問題ないと考えられており、機器に対する異物反応や組織化の発現リスクが小児と成人で異なるとの報告はないことなどから、ポンプシステムの再埋め込み術及び長期間のポンプシステムの留置に関して、小児で特異的にリスクが高まることはないと考えられることを説明した。

機構は、本剤を小児痙性麻痺患者に投与した際の成長 (身長及び体重の増加) への影響やポンプシステムの埋め込み術による影響について、現時点で大きな問題はないと考えられるものの、製造販売後調査の中で長期的な安全性について、十分に検討する必要があると考える。

(4) 小児に対する本剤の用量設定について

機構は、スクリーニング期の用量を、体重 20 kg を目安として 25 µg 又は 50 µg とする根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床試験では初回スクリーニングでの通常用量を 50 µg と設定し、非常に体躯が小さい患者の場合に 25 µg を投与すると設定されていたこと、「非常に体躯が小さい患者」について明確な定義はないものの、海外臨床試験での治験責任医師からは体重 16-17 kg を基準とするといった意見もあり、国内臨床試験では安全性を考慮して体重 20 kg を目安として初回のスクリーニング用量を変更することと設定したこと、実際に国内臨床試験 (5.3.5.2-1: DL404-01) 及び海外臨床試験 (5.3.5.1-1: Protocol VI) のスクリーニング試験において 25 µg 髄腔内単回投与の効果を確認されており、安全性についても国内臨床試験で 25 µg 投与と 50 µg 投与で顕著な違いがないこと、海外臨床試験では重篤な有害事象が 4.9 % (4/81 例、知覚麻痺、呼吸抑制、嘔吐 1 例、髄膜炎 1 例、痙攣発作 2 例) に認められているが、回復又は消失しており、不可逆的な事象ではなかったこと及び用量依存性はなかったことから、スクリーニング試験を 25 µg から開始することは適切であると考えられるが、スクリーニング回数の増加を回避するため、成人患者に近い体格の患者については 50 µg を投与することも妥当と考えることを説明した。

機構は、小児での滴定期及び維持期の標準 1 日用量を成人の半量（25～150 µg）と設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-1: DL404-01 及び 5.3.5.2-2: DL404-02）では、スクリーニング試験の 8 時間後の評価においても有効と判断されたため、ポンプ植込み後の初回 1 日投与量は、5 例ともスクリーニング試験時と同一（25 µg/日あるいは 50 µg/日）と設定され、投与開始 1 ヶ月後から 15 ヶ月後までの期間において、1 日投与量（平均値）は 73.62～110.56 µg/日で推移し、下肢平均 Ashworth 評点（平均値）も 1.78～2.35 と投与開始時（3.73）よりも有意に低下し維持されており、有害事象と投与量との間に明確な関連性は認められなかったこと、海外臨床試験（5.3.5.1-1: Protocol VI 及び 5.3.5.1-2: Protocol XI）の長期持続投与試験における小児患者（16 歳以下）での投与量推移は、成人患者（17 歳以上）と比較して同程度もしくは低い用量で推移しており、投与量が 150 µg/日を超えた場合に有害事象発現率が高かったことから、小児患者における長期持続投与（滴定期・維持期）の標準 1 日用量は 25～150 µg/日を目安として設定することが適切と考えられることを説明した。

機構は、小児における最高用量を、成人と同量（600 µg/日）と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-1: Protocol VI 及び 5.3.5.1-2: Protocol XI）での小児患者における 3 ヶ月以降の最大 1 日投与量は、7 歳以上 16 歳以下を対象とした場合に、Protocol VI で 900 µg/日、Protocol XI で 1350 µg/日、6 歳以下では、Protocol VI で 188 µg/日、Protocol XI で 670 µg/日であり、小児患者においても成人での上限値（600 µg/日）付近で調節される場合があると考えられること、海外臨床試験での有害事象発現率において小児患者と成人患者で明らかな差異はないと考えられたが、投与量が 600 µg/日を超えた場合に有害事象発現率が高くなる傾向が認められたことから、成人患者の場合と同様に、十分に知識・経験のある医師が慎重に有効性及び安全性を観察した上で 1 日用量を調節することを前提として、小児患者における最大投与量を 600 µg/日と設定したことを説明した。その上で申請者は、本薬投与後の髄液内濃度をシミュレーションにて検討した結果、小児に 400 µg/日を投与した場合と成人に 600 µg/日を投与した場合の髄液中バクロフェン濃度は同程度になると推定され、小児の髄腔容積は成人の 2/3 であるとの報告（高瀬貞夫他、*神経内科*, 37: 215-232, 1992、山下康司編集、*水頭症ガイドブック 2002*, 12-19, 日本水頭症協会, 2002）も踏まえ、小児での最高用量を 400 µg/日へ変更することが適切と考えることを説明した。なお、申請者は、国内臨床試験での小児患者 5 例（最大投与量 300 µg/日未満）と成人患者 300 µg/日未満における有害事象発現率に明らかな差異は認められなかったことを併せて説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.2-1: DL404-01 及び 5.3.5.2-2: DL404-02）での 1 例（登録番号 02009）では、下肢平均 Ashworth 評点に大きな変化がないものの、本剤の投与量が増量されていることから、本症例での経過を説明するとともに、下肢平均 Ashworth 評点以外に、患者の希望等のみから本剤が安易に増量される危険性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該症例は、歩行障害（装具装着による痙性歩行は可能）を有するが知的障害はなく、日常生活は中等度介助から自立していると考えられた症例で、下肢 Ashworth 評点は、左右の股関節外転・膝関節（屈曲・伸展）については 1～2 点で推移しているものの、左右の足関節背屈は 3

点と硬く、装具を装着することなく歩行することが困難であるため、患者及び家族の症状及び訴えを加味しつつ、担当医により、下肢 Ashworth 評点の推移のみではなく、腹部の締め付け感、スパズム、clonus などの痙性に関する症状及び痙縮の日内変動や日間変動等を考慮し、総合的に判断されて本剤の用量が増量されているものであり、患者（及び保護者）の希望のみで安易に投与量が調整されることはないとする旨を説明した。

機構は、小児患者に対する用法・用量として、標準 1 日用量を成人の半量（25～150 µg）とし、最大 1 日用量を 400 µg とすることについては特に問題はないと考えるが、高用量投与時の安全性等については製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

（５）有害事象に関して

１）小児と成人の相違について

機構は、国内外の臨床試験成績から、小児に特有の有害事象が発現する可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-1: DL404-01 及び 5.3.5.2-2: DL404-02）（データロック日：2006 年 7 月 11 日）では、試験期間を通して全例（小児 5/5 例 159 件、成人 25/25 例 530 件）で有害事象が認められ、小児患者に発現した主な有害事象のうち成人より発現件数が多かった事象は、嘔吐 4 例 20 件、気管支炎 3 例 22 件、結膜炎 3 例 6 件、接触性皮膚炎 3 例 4 件、てんかん 2 例 47 件、潮紅 2 例 9 件、多汗症 2 例 21 件、埋込み部位反応 2 例 4 件、湿疹 2 例 7 件及び皮膚裂傷 2 例 3 件等であるが、全て原疾患によるもので因果関係は否定されていること、因果関係が否定されない有害事象は、小児患者で 80.0 %（4/5 例、7 件）、成人患者で 84.0 %（21/25 例、97 件）に認められたが、小児患者における事象は臨床検査値異常であり、いずれも臨床的に問題となるものではなく、小児に特有な事象の発現は認められていないと考えることを説明した。また申請者は、海外臨床試験での有害事象（因果関係の判定はされていない）は、6 歳以下の患者で 76.9 %（30/39 例、83 件）、7 歳以上 16 歳以下の患者で 59.2 %（61/103 例、267 件）、成人の患者で 46.4 %（51/110 例、226 件）に認められ、成人と比較して小児での発現件数が多かった主な事象は、筋緊張低下（6 歳以下 14 件、7 歳以上 16 歳以下 48 件、成人 21 件）、傾眠（6 歳以下 20 件、7 歳以上 16 歳以下 31 件、成人 19 件）、嘔気／嘔吐（6 歳以下 5 件、7 歳以上 16 歳以下 19 件、成人 16 件）、嘔吐（6 歳以下 8 件、7 歳以上 16 歳以下 25 件、成人 4 件）、けいれん発作（6 歳以下 10 件、7 歳以上 16 歳以下 13 件、成人 1 件）であるが、筋緊張低下、傾眠及び嘔吐等は、小児患者及び成人患者に共通する有害事象と考えられること、けいれん発作については、脳性麻痺患者の約半数がてんかんを合併するとの報告（五味重春他、リハビリテーション医学全書 脳性麻痺（第 2 版）、235-351、1989）もあり、多くはてんかんによるけいれん発作と考えられることを説明した。なお申請者は、海外臨床試験で重篤な有害事象は 49 例で認められたが、そのうち 36 例は小児であり、本剤を小児患者へ投与する場合には、より慎重かつ十分な観察を行い、安全管理を徹底することが重要と考えることを併せて説明した。

機構は、海外試験で手技に関する不具合として、17 歳以上の患者に比べて小児患者で「ポケット部の漿液腫」、「髄液漏れ」が比較的多く発現した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、「ポケット部の漿液腫」、「髄液漏れ」が成人に比べて小児で多発した原因は特定でき

ていないが、これらの事象については腰椎穿刺や手術に伴う一般的注意としてもよく知られていると考えられ、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行うとともに、製造販売後の医師等を対象とした講習会でさらに周知すること等を説明した。

機構は、国内臨床試験では限られた症例のみで検討されており、安全性に関する検討は不十分といわざるを得ず、海外臨床試験では成人患者に比べ小児患者で重篤な有害事象が多く認められていること等を勘案すると、小児と成人で本剤のリスクが異なる可能性は否定できないと考えており、本剤を小児患者に投与する際には、より慎重かつ十分な観察等を行うことが必要と考える。また、製造販売後調査において、国内小児患者における本剤の安全性を十分に検討すべきと考える。

2) 嘔気・嘔吐について

機構は、嘔吐・嘔気の有害事象について、機序も含めて考察し、小児と成人でリスクが異なっている可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、小児の髄液総量（髄腔容積）は 60～100 mL、髄液産生量が 400～600 mL/日に対し、スクリーニングにおける本剤投与量は 0.5～2 mL（25～100 µg）であり、本剤の髄腔内投与は髄腔内圧にほとんど影響しないものと考えられるが、国内臨床試験（5.3.5.2-1: DL404-01 及び 5.3.5.2-2: DL404-02）では、髄腔内圧の変化が原因と考えられた有害事象が 7/30 例 11 件（成人 6/25 例 10 件、小児 1/5 例 1 件）に認められ、内訳は「髄腔内圧低下」4 例 5 件（うち小児 1 例 1 件）、「頭痛」が 4 例 4 件、「浮動性めまい」が 1 例 1 件、「悪心(嘔気)」が 1 例 1 件であったこと、海外臨床試験(Protocol VI, XI, VIII, IX, X, XII, NVD94-043)で、有害事象（因果関係の判断がされていない）として、嘔気/嘔吐は 35/252 例 40 件（成人 14/110 例 16 件、小児 21/142 例 24 件）嘔吐が 31/252 例 37 件（成人 4/110 例 4 件、小児 27/142 例 33 件）嘔気が 16/252 例 22 件（成人 9/110 例 13 件、小児 7/142 例 9 件）に認められており、嘔気/嘔吐の 72.5%（成人 12/16 件、小児 17/24 件）嘔吐の 45.9%（成人 2/4 件、小児 15/33 件）嘔気の 31.8%（成人 2/13 件、小児 5/9 件）は、スクリーニング～ポンプ植込み後 1 日以内に発現していることから、本剤単回投与及びポンプシステム植込み直後に見られる嘔気・嘔吐は、腰椎穿刺による髄腔内圧の低下が主な原因であると推察しているが、その発現件数の割合は成人と小児で大きな差異はなく、「髄腔内圧の変化」を原因とする有害事象の発現リスクは、成人と小児で特に違いはないものと考えられることを説明し、添付文書の「使用上の注意」の項で、本剤のスクリーニング及びポンプシステム植込み時に頭痛、悪心、嘔吐等が発現することがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行う必要がある旨を注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の安全性については製造販売後調査において、十分に検討する必要があると考える。

3) 本剤の耐薬性について

機構は、小児、特に低年齢の小児の脳は発達過程にあり、神経系の機能や反応性が成人と異なる可能性があるため、本剤の作用機序として考えられている GABA_B 受容体に関して、成人と小児での差異を整理し、小児患者における「耐薬性」について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒトにおける本剤のGABA_B受容体に対する作用の年齢差を直接的に検証した報告はないが、成人と18歳未満の患者との間でバクロフェン髄腔内投与による治療効果（Ashworth評点他）に有意差は認められないとの報告（Awaad Y et al, *J Child Neurol*, 18: 26-34, 2003）、生後7日齢から90日齢までのラットで、ペンチレンテトラゾールにより誘発されるけいれん発作に対するバクロフェン（皮下投与）の抗けいれん作用（Kubová H et al, *Biol Neonate*, 69: 405-412, 1996）及びフォルスコリンにより誘発されるアデニールサイクラーゼ活性化に対するバクロフェン（*in vitro*）の抑制作用（Ihnatovych I et al, *Dev Brain Res*, 133: 69-75, 2002）は、成熟ラットと幼若ラットとの間で差は認められないとの報告があることから、本剤のGABA_B受容体に対する作用に関して成人と小児との間で大きな差異はないと考えており、耐薬性の発現に関しても大きな年齢差はないものと推察していることを説明した。その上で申請者は、本剤の耐薬性の発現頻度あるいは形成速度は高くないとの報告（Kroin JS et al, *J Neurosurg*, 79: 544-549, 1993）はあるが、成人と同様に、小児においても十分な注意が必要と考えていることを説明した。

機構は、小児においても成人と同様に本剤には耐薬性が認められると考えられることから、製造販売後調査の中で、本剤長期投与時の耐薬性発現リスク及び小児と成人での差異等について検討が必要と考える。

その他、機構は、成人の場合と同様に、本剤投与後には、離脱症状等の発現も想定され、緊急時の体制等を予め構築していく必要があると考えており、この点について申請者は、成人の場合と同様に対応し、主治医と救急医等との連携体制が構築できるよう検討すること、小児患者の多くは自覚症状が訴えられないことも予測されるため、異常な症状や兆候を発見できるよう家族や介護者に対して十分な教育を行う必要があり、そのための啓発活動についても医師に対して行う予定であることを説明した（成人での対応等詳細については、平成17年2月4日付の本剤に係わる審査報告書を参照）。なお、申請者は、現在、本剤は成人患者34例に対してポンプシステムを用いて投与されているが、これまでに緊急搬送等を必要とした事例は報告されていないことを併せて説明した。

・承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された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。

なお、本申請の審査の過程で、小児でのデータを確認するため、海外臨床試験（5.3.5.1-2: protocol XI<D92-033>及び5.3.5.1-1: protocol VI）の成績について、年齢別に層別して集計したデータを提出するよう申請者に求めたところ、本試験の実施時期が1996年以前と古く、症例データベースは存在するものの、各試験報告書用の解析データセット、症例及びデータの取扱い方法等の記録が残っていないことが明らかとなり、再度、症例データベースから解析が試みられたが、解析用データセットを完全に再現することができず、一部、有効性及び安全性の解析対象症例数が異なる結果となり、そのため結果の一部が、当時作成された総括報告書での結果と異なる結果となった（有効性デ

ータについては、総括報告書作成以降にフォローアップされたデータを含んでいることも、結果が異なる要因であった。

機構は、本事項について、好ましいことではないが、試験実施時期及び海外臨床試験の位置づけを考慮し、得られた結果が評価に与える影響も大きくないと考えられること等から、本剤の追加適応を承認する上で大きな問題はないと判断した。しかしながら、機構が指摘するまで、本事項の事実及び経緯を申請者が自主的に報告していなかった点については遺憾であり、このような事実を把握した段階で速やかに報告すべきであったと考え指導した結果、申請者から、今後は直ちに報告する旨などの念書が提出された。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料は、平成 15 年 2 月 26 日付で申請された承認申請書に添付すべき資料と同一であったため、GCP 実地調査は改めて実施されなかった。なお、既に実施された GCP 実地調査結果では、一部で逸脱等が認められたが、特に重大な事項はなく、GCP 適合と判断されている。

・機構の総合評価

提出された資料から、本剤の重度小児痙性麻痺に対する有効性は示されていると判断するが、本剤の適応下限年齢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したい。また、脊髄由来の重度小児痙性麻痺に対する有効性及び安全性、長期投与時又は高用量投与時の安全性、退薬性発現リスク等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の小児に対する用法・用量を追加で承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 18 年 9 月 12 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（１）製造販売後調査について

機構は、本剤の製造販売後には小児においても成人と同様に全例調査を実施する必要があること、また、調査では小児の成長との関連についても検討が必要で、身長、体重等の指標を定期的に測定するとともに、成長に伴うポンプシステム再植込み、カテーテル交換等に由来する有害事象についても収集すること、有効性及び安全性については、年齢、用量、由来疾患等で層別できるよう必要な事項を収集し、成人での結果とも比較考察できるよう計画することなどを求めた。

申請者は、上記について対応できるよう、現在成人で実施している使用成績調査の計画書を適切に変更すると述べた。

（２）本剤の適応年齢下限について

機構は、本剤の適用となる年齢下限について、本疾患に対する治療や手術の適応年齢等を考慮することが適切との専門委員のコメントも踏まえて検討し、本剤の適応が希少疾病であり、現在得られているデータから特に年齢による大きな差異はないと考えられること、ポンプシステムを植え込むだけの体格を有しているか否かという点で必然的に適用できる年齢が限定されることが考えられることなどから、特に本剤の適用下限年齢を規定する必要はないが、添付文書の「小児等への投与」の項で、国内では 7 歳未満、海外では 4 歳未満の患者における使用経験は得られていない旨を記載し注意喚起することが適切と判断し、添付文書での記載が変更された。なお、国内では脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺患者における使用経験も得られていない旨についても併せて記載され注意喚起された。

以上の審査を踏まえ、機構は、本品目については、成人での適応に対して付与されている以下の承認条件と同一の条件下において、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の小児用量の追加を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は希少疾病用医薬品として成人での用法・用量を承認した際の期間（10 年間）の残余期間（平成 27 年 4 月 10 日まで）とすることが適切と判断し、製剤は劇薬に該当し、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判断する。

[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 % (0.05mg/mL) 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。

通常、小児にはバクロフェンとして1日1回 25 µg [髄注 0.005 %を 0.5 mL (0.5 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。ただし、体格、症状などを考慮して増量することができるが、初回投与量の上限は 50 µg [髄注 0.005 %を 1 mL (1 管)] とする。期待した効果が認められない場合、初回投与量が 50 µg未満である場合は 50 µg、50 µgである場合は 75 µgに増量の上、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、成人の用法・用量に準じて増量の上、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 % (10mg/20mL) または髄注 0.2 % (10mg/5mL) 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。

通常、成人には1日用量が 50 ~ 250 µgとなる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。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

通常、小児には1日用量が25～150 µgとなる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。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400 µgとする。

	増量時	減量時
小児	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]

通常、成人では標準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

通常、小児では標準1日用量として25～150 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400 µgとする。

	増量時	減量時
小児	20 % 以内の範囲	20 % 以内の範囲

（下線部今回修正又は追記箇所）

- [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。