

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位

[一 般 名] A型ボツリヌス毒素

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 12 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 7 月 30 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 4 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技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、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

審査報告書

平成 22 年 7 月 14 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〕	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
〔一 般 名〕	A 型ボツリヌス毒素
〔申 請 者 名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 12 月 26 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する真空乾燥製剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 7 月 14 日

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名] A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の上肢痙攣及び下肢痙攣に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、年齢、性別、原因疾患等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、投与部位又は投与量と有効性及び安全性の関係、遠隔部位、肺機能、痙攣及び転倒等の事故と関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足（ 部は、本審査中に別申請で追加承認）（下線部今回追加）

[用法・用量] 【眼瞼痙攣の場合】
通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。
また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【片側顔面痙攣の場合】
通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋※に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。
・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。
※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

【痙性斜頸の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

【上肢痙縮の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

【下肢痙縮の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の場合】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。（ 部は、本審査中に別申請で追加承認）
（下線部今回追加）

[承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技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、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

審査報告 (1)

平成 22 年 5 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ボトックス注 50、同注 100（申請時）
[一 般 名]	A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 26 日
[剤型・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する真空乾燥製剤
[申請時効能・効果]	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、 <u>上肢痙縮及び下肢痙縮</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	【眼瞼痙攣の場合】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 【片側顔面痙攣の場合】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 *痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 【痙性斜頸の場合】 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

【上肢痙縮の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素を合計で 240 単位を上限として対象筋※に筋肉内注射する。対象筋が複数ある場合は、分割して投与する。なお、症状に応じて上限を超えない範囲内で適宜増減することができる。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。
通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として筋ごとに 2.0 単位/kg を上限として対象筋※に筋肉内注射する。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 160 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※対象筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

【下肢痙縮の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素を合計で 300 単位を上限として対象筋※に筋肉内注射する。対象筋が複数ある場合は、分割して投与する。なお、症状に応じて上限を超えない範囲内で適宜増減することができる。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※対象筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として筋ごとに 4.0 単位/kg を上限として対象筋※に筋肉内注射する。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※対象筋:

初回投与: 腓腹筋（内側頭、外側頭）

初回投与以後: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、大腿の内転筋又は屈筋等

（下線部今回追加）

II. 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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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 A 型ボツリヌス毒素（本薬）は、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより筋弛緩作用を示す神経毒素であり、1996 年 10 月に眼瞼痙攣の効能・効果で承認され、2000 年 1 月には片側顔面痙攣、2001 年 6 月には痙性斜頸の効能・効果がそれぞれ追加で承認されている。また、本承認事項一部変更承認申請後の 2009 年 2 月には 2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の効能・効果が追加で承認されている。

本剤は、2010 年 3 月現在、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、痙縮、過活動膀胱、多汗症及び顔面の表情皺等の多岐にわたる適応に対して、少なくとも 1 つ以上の適応で 83 の国又は地域で承認されており、そのうち今回の申請内容である痙縮については、上肢痙縮又は下肢痙縮、原因疾患等の承認状況は異なるものの、72 の国又は地域（成人: 63 の国又は地域、小児: 70 の国又は地域）において承認されている。

本邦においては、20■年■月より脳卒中後の上肢痙縮患者、20■年■月より脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした臨床試験が開始され、今般申請者は、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、痙縮の発現には、脊髄における運動神経の伸展反射亢進による骨格筋緊張度の増加が関与しており（Dressler D et al, *Eur Neurol*, 53: 3-9, 2005、Ozcakir S et al, *Clin Med Res*, 5: 132-138, 2007）、本剤は神経筋接合部においてアセチルコリンの遊離を抑制し、神経筋伝達を阻害することにより筋弛緩作用を発現すると考えられ、本申請効能における作用機序は既承認効能と同様と考えられたことから、新たな薬理試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」については提出されていない。

なお、本申請については、当初「ボトックス注 50」及び「同注 100」に係る承認事項一部変更承認申請として申請されていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号 厚生省医薬安全局長通知）に基づき、2009 年 3 月に「ボトックス注 50」及び「同注 100」の販売名が「ボトックス注用 50 単位」及び「同注用 100 単位」に変更されたため、「ボトックス注用 50 単位」及び「同注用 100 単位」に係る承認事項一部変更承認申請に差換えられている。

2. 臨床に関する資料

（i）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＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、脳卒中後の上肢痙縮を有する成人患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（5.3.5.1.1: 910 試験、5.3.5.1.17: 509 試験）及び脳卒中後の下肢痙縮を有する成人患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（5.3.5.1.3: 911 試験、5.3.5.1.18: 512 試験）の成績が提出された。また、海外で実施された臨床試験成績が参考資料として提出された。

（1）上肢痙縮を有する患者を対象とした試験

1) 探索的試験（5.3.5.1.1: 910 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

脳卒中後の上肢痙縮を有する成人患者¹⁾（目標症例数各群 18 例、各 STEP 6 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検用量漸増試験が実施された。

¹⁾ 以下の基準を満たす患者。

- ・手指関節、手関節、肘関節の屈筋のすべてに痙縮を認める患者
- ・手指関節、手関節、肘関節の 1 ヶ所以上で Ashworth Scale による評価が 2 以上である患者
- ・下記のいずれかの症状を有する患者
 - i) 前腕部、上腕部の痙縮のため、更衣動作等の ADL（日常生活動作）障害を有する患者
 - ii) 手指の痙縮のため、食事等の ADL 障害を有する患者
 - iii) 手指に高度の痙縮が認められ、手掌の衛生状態の悪化を有する患者
 - iv) 痙縮に伴う肢位の不良の訴えがある患者
 - v) 上記部位における痙縮に基づく痛みを訴える患者

用法・用量は、下表に規定した各対象筋に対し、規定した用量を単回筋肉内投与すると設定され、次 STEP への移行については、前 STEP における投与 4 週後の安全性を検討し、総合的に判断することと設定された。なお、母指に痙縮が認められ、医師が必要と判断した場合には、長母指屈筋及び母指内転筋にも投与可能と設定され、評価期間は 12 週間と設定された。

表 各 STEP における各対象筋への投与量及び容量

		STEP 1	STEP 2	STEP 3
肘関節	上腕二頭筋	30 U (0.6 mL)	60 U (1.2 mL)	90 U (1.8 mL)
	腕橈骨筋	20 U (0.4 mL)	40 U (0.8 mL)	60 U (1.2 mL)
手関節	橈側手根屈筋	10 U (0.2 mL)	20 U (0.4 mL)	30 U (0.6 mL)
	尺側手根屈筋	10 U (0.2 mL)	20 U (0.4 mL)	30 U (0.6 mL)
手指関節	深指屈筋	10 U (0.2 mL)	20 U (0.4 mL)	30 U (0.6 mL)
	浅指屈筋	10 U (0.2 mL)	20 U (0.4 mL)	30 U (0.6 mL)
計		90 U (1.8 mL)	180 U (3.6 mL)	270 U (5.4 mL)
<母指関節に痙縮が認められる場合>				
母指関節	長母指屈筋	5 U (0.1 mL)	10 U (0.2 mL)	15 U (0.3 mL)
	母指内転筋	5 U (0.1 mL)	10 U (0.2 mL)	15 U (0.3 mL)
計		10 U (0.2 mL)	20 U (0.4 mL)	30 U (0.6 mL)
<母指関節に投与した場合の総投与量及び容量>				
計		100 U (2.0 mL)	200 U (4.0 mL)	300 U (6.0 mL)

総投与症例 18 例（各 STEP 6 例）全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象であり、プロトコル違反（Wash out 期間不足）3 例（各 STEP 1 例）及び除外基準違反（体重が 50 kg 未満）1 例（STEP 3）を除く 14 例（STEP 1: 5 例、STEP 2: 5 例、STEP 3: 4 例）が PPS（Per Protocol Set）及び有効性解析対象であった。

有効性の評価項目である Ashworth Scale(AS)のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。なお、すべての部位及び評価時期において用量反応関係は認められなかった（ $p > 0.025$ 、Cochran-Armitage 検定²⁾）。

表 各関節における AS のベースラインからの変化量（PPS）

	評価時期	STEP 1 (5 例)		STEP 2 (5 例)		STEP 3 (4 例)	
		変化量	p 値 ^{a)}	変化量	p 値 ^{a)}	変化量	p 値 ^{a)}
肘関節	ベースライン値	2.8 ± 0.45	/	2.2 ± 0.84	/	2.3 ± 0.96	/
	投与 1 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-1.0 ± 0.00 ^{c)}	- ^{d)}
	投与 2 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-1.7 ± 0.58 ^{c)}	0.038
	投与 4 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-0.2 ± 0.45	0.374	-2.0 ± 0.00 ^{c)}	- ^{d)}
	投与 6 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-0.4 ± 0.55	0.178	-2.0 ± 0.00 ^{c)}	- ^{d)}
	投与 8 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-0.4 ± 0.89	0.374	-1.0 ± 0.00 ^{c)}	- ^{d)}
	投与 12 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-0.2 ± 0.45	0.374	-0.7 ± 0.58 ^{c)}	0.184
手関節	ベースライン値	2.2 ± 0.84	/	1.8 ± 0.84	/	2.8 ± 0.50	/
	投与 1 週後	-0.6 ± 0.89	0.208	-0.3 ± 0.50 ^{b)}	0.391	-1.3 ± 0.58 ^{c)}	0.057
	投与 2 週後	-0.6 ± 0.89	0.208	-1.0 ± 0.00 ^{b)}	- ^{d)}	-1.7 ± 0.58 ^{c)}	0.038
	投与 4 週後	-0.6 ± 0.89	0.208	-0.8 ± 0.45	0.016	-1.3 ± 0.58 ^{c)}	0.057
	投与 6 週後	-0.6 ± 0.89	0.208	-1.0 ± 1.22	0.142	-1.3 ± 0.58 ^{c)}	0.057
	投与 8 週後	-0.6 ± 0.89	0.208	-1.2 ± 1.30	0.109	-1.0 ± 0.00 ^{c)}	- ^{d)}
	投与 12 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-1.0 ± 1.22	0.142	-0.7 ± 0.58 ^{c)}	0.184
手指関節	ベースライン値	2.4 ± 0.89	/	2.8 ± 0.45	/	3.0 ± 0.00	/
	投与 1 週後	-0.4 ± 0.89	0.374	-1.0 ± 0.82 ^{b)}	0.092	-1.0 ± 0.00 ^{c)}	0.225
	投与 2 週後	-0.6 ± 0.55	0.070	-1.0 ± 0.00 ^{b)}	- ^{d)}	-1.7 ± 1.15 ^{c)}	0.130
	投与 4 週後	-0.6 ± 0.55	0.070	-1.6 ± 0.55	0.003	-1.7 ± 1.15 ^{c)}	0.130
	投与 6 週後	-0.6 ± 0.55	0.070	-1.8 ± 0.45	0.001	-1.3 ± 0.58 ^{c)}	0.057
	投与 8 週後	-0.6 ± 0.55	0.070	-1.8 ± 0.45	0.001	-1.0 ± 0.00 ^{c)}	- ^{d)}
	投与 12 週後	-0.4 ± 0.55	0.178	-1.4 ± 0.89	0.025	-1.0 ± 1.00 ^{c)}	0.025

²⁾ ベースライン値と比較して 1 段階以上の低下を改善とみなし、投与後の各評価時における改善率を算出し、Cochran-Armitage 検定を用いて用量反応関係が検討された（有意水準: 片側 0.025）。

	評価時期	STEP 1 (5 例)		STEP 2 (5 例)		STEP 3 (4 例)	
		変化量	p 値 ^{a)}	変化量	p 値 ^{a)}	変化量	p 値 ^{a)}
母指関節	ベースライン値	2.5 ± 0.58 ^{b)}		2.0 ± 1.00 ^{c)}		2.0 ± 0.82	
	投与 1 週後	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-0.7 ± 0.58 ^{c)}	0.184	-1.0 ± 1.00 ^{c)}	0.225
	投与 2 週後	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-0.7 ± 0.58 ^{c)}	0.184	-1.3 ± 1.53 ^{c)}	0.270
	投与 4 週後	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-1.3 ± 0.58 ^{c)}	0.057	-1.3 ± 1.53 ^{c)}	0.270
	投与 6 週後	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-1.7 ± 0.58 ^{c)}	0.038	-1.3 ± 0.58 ^{c)}	0.057
	投与 8 週後	-0.5 ± 0.58 ^{b)}	0.182	-1.7 ± 0.58 ^{c)}	0.038	-1.0 ± 1.00 ^{c)}	0.225
	投与 12 週後	-0.3 ± 0.50 ^{b)}	0.391	-1.0 ± 1.00 ^{c)}	0.225	-0.7 ± 0.58 ^{c)}	0.184

平均値 ± 標準偏差

a) paired-t 検定、b) 4 例、c) 3 例、d) 算出できず

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、STEP 1 で 66.7 %（4/6 例）、STEP 2 で 83.3 %（5/6 例）、STEP 3 で 83.3 %（5/6 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。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は STEP 1 で 33.3 %（2/6 例）、STEP 2 で 50.0 %（3/6 例）、STEP 3 で 50.0 %（3/6 例）に認められ、主な事象は、注射部出血斑 2 例（STEP 1: 1 例、STEP 2: 1 例、STEP 3: 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図において、临床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 100～300 U の単回投与により、脳卒中後の上肢痙縮を有する患者に対する有効性が示唆され、安全性に大きな問題はなく、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

2) 検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験＜2007 年 5 月～2008 年 12 月＞）

脳卒中後の上肢痙縮を有する成人患者³⁾（目標症例数 105 例: 本剤高用量群 50 例、本剤低用量群 20 例、プラセボ高用量群 25 例及びプラセボ低用量群 10 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（二重盲検期）及び継続投与例を対象に非盲検非対照試験（非盲検期）が実施された。

用法・用量は、下表に規定した各対象筋に対し、規定の本剤各用量又はプラセボを単回筋肉内投与すると設定された。なお、母指関節に痙縮（Modified Ashworth Scale: MAS が 2 以上）が認められ、医師が必要と判断した場合は、長母指屈筋及び母指内転筋にも本剤又はプラセボを投与可能と設定され、評価期間は 12 週間と設定された（二重盲検期）。また、二重盲検期終了後の非盲検期には下表の高用量群の本剤用量を再投与基準⁴⁾に従って、最大 3 回まで再投与すると設定され、評価期間は 36 週間と設定された。

³⁾ 以下の基準を満たす患者。

- ・脳卒中後 6 ヶ月以上経過し、手関節、手指関節の両方に痙縮を有する
- ・手関節屈筋の MAS が 3 以上かつ手指関節屈筋の MAS が 2 以上
- ・機能障害項目（手の衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位）のうち DAS（Disability Assessment Scale）が 2 以上である項目が 1 つ以上

⁴⁾ 以下の基準を満たす場合に再投与することとした。

- ・投与前の手関節の MAS が 2 以上かつ手指関節の MAS が 1+以上。なお、母指関節に関しては、MAS が 1+以上
- ・肺機能検査で FEV₁（Forced Expiratory Volume 1 seconde）及び FVC（Forced Vital Capacity）が二重盲検期開始前の 85 %以上
- ・前回投与日から 12 週間（84 日）以上経過
- ・体重が 40 kg 以上

表 各対象筋における投与量及び容量

		二重盲検期		非盲検期
		高用量群	低用量群	
手関節	橈側手根屈筋	50 U (1.0 mL)	30 U (0.6 mL)	50 U (1.0 mL)
	尺側手根屈筋	50 U (1.0 mL)	30 U (0.6 mL)	50 U (1.0 mL)
手指関節	深指屈筋	50 U (1.0 mL)	30 U (0.6 mL)	50 U (1.0 mL)
	浅指屈筋	50 U (1.0 mL)	30 U (0.6 mL)	50 U (1.0 mL)
計		200 U (4.0 mL)	120 U (2.4 mL)	200 U (4.0 mL)
<母指関節に痙縮が認められる場合>				
母指関節	長母指屈筋	20 U (0.4 mL)	15 U (0.3 mL)	20 U (0.4 mL)
	母指内転筋	20 U (0.4 mL)	15 U (0.3 mL)	20 U (0.4 mL)
計		40 U (0.8 mL)	30 U (0.6 mL)	40 U (0.8 mL)
<母指関節に投与した場合の総投与量及び用量>				
計		240 U (4.8 mL)	150 U (3.0 mL)	240 U (4.8 mL)

総投与症例は、二重盲検期では 109 例（本剤高用量群 51 例、本剤低用量群 21 例、プラセボ高用量群 26 例及びプラセボ低用量群 11 例）全例が二重盲検期の FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。また、非盲検期では、二重盲検期を完了した 104 例（本剤高用量群 47 例、本剤低用量群 21 例、プラセボ高用量群 25 例及びプラセボ低用量群 11 例）のうち、有害事象又は患者希望により非盲検期に移行しなかった 4 例を除く 100 例（本剤高用量群 45 例、本剤低用量群 21 例、プラセボ高用量群 23 例及びプラセボ低用量群 11 例）が非盲検期に移行し、本剤が投与されなかった 3 例を除く 97 例（本剤高用量群 43 例、本剤低用量群 20 例、プラセボ高用量群 23 例及びプラセボ低用量群 11 例）が非盲検期の FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である二重盲検期の高用量群における手関節の MAS の変化量に基づく時間曲線下面積（AUC、平均値 ± 標準偏差）は、本剤高用量群で -10.40 ± 8.93 、プラセボ高用量群で -3.57 ± 4.72 、本剤高用量群とプラセボ高用量群の平均値の差とその 95 %信頼区間は -6.83 $[-10.57, -3.09]$ であり、本剤高用量群においてプラセボ高用量群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、t 検定）。また、低用量群における MAS の変化量に基づく AUC は、本剤低用量群で -10.04 ± 7.77 、プラセボ低用量群で -6.23 ± 8.66 、本剤低用量群とプラセボ低用量群の平均値の差とその 95 %信頼区間は -3.81 $[-9.95, 2.33]$ であった。

また、FAS（二重盲検期・非盲検期）における投与回数ごとの手関節の MAS の推移は下表のとおりであった。

表 高用量群における手関節の MAS の推移 (FAS、OC)

		MAS		MAS 変化量	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
二重盲検期開始時		3.31 ± 0.47 (51)	3.27 ± 0.45 (26)	—	—
投与 1 週後		2.66 ± 0.82 (51)	3.04 ± 0.60 (26)	-0.66 ± 0.75 (51)	-0.23 ± 0.43 (26)
投与 4 週後		2.26 ± 0.89 (51)	2.79 ± 0.72 (26)	-1.05 ± 0.91 (51)	-0.48 ± 0.67 (26)
投与 6 週後		2.17 ± 0.87 (49)	2.98 ± 0.73 (26)	-1.15 ± 0.93 (49)	-0.29 ± 0.57 (26)
投与 8 週後		2.32 ± 0.91 (48)	2.94 ± 0.84 (24)	-1.01 ± 0.97 (48)	-0.35 ± 0.60 (24)
投与 12 週後		2.51 ± 0.89 (47)	3.08 ± 0.64 (25)	-0.83 ± 0.84 (47)	-0.20 ± 0.41 (25)
非盲検期開始時		2.62 ± 0.85 (43)	3.09 ± 0.67 (23)	-0.73 ± 0.80 (43)	-0.22 ± 0.42 (23)
1 回目 投与時	投与直前	2.77 ± 0.72 (43)	3.04 ± 0.71 (23)	-0.58 ± 0.66 (43)	-0.26 ± 0.45 (23)
	投与 4 週後	1.81 ± 0.82 (43)	2.00 ± 0.98 (23)	-1.53 ± 0.88 (43)	-1.30 ± 0.85 (23)
	投与 8 週後	2.05 ± 0.89 (43)	1.96 ± 0.99 (23)	-1.30 ± 0.93 (43)	-1.35 ± 0.92 (23)
	投与 12 週後	2.26 ± 0.80 (42)	2.26 ± 0.85 (21)	-1.07 ± 0.89 (42)	-1.02 ± 0.86 (21)
2 回目 投与時	投与直前	2.54 ± 0.70 (35)	2.56 ± 0.71 (18)	-0.77 ± 0.77 (35)	-0.78 ± 0.65 (18)
	投与 4 週後	1.70 ± 0.73 (35)	1.42 ± 0.94 (18)	-1.61 ± 0.89 (35)	-1.92 ± 0.94 (18)
	投与 8 週後	1.89 ± 0.81 (33)	1.81 ± 0.96 (18)	-1.41 ± 0.90 (33)	-1.53 ± 0.88 (18)
	投与 12 週後	2.27 ± 0.77 (33)	2.06 ± 0.81 (17)	-1.03 ± 0.86 (33)	-1.29 ± 0.75 (17)
3 回目 投与時	投与直前	2.57 ± 0.60 (21)	2.45 ± 0.69 (11)	-0.71 ± 0.56 (21)	-0.91 ± 0.54 (11)
	投与 4 週後	1.93 ± 0.43 (21)	1.68 ± 0.41 (11)	-1.36 ± 0.55 (21)	-1.68 ± 0.41 (11)
	投与 8 週後	2.03 ± 0.70 (20)	1.73 ± 0.34 (11)	-1.28 ± 0.79 (20)	-1.64 ± 0.51 (11)
	投与 12 週後	2.13 ± 0.76 (20)	2.00 ± 0.74 (11)	-1.18 ± 0.85 (20)	-1.36 ± 0.64 (11)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 低用量群における手関節の MAS の推移 (FAS、OC)

		MAS		MAS 変化量	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
二重盲検期開始時		3.33 ± 0.48 (21)	3.18 ± 0.41 (11)	—	—
投与 1 週後		2.48 ± 0.92 (21)	2.68 ± 0.85 (11)	-0.86 ± 0.78 (21)	-0.50 ± 0.74 (11)
投与 4 週後		2.45 ± 0.89 (21)	2.45 ± 1.21 (11)	-0.88 ± 0.74 (21)	-0.73 ± 1.01 (11)
投与 6 週後		2.38 ± 0.91 (21)	2.50 ± 1.16 (11)	-0.95 ± 0.79 (21)	-0.68 ± 0.96 (11)
投与 8 週後		2.40 ± 1.03 (21)	2.68 ± 0.96 (11)	-0.93 ± 0.88 (21)	-0.50 ± 0.74 (11)
投与 12 週後		2.62 ± 1.07 (21)	2.91 ± 0.83 (11)	-0.71 ± 0.85 (21)	-0.27 ± 0.65 (11)
非盲検期開始時		2.70 ± 1.03 (20)	2.91 ± 0.83 (11)	-0.65 ± 0.81 (20)	-0.27 ± 0.65 (11)
1 回目 投与時	投与直前	2.90 ± 0.79 (20)	3.00 ± 0.63 (11)	-0.45 ± 0.51 (20)	-0.18 ± 0.41 (11)
	投与 4 週後	1.79 ± 0.96 (19)	1.77 ± 0.34 (11)	-1.53 ± 0.75 (19)	-1.41 ± 0.44 (11)
	投与 8 週後	1.81 ± 1.09 (18)	1.59 ± 0.80 (11)	-1.53 ± 0.83 (18)	-1.59 ± 0.80 (11)
	投与 12 週後	2.22 ± 1.10 (18)	1.95 ± 1.11 (11)	-1.11 ± 0.88 (18)	-1.23 ± 0.98 (11)
2 回目 投与時	投与直前	2.69 ± 0.70 (16)	2.50 ± 0.76 (8)	-0.69 ± 0.48 (16)	-0.75 ± 0.71 (8)
	投与 4 週後	2.03 ± 1.01 (16)	1.56 ± 0.42 (8)	-1.34 ± 0.79 (16)	-1.69 ± 0.53 (8)
	投与 8 週後	2.03 ± 0.90 (16)	1.69 ± 0.37 (8)	-1.34 ± 0.75 (16)	-1.56 ± 0.56 (8)
	投与 12 週後	2.28 ± 0.89 (16)	2.00 ± 0.54 (8)	-1.09 ± 0.69 (16)	-1.25 ± 0.71 (8)
3 回目 投与時	投与直前	2.67 ± 0.87 (9)	2.14 ± 0.38 (7)	-0.78 ± 0.67 (9)	-1.14 ± 0.69 (7)
	投与 4 週後	2.28 ± 1.00 (9)	1.43 ± 0.35 (7)	-1.17 ± 0.83 (9)	-1.86 ± 0.69 (7)
	投与 8 週後	2.17 ± 1.06 (9)	1.43 ± 0.45 (7)	-1.28 ± 0.83 (9)	-1.86 ± 0.63 (7)
	投与 12 週後	2.39 ± 1.02 (9)	1.57 ± 0.35 (7)	-1.06 ± 0.77 (9)	-1.71 ± 0.49 (7)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤高用量群 47.1 % (24/51 例)、本剤低用量群 38.1 % (8/21 例)、プラセボ高用量群 57.7 % (15/26 例) 及びプラセボ低用量群 54.5 % (6/11 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤高用量群 6 例（上腕骨骨折・脛骨骨折、膿胸・胸膜炎、急性心筋梗塞、てんかん、糖尿病及び顔面骨骨折・外傷性頭蓋内出血各 1 例）、本剤低用量群 1 例（慢性気管支炎 1 例）、プラセボ高用量群 3 例（腎結石症、血圧上昇・筋骨格硬直及び結腸ポリープ各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤高用量群で 3.9 % (2/51 例)、本剤低用量群で 9.5 % (2/21 例)、プラセボ高用量 7.7 % (2/26 例) 群及びプラセボ低用量群 9.1 % (1/11

例)に認められ、主な事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例(本剤高用量群2例、本剤低用量群0例、プラセボ高用量群0例及びプラセボ低用量群0例)等であった。

非盲検期における有害事象(臨床検査値異常を含む)は、78.4%(76/97例)に認められた。死亡は2例(肺気腫及び自殺既遂各1例)に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、9例(貧血、てんかん、人工骨頭関節脱臼、腸閉塞・嚥下性肺炎、带状疱疹、失神、筋力低下、前立腺がん及び脳梗塞各1例)で認められたが、筋力低下以外は本剤との因果関係が否定されている。

因果関係の否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、14.4%(14/97例)に認められ、主な事象は、無力症及び末梢性浮腫各2例等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

心電図について、本剤高用量群で1例(洞調律・下壁梗塞・異常Q波)が認められ、臨床上問題ありと判断されたが、急性心筋梗塞による所見と判断され、本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤(高用量)の単回投与時のプラセボに対する優越性が検証され、脳卒中後の上肢痙縮を有する患者に対する有効性が3ヶ月間持続することが示され、安全性にも大きな問題はなく、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

(2) 下肢痙縮を有する患者を対象とした試験

1) 探索的試験(5.3.5.1.3: 911 試験<20■年■月~20■年■月>)

脳卒中後の下肢痙縮を有する成人患者⁵⁾(目標症例数18例、各STEP6例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検用量漸増試験が行われた。

用法・用量は、下表に規定した各対象筋に対し、規定の用量を単回筋肉内投与すると設定され、次STEPへの移行については、前STEPにおける投与4週後の安全性を検討し、総合的に判断することと設定された。なお、足部内反が認められ、医師が必要と判断した場合には、後脛骨筋にも投与することとされ、評価期間は12週間と設定された。

表 各STEPにおける各対象筋への投与量及び容量

		STEP 1	STEP 2	STEP 3
ヒラメ筋		25 U (0.5 mL)	50 U (1.0 mL)	75 U (1.5 mL)
腓腹筋	内側筋	25 U (0.5 mL)	50 U (1.0 mL)	75 U (1.5 mL)
	外側筋	25 U (0.5 mL)	50 U (1.0 mL)	75 U (1.5 mL)
計		75 U (1.5 mL)	150 U (3.0 mL)	225 U (4.5 mL)
<足部内反が認められる場合>				
後脛骨筋		25 U (0.5 mL)	50 U (1.0 mL)	75 U (1.5 mL)
<後脛骨筋に投与した場合の総投与量及び用量>				
計		100 U (2.0 mL)	200 U (4.0 mL)	300 U (6.0 mL)

総投与症例20例(STEP 1: 7例、STEP 2: 7例、STEP 3: 6例)全例がFAS及び安全性解析対象であり、同意撤回1例(STEP 1)、プロトコル違反(Wash out 期間不足)1例(STEP 2)及び有害事象による中止1例(STEP 3)を除く17例(STEP 1: 6例、STEP 2: 6例、STEP 3: 5例)がPPS及び有効性解析対象であった。

有効性評価項目である足関節のASのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。なお、すべての評価時期において用量反応関係は認められなかった($p > 0.025$ 、Cochran-Armitage 検定²⁾)。

⁵⁾ 片麻痺による痙性歩行患者かつ平行棒内歩行レベル以上の患者。

表 足関節における AS のベースラインからの変化量 (PPS)

評価期間	STEP 1 (6 例)		STEP 2 (6 例)		STEP 3 (5 例)	
	変化量	p 値 ^{a)}	変化量	p 値 ^{a)}	変化量	p 値 ^{a)}
ベースライン値	2.0 ± 0.63		2.5 ± 0.55		1.8 ± 0.84	
投与 1 週後	-0.8 ± 0.41	0.004	-1.0 ± 0.63	0.012	-0.0 ± 0.00	- ^{b)}
投与 2 週後	-0.8 ± 0.41	0.004	-1.2 ± 0.75	0.013	-0.4 ± 0.55	0.178
投与 4 週後	-1.0 ± 0.63	0.012	-1.2 ± 0.75	0.013	-0.4 ± 0.55	0.178
投与 6 週後	-0.8 ± 0.75	0.042	-1.3 ± 0.52	0.001	-0.2 ± 0.45	0.374
投与 8 週後	-0.8 ± 0.75	0.042	-0.8 ± 0.41	0.004	-0.2 ± 0.45	0.374
投与 12 週後	-1.0 ± 0.71 ^{c)}	0.034	-0.6 ± 0.55 ^{c)}	0.070	-0.2 ± 0.45	0.374

平均値 ± 標準偏差

a) paired-t 検定、b) 算出できず、c) 5 例

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、STEP 1 で 100 %（7/7 例）、STEP 2 で 85.7 %（6/7 例）、STEP 3 で 100 %（6/6 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は STEP 2 で 2 例（腰痛及びてんかん各 1 例）、STEP 3 で 2 例（嘔吐・脳梗塞及び転倒・損傷各 1 例）に認められ、腰痛、てんかん及び嘔吐については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、STEP 1 で 42.9 %（3/7 例）、STEP 2 で 42.9 %（3/7 例）、STEP 3 で 50.0 %（3/6 例）に認められ、主な事象は、注射部疼痛 3 例（STEP 1: 1 例、STEP 2: 1 例、STEP 3: 1 例）、下肢重感 2 例（STEP 1: 1 例、STEP 2: 1 例、STEP 3: 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 100～300 U の単回投与により、脳卒中後の下肢痙縮を有する患者に対する有効性が示唆され、安全性にも大きな問題はなく、本剤のベネフィットがリスクを上回ると考えることを説明した。

2) 検証的試験 (5.3.5.1.18: 512 試験<2007 年 5 月～2008 年 12 月>)

脳卒中後の下肢痙縮を有する成人患者⁶⁾（目標症例数 120 例、各群 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（二重盲検期）及び継続投与例を対象に非盲検非対照試験（非盲検期）が実施された。

用法・用量は、腓腹筋（内側頭及び外側頭）、ヒラメ筋及び後脛骨筋に対して、それぞれ本剤 75 U（6 mL）（合計 300 U<24 mL>、3 部位／筋）又はプラセボを単回筋肉内投与し、評価期間は 12 週間と設定された。また、二重盲検期終了後の非盲検期には同用量を再投与基準⁷⁾に従って最大 3 回まで再投与すると設定され、評価期間は 36 週間と設定された。

総投与症例は、二重盲検期では 120 例（本剤群 58 例、プラセボ群 62 例）全例が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。また、非盲検期では、二重盲検期を完了した 113 例（本剤群 52 例、プラセボ群 61 例）のうち、除外基準に抵触したため非盲検期に移行しなかった 1 例を除く 112 例（本剤群 52 例、プラセボ群 60 例）が非盲検期に移行し、本剤が投与されなかった 5 例を除く 107 例（本剤群 50 例、プラセボ群 57 例）が FAS 及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である二重盲検期における足関節の MAS の変化量に基づく AUC(平均値 ± 標準偏差)

⁶⁾ 以下の基準を満たす患者。

- ・脳卒中後 6 ヶ月以上経過した下肢痙縮患者のうち、尖足変形（足関節底屈状態）を有する
- ・足関節の MAS が 3 以上

⁷⁾ 以下の基準を満たす場合に再投与することとした。

- ・投与前の足関節の MAS が 2 以上
- ・前回投与日から 12 週間（84 日）以上経過
- ・体重が 50 kg 以上

は、本剤群で -8.51 ± 6.69 、プラセボ群で -5.09 ± 6.65 、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその 95 %信頼区間は $-3.43 [-5.84, -1.02]$ であり、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた ($p = 0.006$, t 検定)。

また、FAS（二重盲検期・非盲検期）における投与回数ごとの足関節の MAS の推移は下表のとおりであった。

表 足関節の MAS の推移 (FAS、OC)

		MAS		MAS 変化量	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
二重盲検期開始時		3.28 ± 0.45 (58)	3.24 ± 0.43 (62)	—	—
投与 1 週後		2.67 ± 0.79 (57)	2.72 ± 0.84 (62)	-0.61 ± 0.68 (57)	-0.52 ± 0.77 (62)
投与 4 週後		2.40 ± 0.83 (56)	2.81 ± 0.79 (62)	-0.88 ± 0.69 (56)	-0.43 ± 0.72 (62)
投与 6 週後		2.35 ± 0.83 (57)	2.78 ± 0.80 (61)	-0.91 ± 0.73 (57)	-0.47 ± 0.71 (61)
投与 8 週後		2.45 ± 0.74 (54)	2.82 ± 0.76 (61)	-0.82 ± 0.66 (54)	-0.43 ± 0.68 (61)
投与 12 週後		2.70 ± 0.87 (54)	2.84 ± 0.75 (61)	-0.56 ± 0.69 (54)	-0.40 ± 0.58 (61)
		本剤→本剤	プラセボ→本剤	本剤→本剤	プラセボ→本剤
非盲検期開始時		2.78 ± 0.83 (50)	2.92 ± 0.71 (57)	-0.50 ± 0.65 (50)	-0.34 ± 0.55 (57)
1 回目 投与时	投与直前	2.84 ± 0.77 (50)	2.96 ± 0.63 (57)	-0.44 ± 0.54 (50)	-0.30 ± 0.46 (57)
	投与 4 週後	1.90 ± 0.68 (49)	2.00 ± 0.72 (56)	-1.37 ± 0.66 (49)	-1.27 ± 0.65 (56)
	投与 8 週後	1.97 ± 0.65 (47)	1.94 ± 0.63 (56)	-1.29 ± 0.68 (47)	-1.33 ± 0.59 (56)
	投与 12 週後	2.24 ± 0.76 (47)	2.22 ± 0.71 (57)	-1.03 ± 0.65 (47)	-1.04 ± 0.64 (57)
2 回目 投与时	投与直前	2.42 ± 0.66 (43)	2.47 ± 0.58 (49)	-0.84 ± 0.53 (43)	-0.84 ± 0.55 (49)
	投与 4 週後	1.71 ± 0.66 (43)	1.80 ± 0.63 (48)	-1.55 ± 0.71 (43)	-1.51 ± 0.64 (48)
	投与 8 週後	1.90 ± 0.74 (43)	1.87 ± 0.51 (46)	-1.36 ± 0.68 (43)	-1.43 ± 0.55 (46)
	投与 12 週後	2.07 ± 0.77 (42)	2.10 ± 0.66 (46)	-1.19 ± 0.73 (42)	-1.21 ± 0.75 (46)
3 回目 投与时	投与直前	2.41 ± 0.63 (29)	2.41 ± 0.57 (29)	-0.93 ± 0.65 (29)	-0.86 ± 0.52 (29)
	投与 4 週後	1.86 ± 0.65 (29)	1.84 ± 0.63 (29)	-1.48 ± 0.75 (29)	-1.43 ± 0.76 (29)
	投与 8 週後	1.89 ± 0.54 (27)	1.86 ± 0.47 (28)	-1.41 ± 0.69 (27)	-1.43 ± 0.56 (28)
	投与 12 週後	1.85 ± 0.57 (27)	1.95 ± 0.55 (28)	-1.44 ± 0.75 (27)	-1.34 ± 0.58 (28)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 44.8 % (26/58 例)、プラセボ群 43.5 % (27/62 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本剤群 5 例（狭心症 2 例、筋痛、腓骨骨折及び出血性胃潰瘍各 1 例）、プラセボ群 1 例（痙攣 1 例）に認められ、筋痛以外は、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は本剤群 12.1 % (7/58 例)、プラセボ群 11.3 % (7/62 例) に認められ、主な事象は、筋痛（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）、注射部位疼痛（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）等であった。

非盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、70.1 % (75/107 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、11 例（胃腸炎、うつ病、てんかん、痙攣、大腿骨頸部骨折、躁病、尿管結石、大腿骨骨折、顔面骨骨折、脊椎圧迫骨折及び結腸ポリープ・胃ポリープ各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 11.2 % (12/107 例) で認められ、主な事象は、肝機能異常 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

心電図検査について、本剤群 1 例（QT 延長・心房細動）が認められ、心房細動については臨床上問題ありと判断されたが、不整脈の既往を有していたことから、本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤単回投与時のプラセボに対する優越性が検証され、本剤 300 U の投与により脳卒中後の下肢痙攣を有する患者に対する有効性が 3 ヶ月間持続することが示され、安全性にも大きな問題はなく、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）における主要評価項目の適切性について

機構は、上肢痙縮及び下肢痙縮ともに、探索的試験（5.3.5.1.1: 910 試験及び 5.3.5.1.3: 911 試験）では Ashworth Scale (AS) を有効性評価に用いたのに対し、検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）では、Modified Ashworth Scale (MAS) を用いた理由及びその適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AS は探索的試験（5.3.5.1.1: 910 試験及び 5.3.5.1.3: 911 試験）及び海外臨床試験において用いられていた評価尺度であり、関節ごとに筋緊張の亢進状態を他動運動の抵抗感により 0～4 の 5 段階にスコア化して評価するものであるが、MAS はこれに 1+を加えて 6 段階(0: 筋緊張の亢進はない、1: 軽度の筋緊張がある。引っ掛かりとその消失、又は屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある、1+: 軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の 1/2 以下で認める、2: よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能、3: かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難、4: 患部は固まり、屈曲・伸展は困難)に改変したものであり、関節屈筋の状態をより詳細に評価できると考えられており、現在国際的に広く使用されていることを説明した。なお、検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）で使用した MAS の日本語版については厳密なバリデーションが実施されているとは言えないものの、日本での臨床研究において既に使用された実績があり（竹内伸行ら、総合リハビリテーション, 34: 169-173, 2006）、本評価指標に基づき痙縮を評価することは適切であると考えられることを説明した。また申請者は、検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）の開始前に治験担当医師及び理学療法士等の医療従事者に対し、医学専門家より MAS を用いた評価方法に関するトレーニングを行い、評価手順の統一を図ったことを説明した。

機構は、主要評価項目を「ベースラインからの MAS 変化量に基づく AUC」と設定した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験成績より、本剤の最大効果発現時期は患者ごとに異なり、評価時点により変動が生じることが想定されたため、有効性評価を投与後の個々の時点で行うよりも、評価期間全体を評価対象とすることで患者ごとの最大効果時点の変動を考慮して評価できると考えたこと、また特定の評価時点のみのデータを用いるよりも多数の評価時点のデータを用いることで得られる情報は多くなり、本剤のプラセボに対する有効性を的確に評価できると考えたことから、各症例における MAS の変化量の推移を AUC として評価することとし、AUC は符号付き（改善した場合は負、悪化した場合は正）として扱うことで、適切に有効性を評価できると判断したことを説明した。

機構は、検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）の主要評価項目として設定された「ベースラインからの MAS 変化量に基づく AUC」に関し、MAS は国際的に広く使用されており、本評価基準が 6 段階での比較的明確な基準で、評価手順についても適切に統一されていたこと等を踏まえると、本指標に基づき本剤の有効性を評価することに大きな問題はないと考える。

2) 痙縮による機能障害に対する本剤の有効性について

機構は、痙縮による機能低下に対する本剤の改善効果について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験）では、手関節（橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋）の他、手指関節（深指屈筋及び浅指屈筋）にも本剤を投与し、母指関節に痙縮が認められる場合には、長母指屈筋及び母指内転筋にも投与可能と設定しており、手指関節及び母指関節の MAS の経時推移は下表のとおりであり、手関節の場合と同様に手指関節及び母指関節においても、本剤高用量投与時の有効

性が示唆されたことを説明した。

表 国内検証的試験（5.3.5.1.17）の二重盲検期における手指関節の MAS 変化量の推移（FAS、OC）

	高用量			低用量		
	本剤群	プラセボ群	群間差 [95 %信頼区間]	本剤群	プラセボ群	群間差 [95 %信頼区間]
ベースライン	3.08 ± 0.66 (51)	3.04 ± 0.52 (26)	—	3.10 ± 0.70 (21)	3.09 ± 0.54 (11)	—
投与 1 週後	-0.60 ± 0.67 (51)	-0.19 ± 0.40 (26)	-0.41 [-0.69, -0.12]	-0.69 ± 0.73 (21)	-0.23 ± 0.68 (11)	-0.46 [-1.01, 0.08]
投与 4 週後	-0.92 ± 0.82 (51)	-0.37 ± 0.66 (26)	-0.56 [-0.93, -0.19]	-0.95 ± 0.76 (21)	-0.55 ± 0.69 (11)	-0.41 [-0.97, 0.15]
投与 6 週後	-0.97 ± 0.80 (49)	-0.33 ± 0.73 (26)	-0.64 [-1.02, -0.27]	-0.98 ± 0.78 (21)	-0.23 ± 0.68 (11)	-0.75 [-1.32, -0.18]
投与 8 週後	-0.86 ± 0.79 (48)	-0.35 ± 0.76 (24)	-0.51 [-0.90, -0.12]	-0.69 ± 0.75 (21)	-0.27 ± 0.52 (11)	-0.42 [-0.94, 0.10]
投与 12 週後	-0.67 ± 0.71 (47)	-0.26 ± 0.60 (25)	-0.41 [-0.74, -0.08]	-0.45 ± 0.95 (21)	-0.14 ± 0.32 (11)	-0.32 [-0.92, 0.29]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

表 国内検証的試験（5.3.5.1.17）の二重盲検期における母指関節の MAS 変化量の推移（FAS、OC）

	高用量			低用量		
	本剤群	プラセボ群	群間差 [95 %信頼区間]	本剤群	プラセボ群	群間差 [95 %信頼区間]
ベースライン	2.59 ± 0.69 (44)	2.57 ± 0.66 (23)	—	3.07 ± 0.73 (14)	2.89 ± 0.60 (9)	—
投与 1 週後	-0.36 ± 0.54 (44)	-0.26 ± 0.74 (23)	-0.10 [-0.42, 0.21]	-0.61 ± 0.66 (14)	-0.78 ± 0.80 (9)	0.17 [-0.46, 0.80]
投与 4 週後	-0.66 ± 0.54 (44)	-0.37 ± 0.63 (23)	-0.29 [-0.58, 0.00]	-0.68 ± 0.64 (14)	-0.89 ± 0.78 (9)	0.21 [-0.41, 0.83]
投与 6 週後	-0.65 ± 0.56 (43)	-0.28 ± 0.60 (23)	-0.37 [-0.67, -0.07]	-0.89 ± 0.74 (14)	-0.72 ± 0.76 (9)	-0.17 [-0.83, 0.49]
投与 8 週後	-0.60 ± 0.57 (42)	-0.12 ± 0.42 (21)	-0.48 [-0.75, -0.20]	-0.93 ± 0.92 (14)	-0.72 ± 0.67 (9)	-0.21 [-0.94, 0.53]
投与 12 週後	-0.30 ± 0.55 (41)	0.02 ± 0.36 (22)	-0.33 [-0.59, -0.07]	-0.79 ± 0.80 (14)	-0.39 ± 0.49 (9)	-0.40 [-1.02, 0.22]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

また申請者は、上肢痙縮による機能低下に対する改善効果について、海外で本剤の開発を行っている米国アラガン社で考案された機能障害スケールである Disability Assessment Scale（DAS）を用いて、下表の項目を 4 段階（0: 障害なし（機能的障害が認められない）、1: 軽度の障害（障害が認められるが、正常活動に顕著な支障はない）、2: 中等度の障害（正常活動に被験者自身の努力、他者の補助の両者またはいずれか一方を必要とする）、3: 高度の障害（正常活動が限られる））で評価したことを説明した。なお申請者は、DAS と AS は良好な相関を示すことが確認されていること（Brashear A et al, *Arch Phys Med Rehabil*, 83: 1349-1354, 2002）を併せて説明した。

表 DAS による上肢痙縮の機能障害評価基準

評価項目	評価内容
手の衛生状態	浸軟・潰瘍形成・手掌感染の程度、手掌及び手の清潔さ、手洗いができるか、爪の手入れができるか、衛生に関わる障害がどの程度、日常生活の妨げになっているかを評価する。
疼痛	上肢痙縮に関連する疼痛又は不快感の程度がどの程度、日常生活に影響を与えているかを評価する。
着衣動作	被験者が衣服（シャツ、上着、手袋等）の着脱をどの程度、容易にできるか、また、上肢の位置異常が更衣動作に関して、どの程度、日常生活の妨げになっているかを評価する。
肢位	上肢の位置異常がどの程度、身体的、心理的、社会的に日常生活に影響を与えているかを評価する。

その上で申請者は、上肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験）における DAS 変化量は下表のとおりであり、本剤群で変化量が大きかったことを説明した。

表 上肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験）の二重盲検期における DAS 変化量（FAS、OC）

		高用量		低用量	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
主評価項目 ^{a)}	ベースライン	2.24 ± 0.71 (51)	2.27 ± 0.45 (26)	2.38 ± 0.50 (21)	2.27 ± 0.47 (11)
	投与 4 週後	-0.82 ± 0.75 (50)	-0.31 ± 0.62 (26)	-0.67 ± 0.58 (21)	0.00 ± 0.00 (11)
	投与 8 週後	-0.79 ± 0.77 (48)	-0.38 ± 0.65 (24)	-0.71 ± 0.56 (21)	0.00 ± 0.45 (11)
	投与 12 週後	-0.70 ± 0.69 (47)	-0.32 ± 0.56 (25)	-0.57 ± 0.60 (21)	0.09 ± 0.30 (11)
手の衛生状態	ベースライン	1.33 ± 1.18 (51)	1.50 ± 0.99 (26)	1.24 ± 1.04 (21)	1.00 ± 1.00 (11)
	投与 4 週後	-0.39 ± 0.60 (51)	-0.23 ± 0.59 (26)	-0.38 ± 0.67 (21)	-0.36 ± 0.67 (11)
	投与 8 週後	-0.40 ± 0.68 (48)	-0.29 ± 0.62 (24)	-0.43 ± 0.75 (21)	-0.18 ± 0.41 (11)
	投与 12 週後	-0.34 ± 0.60 (47)	-0.28 ± 0.68 (25)	-0.33 ± 0.66 (21)	-0.09 ± 0.54 (11)
疼痛	ベースライン	0.59 ± 0.83 (51)	0.46 ± 0.71 (26)	0.52 ± 0.75 (21)	0.64 ± 0.51 (11)
	投与 4 週後	-0.20 ± 0.75 (51)	0.04 ± 0.45 (26)	-0.10 ± 0.44 (21)	0.00 ± 0.00 (11)
	投与 8 週後	-0.19 ± 0.67 (48)	-0.04 ± 0.75 (24)	-0.14 ± 0.48 (21)	-0.09 ± 0.30 (11)
	投与 12 週後	-0.09 ± 0.75 (47)	0.00 ± 0.65 (25)	-0.14 ± 0.36 (21)	-0.18 ± 0.41 (11)
着衣動作	ベースライン	1.76 ± 0.86 (51)	1.69 ± 0.79 (26)	2.00 ± 0.32 (21)	2.09 ± 0.30 (11)
	投与 4 週後	-0.24 ± 0.69 (50)	0.04 ± 0.66 (26)	-0.33 ± 0.48 (21)	0.00 ± 0.00 (11)
	投与 8 週後	-0.21 ± 0.71 (48)	0.08 ± 0.72 (24)	-0.38 ± 0.50 (21)	-0.09 ± 0.30 (11)
	投与 12 週後	-0.23 ± 0.63 (47)	0.12 ± 0.60 (25)	-0.24 ± 0.44 (21)	0.00 ± 0.00 (11)
肢位	ベースライン	2.10 ± 0.76 (51)	2.08 ± 0.39 (26)	2.10 ± 0.70 (21)	2.09 ± 0.70 (11)
	投与 4 週後	-0.62 ± 0.60 (50)	-0.12 ± 0.33 (26)	-0.48 ± 0.60 (21)	-0.09 ± 0.30 (11)
	投与 8 週後	-0.67 ± 0.69 (48)	-0.21 ± 0.51 (24)	-0.52 ± 0.68 (21)	0.00 ± 0.45 (11)
	投与 12 週後	-0.57 ± 0.65 (47)	-0.16 ± 0.47 (25)	-0.43 ± 0.81 (21)	-0.09 ± 0.54 (11)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 各患者において、4つの機能障害項目のうち、主な治療ターゲットをひとつ規定し、「主評価項目」とした。

また申請者は、下肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.18: 512 試験）では、歩行に関する評価尺度としてビデオ撮影による 10 m 歩行スケールの評価（下表）及び歩行に要する時間を用いて評価したことを説明した。

表 歩行スケールによる下肢痙縮の機能障害評価基準

パラメータ	定義	スコア
歩行初期足接地	つま先	0
	前足部	1
	足底接地	2
	踵	3
立脚中期の足接地	つま先/つま先（尖足）	-1
	足底接地/早期の踵離地	0
	足底接地/早期の踵離地なし	1
	時折の踵/足底接地	2
歩行補助具の有無	踵/つま先（正常な歩行）	3
	介助者を伴い歩行器（前進/後退）を使用した歩行	0
	介助者なく歩行器を使用した歩行	1
	松葉杖、杖	2
なし、自立歩行 10 m		3
合計点（得点-1〜9/片脚）		

その結果について、申請者は、512 試験（5.3.5.1.18）における歩行スケール及び歩行時間は下表のとおりであり、本剤群で歩行スケールの増加及び歩行時間の減少が認められたものの、プラセボ群でも同様の変化が認められており、この要因として脳卒中後の片麻痺患者が呈する代表的な異常歩行は、足関節の内反、底屈を伴う痙性歩行であり、本剤を投与した患者では足関節の痙縮が緩和されることにより、正常な足接地を伴う歩行が可能となるよう訓練を行う必要があるが、512 試験（5.3.5.1.18）に参加した症例は脳卒中の発症後 76.3 ヶ月（平均値）を経過しており、二重盲検期（12 週）では正常な足接地を伴う歩行の習得が不十分であったと考えられること、512 試験（5.3.5.1.18）の二重盲検期には薬効評価への影響を考慮し、リハビリテーションの頻度及び内容を変更しないと規定していたことから、本剤投与と歩行訓練による相乗効果が少なかったことが考えられることを説明した。なお申請者は、非盲検期において、10 m 歩行時間については大きな改善は認められなかったものの、歩行スケールについては二

重盲検期と比較して改善傾向にあったことを説明した。

表 下肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.18: 512 試験）の二重盲検期及び非盲検期の各評価時期における歩行スケール及び歩行時間（FAS、OC）

			歩行スケール		10 m 歩行時間（秒）	
二重盲検期		開始時	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
		投与 4 週後	3.10 ± 2.35 (58)	3.23 ± 2.02 (61)	60.96 ± 49.69 (58)	52.83 ± 51.56 (62)
		投与 8 週後	3.76 ± 2.14 (54)	3.85 ± 2.24 (61)	51.26 ± 40.67 (54)	44.46 ± 39.75 (61)
		投与 12 週後	3.76 ± 1.92 (54)	3.98 ± 2.33 (60)	56.64 ± 54.90 (54)	41.15 ± 32.05 (60)
		投与 12 週後	3.64 ± 2.12 (53)	3.74 ± 2.32 (61)	50.82 ± 35.41 (53)	44.91 ± 39.13 (61)
非盲検期	1 回目投与時	投与直前	本剤→本剤	プラセボ→本剤	本剤→本剤	プラセボ→本剤
		投与 4 週後	3.78 ± 2.19 (50)	3.67 ± 2.13 (57)	48.26 ± 32.51 (50)	45.63 ± 39.57 (57)
		投与 8 週後	4.15 ± 2.20 (48)	4.38 ± 2.15 (56)	49.03 ± 31.00 (48)	41.74 ± 33.18 (56)
		投与 8 週後	4.19 ± 2.19 (47)	4.51 ± 2.05 (55)	49.30 ± 33.81 (47)	42.95 ± 36.99 (55)
		投与 12 週後	3.96 ± 2.21 (47)	4.18 ± 2.18 (56)	49.63 ± 36.03 (47)	44.54 ± 38.64 (56)
	2 回目投与時	投与直前	4.00 ± 2.33 (42)	4.18 ± 2.17 (49)	48.97 ± 36.53 (42)	43.59 ± 40.03 (49)
		投与 4 週後	4.28 ± 2.30 (43)	4.57 ± 2.02 (47)	47.47 ± 34.22 (43)	42.01 ± 33.72 (47)
		投与 8 週後	4.30 ± 2.26 (43)	4.67 ± 1.96 (46)	52.91 ± 54.55 (43)	42.11 ± 34.65 (46)
		投与 12 週後	4.45 ± 2.23 (42)	4.33 ± 2.19 (46)	43.93 ± 28.66 (42)	42.04 ± 35.11 (46)
	3 回目投与時	投与直前	3.97 ± 1.94 (29)	4.10 ± 2.34 (29)	44.69 ± 23.65 (29)	43.57 ± 37.70 (29)
		投与 4 週後	4.17 ± 2.17 (29)	4.31 ± 2.27 (29)	45.16 ± 27.43 (29)	48.15 ± 45.24 (29)
		投与 8 週後	4.30 ± 1.90 (27)	4.43 ± 2.24 (28)	49.07 ± 32.96 (27)	49.84 ± 61.06 (28)
		投与 12 週後	4.15 ± 1.68 (27)	4.25 ± 2.21 (28)	50.60 ± 44.98 (27)	48.10 ± 49.87 (28)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

機構は、上肢痙縮を有する患者を対象とした 509 試験（5.3.5.1.17）で認められた二重盲検期における DAS の変化について、患者にとって有益な改善効果が示唆されていると考えるが、下肢痙縮を有する患者を対象とした 512 試験（5.3.5.1.18）では、歩行スケール及び 10 m 歩行速度は本剤群とプラセボ群で同様の推移を示しており、非盲検期においても同程度の変化しか認められていないことを踏まえると、本剤の歩行機能の改善に対する作用は明確になっていないと考える。しかしながら機構は、下肢痙縮を有する患者における有効性については、512 試験（5.3.5.1.18）において MAS を指標として示されており、本剤投与により関節の可動域が広がり、リハビリテーションの選択肢が広がる等の臨床的意義は期待できるものとする。なお、本剤投与の治療目標は痙縮患者における機能障害の改善であり、機能障害の種類及び程度は患者によって多様であると考えられることから、本剤による機能障害の改善効果については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、患者背景により本剤の有効性に差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上肢痙縮を有する患者を対象とした 509 試験（5.3.5.1.17）における手関節及び下肢痙縮を有する患者を対象とした 512 試験（5.3.5.1.18）における足関節の MAS 変化量に基づく AUC について、患者背景別の解析結果は下表のとおりであり、検討された例数が少ない部分集団も認められるが、プラセボ群と比較して本剤群で MAS 変化量の減少が大きいという傾向が認められており、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められていないと考えることを説明した。

表 509 試験 (5.3.5.1.17) における手関節及び 512 試験 (5.3.5.1.18) における足関節の患者背景別の MAS 変化量に基づく AUC

		509 試験 (5.3.5.1.17)				512 試験 (5.3.5.1.18)	
		高用量		低用量		本剤群	プラセボ群
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
年齢	60 歳未満	-11.38 ± 8.12 (17)	-5.31 ± 6.97 (8)	-13.66 ± 10.16 (8)	-12.50 (2)	-6.88 ± 5.93 (16)	-1.74 ± 3.14 (19)
	60 歳以上	-9.90 ± 9.39 (34)	-2.79 ± 3.27 (18)	-7.81 ± 5.13 (13)	-4.83 ± 8.53 (9)	-9.14 ± 6.92 (42)	-6.56 ± 7.26 (43)
性別	男性	-8.53 ± 7.52 (36)	-4.25 ± 5.47 (14)	-10.54 ± 8.01 (19)	-8.70 ± 10.38 (5)	-8.06 ± 6.50 (50)	-4.46 ± 6.35 (46)
	女性	-14.88 ± 10.62 (15)	-2.77 ± 3.73 (12)	-5.25 (2)	-4.17 ± 7.24 (6)	-11.34 ± 7.63 (8)	-6.89 ± 7.35 (16)
体重 ^{a)}	60.6 (65.0) kg 未満	-9.66 ± 9.46 (26)	-2.79 ± 3.45 (13)	-8.06 ± 6.49 (8)	-7.36 ± 10.72 (7)	-10.29 ± 7.21 (25)	-6.26 ± 7.58 (32)
	60.6 (65.0) kg 以上	-11.16 ± 8.48 (25)	-4.35 ± 5.76 (13)	-11.25 ± 8.48 (13)	-4.25 ± 3.43 (4)	-7.17 ± 6.03 (33)	-3.83 ± 5.34 (30)
脳卒中 発症後期間 ^{b)}	66.0 (53.5) ヶ月未満	-9.75 ± 8.02 (27)	-3.20 ± 5.90 (14)	-8.31 ± 6.05 (8)	-7.40 ± 11.11 (5)	-8.24 ± 6.35 (29)	-5.87 ± 7.63 (31)
	66.0 (53.5) ヶ月以上	-11.13 ± 9.99 (24)	-4.00 ± 3.02 (12)	-11.10 ± 8.73 (13)	-5.25 ± 6.98 (6)	-8.78 ± 7.12 (29)	-4.30 ± 5.52 (31)
ベースライン の MAS	3	-8.21 ± 7.54 (35)	-3.54 ± 5.21 (19)	-10.41 ± 7.68 (14)	-7.39 ± 9.23 (9)	-8.42 ± 6.62 (42)	-4.69 ± 6.73 (47)
	4	-15.17 ± 10.08 (16)	-3.64 ± 3.36 (7)	-9.29 ± 8.53 (7)	-1.00 (2)	-8.75 ± 7.09 (16)	-6.33 ± 6.46 (15)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 509 試験: 60.6 kg、512 試験: 65.0 kg により層別

b) 509 試験: 66.0 ヶ月、512 試験: 53.5 ヶ月により層別

機構は、上肢痙縮を有する患者を対象とした 509 試験 (5.3.5.1.17) 及び下肢痙縮を有する患者を対象とした 512 試験 (5.3.5.1.18) において、痙縮に対し使用された併用薬及び併用療法について説明するとともに、それらが有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上肢痙縮を有する患者を対象とした 509 試験 (5.3.5.1.17) 及び下肢痙縮を有する患者を対象とした 512 試験 (5.3.5.1.18) において、痙縮の改善を目的として使用されたと考えられる薬剤⁸⁾の併用の有無別の解析結果は下表のとおりであり、いずれの集団においても、本剤群ではプラセボ群と比較して MAS 変化量の減少が大きく、本剤の有効性に併用薬の有無による大きな影響は認められていないことを説明した。

表 509 試験 (5.3.5.1.17) における手関節及び 512 試験 (5.3.5.1.18) における足関節の痙縮に対する併用薬の有無別の MAS 変化量に基づく AUC

	509 試験 (5.3.5.1.17)				512 試験 (5.3.5.1.18)	
	高用量		低用量		本剤群	プラセボ群
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
併用薬あり	-14.43 ± 13.38 (7)	-5.38 ± 3.41 (6)	-7.58 ± 6.38 (9)	- (0)	-9.06 ± 7.07 (9)	-2.93 ± 3.60 (14)
併用薬なし	-9.76 ± 8.04 (44)	-3.03 ± 4.99 (20)	-11.88 ± 8.46 (12)	-6.23 ± 8.66 (11)	-8.41 ± 6.69 (49)	-5.71 ± 7.21 (48)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

さらに申請者は、両試験においてリハビリテーションの併用は可能であったが、二重盲検期ではその頻度及び内容 (種類種目、強度) を変更しないことと設定していたこと、リハビリテーションの併用の有無別の解析結果は下表のとおりであり、509 試験 (5.3.5.1.17) では、本剤高用量群でリハビリテーションの併用ありの場合に MAS 変化量に基づく AUC の減少幅が大きいが、本剤低用量群ではリハビリテーションの併用なしの場合に MAS 変化量に基づく AUC の減少幅が大きく一貫した傾向は認められないこと、512 試験 (5.3.5.1.18) ではリハビリテーションの併用の有無によらず同様であったことを説明し、

⁸⁾ 国内ガイドライン (篠原幸ら, 脳卒中治療ガイドライン 2004, 協和企画, 2004) において、痙縮に対するリハビリテーションで推奨される薬剤 (グレード B) として記載されている薬剤。国内の検証的試験 (5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験) ではチザニジン、パクロフェン及びジアゼパムが併用され、二重盲検期は用法・用量を変更しないこと、非盲検期は減量又は中止可能と設定された。

いずれの集団においても、本剤群ではプラセボ群と比較して MAS 変化量に基づく AUC の減少幅が大きく、本剤の有効性にリハビリテーションの併用の有無による大きな影響は認められていないことを説明した。

表 509 試験 (5.3.5.1.17) における手関節及び 512 試験 (5.3.5.1.18) における足関節の痙縮に対するリハビリテーション併用の有無別の MAS 変化量に基づく AUC

		509 試験 (5.3.5.1.17)				512 試験 (5.3.5.1.18)	
		高用量		低用量		本剤群	プラセボ群
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
リハビリテーション	あり	-12.06 ± 7.69 (26)	-3.56 ± 4.97 (17)	-7.85 ± 5.46 (13)	-2.83 ± 2.88 (6)	-8.03 ± 6.21 (30)	-3.09 ± 4.03 (29)
	なし	-8.67 ± 9.92 (25)	-3.58 ± 4.48 (9)	-13.59 ± 9.91 (8)	-10.30 ± 11.79 (5)	-9.04 ± 7.25 (28)	-6.84 ± 7.95 (33)
内訳 ^{a)}							
ADL・APDL 訓練	あり	0.00 (2)	-2.38 ± 2.75 (4)	-9.64 ± 6.26 (7)	-3.75 (2)	-7.41 ± 6.21 (8)	-2.08 ± 3.32 (6)
	なし	-10.82 ± 8.85 (49)	-3.78 ± 5.01 (22)	-10.23 ± 8.65 (14)	-6.78 ± 9.40 (9)	-8.69 ± 6.81 (50)	-5.41 ± 6.85 (56)
歩行訓練	あり	-12.56 ± 7.83 (16)	-0.88 ± 1.71 (8)	-7.60 ± 3.57 (10)	-1.63 ± 2.14 (4)	-8.20 ± 6.19 (21)	-2.38 ± 3.55 (21)
	なし	-9.41 ± 9.33 (35)	-4.76 ± 5.16 (18)	-12.25 ± 9.91 (11)	-8.86 ± 10.02 (7)	-8.69 ± 7.04 (37)	-6.47 ± 7.44 (41)
運動機能改善・筋力増強	あり	-11.75 ± 7.68 (25)	-3.79 ± 5.40 (14)	-7.85 ± 5.46 (13)	-3.00 ± 3.18 (5)	-8.03 ± 6.21 (30)	-2.98 ± 4.11 (27)
	なし	-9.10 ± 9.96 (26)	-3.31 ± 4.00 (12)	-13.59 ± 9.91 (8)	-8.92 ± 11.08 (6)	-9.04 ± 7.25 (28)	-6.71 ± 7.76 (35)
疼痛・筋緊張緩和	あり	-14.19 ± 6.62 (4)	-2.75 ± 3.66 (6)	-8.00 (2)	-3.25 (2)	-7.94 ± 8.88 (4)	-5.92 ± 5.17 (6)
	なし	-10.07 ± 9.08 (47)	-3.81 ± 5.05 (20)	-10.25 ± 8.12 (19)	-6.89 ± 9.52 (9)	-8.56 ± 6.61 (54)	-5.00 ± 6.82 (56)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) リハビリテーションの内訳については、1 症例で複数のリハビリテーションを実施している症例も存在するため、例数は全体での集計結果と異なる。

機構は、国内の検証的試験 (5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験) における患者背景並びに併用薬及びリハビリテーションの併用の有無別の解析結果から、現時点でこれらの因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は小さいと考えるが、当該事項については、安全性に及ぼす影響も含めて、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(2) 本剤の安全性について

1) 他効能における安全性との差異について

機構は、上肢又は下肢痙縮を有する患者に本剤を投与した際の安全性について、本邦での本剤の既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、特徴的な有害事象等が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦での本剤の既承認効能・効果のうち、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙性斜頸患者を対象とした臨床試験については、実施時期が古く副作用のみが収集されていること、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の効能・効果取得のための国内臨床試験は実施していないことから、既承認効能・効果取得のために実施された国内臨床試験成績における有害事象を比較することは困難であることを説明した。その上で申請者は、成人におけるこれらの疾患⁹⁾を対象とした海外プラセボ対照試験¹⁰⁾において認められた主な有害事象は下表のとおりであり、対象疾患により投与量及び投与部位が異なるため、厳密な比較は困難であることを説明した上で、上肢又は下肢痙縮を有する患者では四肢痛、転倒、努力呼気量減少及び肺機能検査値低下の有害事象が多く認められたが、四肢痛及び転倒については原疾患に起因する又は本剤投与により安定していた痙縮の状態が変化したために発現した可能性があること、また努力呼気量減少及び肺機能検査値低下については、肺機能検査を実施した海外臨

⁹⁾ 片側顔面痙攣については、プラセボ対照試験が実施されておらず、実施された非盲検非対照試験において、因果関係が否定されなかった有害事象及び投与に関連する有害事象のみが収集されている。

¹⁰⁾ 上肢痙縮: 008 試験 (参考 5.3.5.1.5)、030 試験 (参考 5.3.5.1.16)、044 試験 (参考 5.3.5.1.10)、065 試験 (参考 5.3.5.1.9)、130 試験 (参考 5.3.5.1.6)、133/134 試験 (参考 5.3.5.1.7)、418/422 試験 (参考 5.3.5.1.8)

下肢痙縮: 138/139 試験 (参考 5.3.5.1.13)、501 試験 (参考 5.3.5.1.14)、702 試験 (参考 5.3.5.1.12)

眼瞼痙攣: 202 試験、痙性斜頸: 140 試験

床試験（参考 5.3.5.1.7: 133/134 試験及び参考 5.3.5.1.13: 138/139 試験）において、1 秒量（Forced Expiratory Volume 1 second: FEV₁）又は努力肺活量（Forced Vital Capacity: FVC）がベースラインから 15 %以上減少した際、臨床症状の有無に関わらず有害事象として情報を収集することと規定していたため、発現率が高くなったものと考えられるが、これらの試験において臨床的に意義のある肺機能検査値の変動は認められなかったことを説明した（本剤投与時の肺機能については、「3）肺機能への影響について」の項、転倒等の有害事象については、「5）骨折及び外傷の発現リスクについて」の項参照）。さらに申請者は、その他の有害事象については、既承認効能・効果でも認められている既知の事象であり、上肢又は下肢痙縮を有する患者で特異的に認められる有害事象ではないと考えることを説明した。なお申請者は、海外で実施された小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足を対象とした臨床試験においても、転倒が多く認められていることを併せて説明した。

表 海外プラセボ対照試験における各適応疾患ごとの有害事象発現率

	上肢痙縮		下肢痙縮		眼瞼痙攣		痙性斜頸	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	362	182	213	97	9	9	88	82
有害事象	63.8 (231)	59.3 (108)	65.7 (140)	64.0 (62)	55.6 (5)	88.9 (8)	60.2 (53)	61.0 (50)
うつ病	2.5 (9)	1.6 (3)	3.8 (8)	3.1 (3)	0	0	5.7 (5)	2.4 (2)
嚥下障害	0.6 (2)	1.1 (2)	0	0	0	0	6.8 (6)	2.4 (2)
咳嗽	0.8 (3)	2.2 (4)	0.9 (2)	0	0	0	5.7 (5)	3.7 (3)
眼瞼下垂	0	0	0.5 (1)	0	44.4 (4)	77.8 (7)	0	0
頸部痛	0.6 (2)	0.5 (1)	0	0	0	0	6.8 (6)	4.9 (4)
四肢痛	6.1 (22)	4.4 (8)	7.0 (15)	8.2 (8)	0	0	2.3 (2)	0
注射部位疼痛	1.4 (5)	1.6 (3)	3.3 (7)	8.2 (8)	0	0	0	0
頭痛	4.7 (17)	3.3 (6)	4.2 (9)	1.0 (1)	0	11.1 (1)	6.8 (6)	9.8 (8)
転倒	3.3 (12)	6.0 (11)	7.5 (16)	7.2 (7)	0	0	0	1.2 (1)
努力呼吸量減少	5.8 (21)	1.6 (3)	6.6 (14)	8.2 (8)	0	0	0	0
肺機能検査値低下	5.0 (18)	2.7 (5)	7.5 (16)	6.2 (6)	0	0	0	0
背部痛	1.9 (7)	2.2 (4)	3.3 (7)	6.2 (6)	0	0	5.7 (5)	3.7 (3)
鼻咽頭炎	4.1 (15)	3.3 (6)	2.3 (5)	7.2 (7)	0	0	11.4 (10)	7.3 (6)

発現率 (%) (例数)

機構は、転倒等の有害事象を除き、上肢又は下肢痙縮を有する患者における安全性プロファイルは、既承認効能・効果を対象とした試験で認められた事象と大きく異ならないと考えるが、上肢又は下肢痙縮を有する患者では、本剤投与後の転倒等について十分に注意が必要であり、本剤の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) 遠隔部位への作用について

機構は、2008 年 2 月以降に米国 FDA よりボツリヌス毒素製剤投与後の遠隔部位における重篤な有害事象に関する注意喚起が発出されていることから、本剤による遠隔部位への影響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（上肢痙縮: 5.3.5.1.1: 910 試験及び 5.3.5.1.17: 509 試験、下肢痙縮: 5.3.5.1.3: 911 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）において認められた遠隔部位での作用に関連する有害事象¹¹⁾は、上肢痙縮患者を対象とした臨床試験において、910 試験（5.3.5.1.1）1 例（発声障害（300 U 群））、509 試験（5.3.5.1.17）7 例（二重盲検期: 便秘 1 例（本剤高用量群）、筋力低下・誤嚥 1 例（プラセボ群）、非盲検期: 便秘 2 例、筋力低下、発声障害及び嚥下性肺炎各 1 例）、下肢痙縮を対象とした臨床試験において、911 試験（5.3.5.1.3）2 例（便秘（100 及び 300 U 群各 1 例））、512 試験（5.3.5.1.18）6 例（二重

¹¹⁾ 誤嚥、横隔膜麻痺、呼吸困難、嚥下性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全、反射減弱、筋緊張低下、筋力低下、麻痺、弛緩性麻痺、骨盤底筋力低下、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、調節障害、複視、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、瞳孔反射障害、霧視、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、脳神経不全麻痺、徐脈、便秘、口内乾燥、麻痺性イレウス、尿閉、構語障害、嚥下障害、発声障害、会話障害、声帯麻痺、声帯不全麻痺及びボツリヌス中毒。

盲検期: 便秘 2 例（本剤群及びプラセボ群各 1 例）、非盲検期: 便秘 3 例及び眼瞼下垂 1 例）に認められ、509 試験の非盲検期に認められた嚔下性肺炎及び筋力低下については重篤な有害事象であったことを説明した。

また申請者は、上肢又は下肢痙縮患者を対象とした海外臨床試験¹²⁾における遠隔部位での作用に関連する有害事象の発現状況は下表のとおりであり、上肢又は下肢痙縮のいずれを対象とした臨床試験においても本剤群での発現率について、プラセボ群との大きな差異はなかったこと、用量の増加に伴い上昇する傾向は認められなかったことを説明した。

表 上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験における遠隔部位での作用に関連する有害事象発現率

投与量 ^{a)}	プラセボ対照試験					その他の臨床試験			
	本剤投与				プラセボ	本剤投与			
	低用量	中用量	高用量	計		低用量	中用量	高用量	計
上肢痙縮									
評価例数	54	184	124	362	182	67	198	284	549
遠隔部位での作用に関連する有害事象	3.7 (2)	8.2 (15)	4.8 (6)	6.4 (23)	4.4 (8)	1.5 (1)	12.6 (25)	8.5 (24)	9.1 (50)
徐脈	0	0.5 (1)	0	0.3 (1)	0	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
霧視	0	0	1.6 (2)	0.6 (2)	0.5 (1)	0	0	0.4 (1)	0.2 (1)
複視	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0	0.2 (1)
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0.2 (1)
嚥下障害	1.9 (1)	0.5 (1)	0	0.6 (2)	1.1 (2)	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
便秘	0	2.2 (4)	0.8 (1)	1.4 (5)	0.5 (1)	0	2.0 (4)	2.5 (7)	2.0 (11)
筋力低下	1.9 (1)	3.3 (6)	0.8 (1)	2.2 (8)	1.1 (2)	1.5 (1)	4.5 (9)	2.8 (8)	3.3 (18)
筋緊張低下	0	0.5 (1)	0	0.3 (1)	0	0	0.5 (1)	0	0.2 (1)
顔面神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0.2 (1)
構語障害	0	0	0	0	1.1 (2)	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0.2 (1)
尿閉	0	0.5 (1)	0.8 (1)	0.6 (2)	0	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
呼吸困難	0	0.5 (1)	0.8 (1)	0.6 (2)	0.5 (1)	0	1.5 (3)	1.4 (4)	1.3 (7)
嚥下性肺炎	0	0	0	0	0	0	1.0 (2)	1.8 (5)	1.3 (7)
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
下肢痙縮									
評価例数	37	90	86	213	97	15	59	87	161
遠隔部位での作用に関連する有害事象	10.8 (4)	5.6 (5)	2.3 (2)	5.2 (11)	5.2 (5)	0	3.4 (2)	2.3 (2)	2.5 (4)
徐脈	0	1.1 (1)	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	1.1 (1)	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	1.0 (1)	0	0	0	0
便秘	2.7 (1)	0	1.2 (1)	0.9 (2)	2.1 (2)	0	1.7 (1)	2.3 (2)	1.9 (3)
口内乾燥	2.7 (1)	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
筋力低下	0	1.1 (1)	0	0.5 (1)	0	0	1.7 (1)	1.1 (1)	1.2 (2)
尿閉	0	1.1 (1)	0	0.5 (1)	1.0 (1)	0	0	0	0
呼吸困難	5.4 (2)	1.1 (1)	0	1.4 (3)	1.0 (1)	0	0	0	0
嚥下性肺炎	0	0	1.2 (1)	0.5 (1)	0	0	0	0	0

発現率 (%) (例数)

高用量: 250 U 以上、中用量: 150 U 以上 250 U 未満、低用量: 150 U 未満

また申請者は、本剤の成人における他の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照試験¹⁰⁾における遠隔部位に対する作用に関連する有害事象の発現状況を、上肢又は下肢痙縮での発現状況と比較した結果は下表のとおりであり、いずれも発現率が低かったものの、上肢又は下肢痙縮で発現頻度が著しく高

¹²⁾ 上肢痙縮: プラセボ対照試験 (008 試験 (参考 5.3.5.1.5)、030 試験 (参考 5.3.5.1.16)、044 試験 (参考 5.3.5.1.10)、065 試験 (参考 5.3.5.1.9)、130 試験 (参考 5.3.5.1.6)、133/134 試験 (参考 5.3.5.1.7)、418/422 試験 (参考 5.3.5.1.8))

その他の臨床試験 (025 試験 (参考 5.3.5.2.)、056 試験 (参考 5.3.5.2.2)、065 試験 (OL 期) (参考 5.3.5.1.9)、416 試験 (参考 5.3.5.2.4)、417 試験 (参考 5.3.5.2.5)、428/432 試験 (参考 5.3.5.2.3))

下肢痙縮: プラセボ対照試験 (702 試験 (DB 期) (参考 5.3.5.1.12)、138/139 試験 (参考 5.3.5.1.13)、501 試験 (参考 5.3.5.1.14))

その他の試験: 702 試験 (OL 期) (参考 5.3.5.1.12)、502 試験 (参考 5.3.5.1.15)

くなる事象はなく、重症度についてもほとんどが軽度又は中等度であり、他の効能・効果での場合と同様であったことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験における各適応疾患ごとの遠隔部位に対する作用に関連する有害事象発現率

	上肢痙縮		下肢痙縮		眼瞼痙攣		痙性斜頸	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
評価例数	362	182	213	97	9	9	88	82
遠隔部位での作用に関連する有害事象	6.4 (23)	4.4 (8)	5.2 (11)	5.2 (5)	44.4 (4)	77.8 (7)	8.0 (7)	3.7 (3)
嚥下障害	0.6 (2)	1.1 (2)	0	0	0	0	6.8 (6)	2.4 (2)
嚥下性肺炎	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	0	0	1.2 (1)
眼瞼下垂	0	0	0.5 (1)	0	44.4 (4)	77.8 (7)	0	0
筋緊張低下	0.3 (1)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	2.2 (8)	1.1 (2)	0.5 (1)	0	0	0	2.3 (2)	1.2 (1)
構語障害	0	1.1 (2)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0.6 (2)	0.5 (1)	1.4 (3)	1.0 (1)	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0.5 (1)	0	0	0	2.3 (2)	0
徐脈	0.3 (1)	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
尿閉	0.6 (2)	0	0.5 (1)	1.0 (1)	0	0	0	0
複視	0	0.5 (1)	0	1.0 (1)	0	11.1 (1)	0	0
便秘	1.4 (5)	0.5 (1)	0.9 (2)	2.1 (2)	0	0	0	0
霧視	0.6 (2)	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0

発現率 (%) (例数)

さらに申請者は、PSUR (Periodic Safety Update Report、1990 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日、推定投与患者数: 271000 人・年¹³⁾) を基にした遠隔部位での作用に関連する有害事象¹⁴⁾ について、各適応別の発現状況は下表のとおりであるが、各適応に対する暴露量が不明であることから比較は困難であること、上肢又は下肢痙縮以外の適応については対象患者が著しく少ないと考えられることから、痙縮を対象とした場合に報告件数が多くなっていると考えられることを説明し、臨床試験成績等を踏まえると、現段階において遠隔部位への作用に関するリスクについては、他の対象疾患を上回るものではないと考えており、現行の国内添付文書における注意喚起で対応可能と考えることを説明した。

表 国内外市販後における各適応疾患ごとの遠隔部位に対する作用に関連する有害事象の報告件数

	上肢痙縮	下肢痙縮	痙縮 (詳細不明)	眼瞼痙攣	片側 顔面痙攣	痙性斜頸	尖足	その他
遠隔部位での作用に関連する有害事象	34	70	1	0	0	1	8	4
ボツリヌス中毒	1	5	1	0	0	0	0	1
会話障害	4	5	0	0	0	0	1	0
眼瞼下垂	5	12	0	0	0	0	1	1
顔面不全麻痺	1	1	0	0	0	0	0	0
筋力低下	9	18	0	0	0	0	2	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	1	0	0
呼吸困難	2	1	0	0	0	0	0	0
構語障害	1	2	0	0	0	0	0	0
発声障害	1	2	0	0	0	0	0	0
複視	1	0	0	0	0	0	1	1
便秘	1	2	0	0	0	0	1	0
嚥下障害	7	19	0	0	0	0	2	1
嚥下性肺炎	1	3	0	0	0	0	0	0

¹³⁾ 1994 年から 2008 年における米国及び欧州の投与患者数の調査結果に基づく。

¹⁴⁾ 脚注 11) に該当する事象 (誤嚥、横隔膜麻痺、呼吸困難、呼吸停止、反射減弱、筋緊張低下、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、霧視、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、麻痺性イレウス、尿閉、声帯麻痺及び声帯不全麻痺については、2009 年以降) を発現した症例のうち、情報不足により本剤との関連性が評価できない症例、ボツリヌス毒素の薬理作用に一致しないと考えられる症例、注射部位局所の有害事象と考えられる症例又は患者の基礎疾患や併用薬との関連性が疑われる症例を除外し、さらに有害事象の症状のあらわれ方がボツリヌス毒素での徴候と一致しない症例を除外した症例について検討。

機構は、上肢又は下肢痙縮を有する患者に本剤を投与した際の遠隔部位への作用について、提示された国内外の臨床試験成績等から、既承認効能・効果におけるリスクを上回る可能性は低いと考えるが、上肢又は下肢痙縮患者数は、既承認効能・効果における患者数よりも多く、製造販売後には当該事象の発現件数が増加する可能性があることから、医師等の医療従事者及び患者に対し十分かつ適切な情報提供を行い、本剤の適正使用を図るとともに、患者の状態を十分観察しながら投与することが重要と考える。なお、本剤投与時の遠隔部位への作用については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

3) 肺機能への影響について

機構は、本剤による肺機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上肢又は下肢痙縮患者を対象とした国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.17: 509 試験、海外: 参考 5.3.5.1.16: 030 試験、参考 5.3.5.1.7: 133/134 試験、参考 5.3.5.1.13: 138/139 試験）において肺機能(FEV₁、FVC) に及ぼす影響を検討しており、いずれの臨床試験成績においても臨床的に意義のある変動は認められなかったことを説明した。また申請者は、呼吸機能が低下した上肢痙縮患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.11: 057 試験）を実施中であるが、中間成績（2003 年 11 月～試験開始後4年3ヵ月 * データカットオフ）における FEV₁ 及び FVC について、本剤群（240 及び 360 U）とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。

機構は、国内外臨床試験における肺機能に関連する有害事象の発現状況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（上肢痙縮: 5.3.5.1.1: 910 試験及び 5.3.5.1.17: 509 試験、下肢痙縮: 5.3.5.1.3: 911 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）において認められた肺機能に関連する有害事象¹⁵⁾ は、910 試験（5.3.5.1.1）1 例（喘息（300 U 群））、509 試験（5.3.5.1.17）4 例（二重盲検期: 本剤低用量群 1 例（慢性気管支炎）、本剤高用量群 1 例（胸膜炎）、プラセボ群 0 例、非盲検期 3 例（肺気腫、嚥下性肺炎及び拘束性肺炎患者各 1 例））、911 試験（5.3.5.1.3）1 例（咳嗽（300 U 群））、512 試験（5.3.5.1.18）4 例（二重盲検期: 本剤群 1 例（湿性咳嗽）、プラセボ群 0 例、非盲検期 3 例（睡眠時無呼吸症候群、慢性気管支炎及び気管支炎各 1 例））であり、509 試験の胸膜炎 1 例を除き軽度又は中等度の事象であったことを説明した。なお、509 試験（5.3.5.1.17）では 1 例が肺気腫により死亡したが、当該事象は治験前より発症していたと考えられ、肺気腫の増悪は肺実質の状態の悪化に伴ったものであると考えられたことから、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

また申請者は、上肢又は下肢痙縮を有する患者を対象とした海外臨床試験¹²⁾ における肺機能関連の有害事象¹⁵⁾ の発現状況は下表のとおりであり、本剤群及びプラセボ群ともに個別事象の発現率は低く比較は困難であったこと、死亡例が 5 例（嚥下性肺炎 2 例、肺の悪性新生物、死亡、急性呼吸不全・不整脈各 1 例）で認められているが、いずれも原疾患（脳卒中）に起因する嚥下機能の悪化等の理由により、因果関係は否定されていることを説明した。

¹⁵⁾ MedDRA SOC で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち肺機能に関連する事象及び「感染症および寄生虫症」のうち肺炎（サブタイプを含む）、下気道感染、気管支炎。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験における肺機能関連の有害事象発現率

	プラセボ対照試験					その他の臨床試験			
	本剤投与				プラセボ	本剤投与			
投与量 ^{a)}	低用量	中用量	高用量	計		低用量	中用量	高用量	計
上肢痙縮									
評価例数	54	184	124	362	182	67	198	284	549
肺機能関連の有害事象	1.9 (1)	4.9 (9)	11.3 (14)	6.6 (24)	5.5 (10)	0	10.6 (21)	12.7 (36)	10.4 (57)
労作性呼吸困難	1.9 (1)	0	1.6 (2)	0.8 (3)	0	0	0	0.4 (1)	0.2 (1)
咳嗽	0	1.1 (2)	0.8 (1)	0.8 (3)	2.2 (4)	0	2.5 (5)	1.1 (3)	1.5 (8)
呼吸困難	0	0.5 (1)	0.8 (1)	0.6 (2)	0.5 (1)	0	1.5 (3)	1.4 (4)	1.3 (7)
喘鳴	0	0.5 (1)	0.8 (1)	0.6 (2)	0.5 (1)	0	0	0	0
喘息	0	0.5 (1)	0	0.3 (1)	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0.8 (1)	0.3 (1)	0	0	1.0 (2)	0.4 (1)	0.5 (3)
嚥下性肺炎	0	0	0	0	0	0	1.0 (2)	1.8 (5)	1.3 (7)
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0.7 (2)	0.4 (2)
気管支炎	0	2.2 (4)	3.2 (4)	2.2 (8)	1.1 (2)	0	3.5 (7)	3.5 (10)	3.1 (17)
肺炎	0	0	1.6 (2)	0.6 (2)	0.5 (1)	0	1.5 (3)	2.1 (6)	1.6 (9)
下肢痙縮									
評価例数	37	90	86	213	97	15	59	87	161
肺機能関連の有害事象	13.5 (5)	4.4 (4)	4.7 (4)	6.1 (13)	6.2 (6)	6.7 (1)	1.7 (1)	1.1 (1)	1.9 (3)
呼吸困難	5.4 (2)	1.1 (1)	0	1.4 (3)	1.0 (1)	0	0	0	0
咳嗽	0	1.1 (1)	1.2 (1)	0.9 (2)	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	2.1 (2)	0	0	0	0
気管支炎	2.7 (1)	1.1 (1)	2.3 (2)	1.9 (4)	0	0	1.7 (1)	1.1 (1)	1.2 (2)
肺炎	2.7 (1)	0	0	0.5 (1)	2.1 (2)	0	0	0	0

発現率 (%) (例数)

高用量：250 U 以上、中用量：150 U 以上 250 U 未満、低用量：150 U 未満

また申請者は、本剤の他の効能・効果を対象とした海外プラセボ対照試験¹⁰⁾における肺機能に関連する有害事象¹⁵⁾の発現状況は下表のとおりであり、眼瞼痙攣については検討された例数が少ないことから比較は困難であるものの、上肢又は下肢痙縮で発現率が明らかに高くなることはなかったことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験における各適応疾患ごとの肺機能に関連する有害事象発現率

	上肢痙縮		下肢痙縮		眼瞼痙攣		痙性斜頸	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	362	182	213	97	9	9	88	82
肺機能関連の有害事象	6.6 (24)	5.5 (10)	6.1 (13)	6.2 (6)	0	0	9.1 (8)	7.3 (6)
嚥下性肺炎	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
咳嗽	0.8 (3)	2.2 (4)	0.9 (2)	0	0	0	5.7 (5)	3.7 (3)
気道うっ血	0.3 (1)	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
胸膜炎	0.3 (1)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0.6 (2)	0.5 (1)	1.4 (3)	1.0 (1)	0	0	0	0
喘息	0.3 (1)	0.5 (1)	0	0	0	0	0	1.2 (1)
喘鳴	0.6 (2)	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	2.1 (2)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0.3 (1)	0	0.5 (1)	0	0	0	1.1 (1)	0
労作性呼吸困難	0.8 (3)	0	0.5 (1)	0	0	0	1.1 (1)	0
ウイルス性肺炎	0.3 (1)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0.5 (1)	0	1.0 (1)	0	0	0	0
気管支炎	2.2 (8)	1.1 (2)	1.9 (4)	0	0	0	1.1 (1)	2.4 (2)
肺炎	0.6 (2)	0.5 (1)	0.5 (1)	2.1 (2)	0	0	0	0

発現率 (%) (例数)

さらに申請者は、PSUR（1990年1月1日～2009年12月31日、推定投与患者数: 271000人・年¹³⁾）を基にした肺機能に関連する有害事象¹⁶⁾は下表のとおりであり、本剤の投与患者数を考慮すると上肢又

¹⁶⁾ 「感染症および寄生虫症」のうち、肺感染症に関連する事象（気管支肺炎、好酸球性肺炎、大葉性肺炎、器質性肺炎、肺炎、嚥下性肺炎、細菌性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、リポイド肺炎、肺炎球菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、ウイルス性

は下肢痙縮患者での当該事象の発現率は他の適応疾患を対象とした場合と比較して高くないと考えることを説明した。

表 国内外市販後における各適応疾患ごとの肺機能に関連する有害事象の報告件数

	上肢痙縮	下肢痙縮	痙縮 (詳細不明)	眼瞼痙攣	片側 顔面痙攣	痙性斜頸	尖足	その他
肺機能関連の有害事象	36	59	13	40	8	135	6	490
死亡例	9	17	1	2	0	15	0	30
喘息	0	0	0	0	1	2	0	9
気管支炎	0	0	0	2	0	3	1	15
咳嗽	3	5	2	4	4	10	0	63
呼吸困難	8	14	3	21	0	65	2	238
過換気	2	2	0	1	0	0	0	5
低換気	0	1	0	0	0	3	0	6
肺炎	7	6	1	5	1	7	2	31
嚥下性肺炎	8	7	0	2	1	8	0	12
気胸	0	0	0	0	0	10	0	7
呼吸停止	1	4	1	0	0	1	0	7
呼吸障害	2	3	1	1	0	5	0	14
呼吸窮迫	0	3	2	1	0	2	0	7
呼吸不全	2	2	1	0	1	4	0	8
気道うっ血	1	0	0	0	0	0	0	11
喘鳴	0	1	1	0	0	1	0	9

機構は、本剤を上肢又は下肢痙縮患者に投与した際の肺機能に及ぼす影響について、提示された国内外の臨床試験成績等から、既承認効能・効果におけるリスクを上回る可能性は小さいと考えるが、本剤投与による遠隔部位への影響と同様に、上肢又は下肢痙縮患者数は、既承認効能・効果における患者数よりも多く、製造販売後には当該事象の発現件数が増加する可能性があることから、医師等の医療従事者及び患者に対して十分かつ適切な情報提供を行い、本剤の適正使用を図るとともに、患者の状態を十分観察しながら投与することが重要と考える。なお、肺機能に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

4) 痙攣の発現リスクについて

機構は、本剤による痙攣に関連する有害事象の発現状況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（上肢痙縮: 5.3.5.1.1: 910 試験及び 5.3.5.1.17: 509 試験、下肢痙縮: 5.3.5.1.3: 911 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）において認められた痙攣/発作に関連する有害事象¹⁷⁾は、910 試験(5.3.5.1.1)では認められず、509 試験(5.3.5.1.17) 2 例（二重盲検期: てんかん 1 例（本剤高用量群）、非盲検期: てんかん 1 例）、911 試験(5.3.5.1.3) 1 例（てんかん（200 U 群））、512 試験(5.3.5.1.18) 3 例（二重盲検期: 痙攣 1 例（プラセボ群）、非盲検期: てんかん 2 例、痙攣 1 例）であり、てんかん 2 例については重度であったが、てんかんが発現した症例はいずれも合併症として痙攣発作又は症候性てんかんを有していたことを説明した。

また申請者は、上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験¹²⁾における痙攣/発作に関連する有害事象の発現状況は下表のとおりであり、上肢及び下肢痙縮のいずれにおいても、本剤群及びプラセボ群ともに発現率は低く、多くの事象が軽度又は中等度であったことを説明した。

肺炎、気道感染、気管支炎、細菌性気管支炎、慢性気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する事象を抽出し、肺機能に関連しない事象を含む症例及び文献等で患者が特定できない症例を除外した症例における有害事象。

¹⁷⁾ MedDRA HLG の「発作（亜型を含む）」に分類される PT。

表 上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験における痙攣/発作に関連する有害事象発現率

	プラセボ対照試験					その他の臨床試験			
	本剤投与				プラセボ	本剤投与			
	低用量	中用量	高用量	計		低用量	中用量	高用量	計
投与量 ^{a)}	低用量	中用量	高用量	計		低用量	中用量	高用量	計
上肢痙縮									
評価例数	54	184	124	362	182	67	198	284	549
痙攣/発作関連有害事象	1.9 (1)	6.0 (11)	6.5 (8)	5.5 (20)	2.7 (5)	3.0 (2)	3.0 (6)	6.3 (18)	4.7 (26)
てんかん	1.9 (1)	2.2 (4)	0.8 (1)	1.7 (6)	0.5 (1)	3.0 (2)	0.5 (1)	1.4 (4)	1.3 (7)
痙攣	0	2.7 (5)	4.0 (5)	2.8 (10)	2.2 (4)	0	2.5 (5)	3.9 (11)	2.9 (16)
大発作痙攣	0	0.5 (1)	0.8 (1)	0.6 (2)	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0.4 (2)
部分発作	0	0.5 (1)	0.8 (1)	0.6 (2)	0	0	0	0.4 (1)	0.2 (1)
複雑部分発作	0	0.5 (1)	0	0.3 (1)	0	0	0.5 (1)	0	0.2 (1)
強直性間代性運動	0	0	0	0	0	0	0	0.4 (1)	0.2 (1)
下肢痙縮									
評価例数	37	90	86	213	97	15	59	87	161
痙攣/発作関連有害事象	0	12.2 (11)	7.0 (6)	8.0 (17)	12.4 (12)	6.7 (1)	3.4 (2)	3.4 (3)	3.7 (6)
てんかん	0	4.4 (4)	3.5 (3)	3.3 (7)	7.2 (7)	6.7 (1)	3.4 (2)	1.1 (1)	2.5 (4)
痙攣	0	4.4 (4)	2.3 (2)	2.8 (6)	4.1 (4)	0	0	2.3 (2)	1.2 (2)
部分発作	0	2.2 (2)	1.2 (1)	1.4 (3)	1.0 (1)	0	0	1.1 (1)	0.6 (1)
複雑部分発作	0	2.2 (2)	0	0.9 (2)	0	0	0	0	0
てんかん重積状態	0	1.1 (1)	0	0.5 (1)	1.0 (1)	0	0	0	0

発現率 (%) (例数)

高用量：250 U 以上、中用量：150 U 以上 250 U 未満、低用量：150 U 未満

また申請者は、眼瞼痙攣及び痙性斜頸を対象とした海外プラセボ対照試験¹⁰⁾においては痙攣/発作に関連する有害事象¹⁷⁾は認められなかったこと、PSUR（1990年1月1日～2009年12月31日、推定投与患者数: 271000人・年¹³⁾）を基にした痙攣/発作に関連する有害事象¹⁷⁾は下表のとおりであり、上肢及び下肢痙縮で多く認められたものの、大部分が痙攣又は発作の素因のある患者であったことを説明した。

表 国内外市販後における各適応疾患ごとの痙攣/発作に関連する有害事象の報告件数

	上肢痙縮	下肢痙縮	痙縮 (詳細不明)	眼瞼痙攣	片側 顔面痙攣	痙性斜頸	尖足	その他
痙攣/発作関連有害事象	18	34	16	0	0	4	2	21
痙攣	13	22	11	0	0	1	2	12
てんかん	0	3	3	0	0	2	0	3
熱性痙攣	1	1	0	0	0	0	0	0
大発作痙攣	0	2	1	0	0	1	0	3
部分発作	1	2	0	0	0	0	0	1
小発作てんかん	2	3	0	0	0	0	0	1
単純部分発作	0	0	0	0	0	0	0	1
てんかん重積状態	1	1	1	0	0	0	0	0

さらに申請者は、米国アラガン社の所有する海外市販後データベース（Allergan Global Safety Database）から抽出（抽出期間: 1990年1月1日～2009年12月31日）した本剤使用例における痙攣/発作に関連する有害事象¹⁷⁾の自発報告は76例（成人27例、小児49例）であり、本剤投与による痙攣/発作が発現する頻度は1年あたり成人1.4人、小児2.5人であり、分母は不明であるが20年間における本剤の投与患者数を鑑みると、発現頻度は極めて少ないと考えることを説明し、脳卒中後の痙攣は5.0～13.0%と報告されていること（Bladin CF et al, *Arch Neurol*, 57: 1617-1622, 2000、Berges S et al, *Eur Neurol*, 43: 3-8, 2000、Dhanuka AK et al, *Neurol India*, 49: 33-36, 2001）を踏まえると、本剤投与によるものというよりも脳卒中後の患者で発現しやすい事象であると考えられることを説明した。

機構は、脳卒中後の上肢又は下肢痙縮を有する患者で認められた痙攣/発作に関連する有害事象が原疾患に関連する可能性はあると考えるが、本剤の他の適応症においても痙攣/発作に関連する有害事象の発現が認められており、本剤投与により悪化する可能性は否定できないと考えられ、本剤投与後の痙攣/発作の発現について注意が必要と考える。なお機構は、痙攣/発作に関連する有害事象の発現状況につい

ては、製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

5) 骨折及び外傷の発現リスクについて

機構は、脳卒中後の上肢又は下肢痙縮を有する患者を対象とした国内外の臨床試験において、骨折及び外傷等の有害事象が認められていることから、発現状況について詳細を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（上肢痙縮: 5.3.5.1.1: 910 試験及び 5.3.5.1.17: 509 試験、下肢痙縮: 5.3.5.1.3: 911 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）において認められた事故による外傷に関連する有害事象¹⁸⁾は、509 試験（5.3.5.1.17）32 例（二重盲検期: 本剤低用量群 2 例（擦過傷及び転倒・挫傷各 1 例）、本剤高用量群 5 例（鎖骨骨折、挫傷、上腕骨骨折・脛骨骨折、顔面骨骨折・外傷性頭蓋内出血及び関節捻挫・挫傷各 1 例）、プラセボ群 5 例（挫傷 3 例、手骨折及び擦過傷各 1 例）、非盲検期 24 例（挫傷 7 例、擦過傷 3 例、関節捻挫 2 例、肋骨骨折、尺骨骨折、足骨折、創傷、人工骨頭関節脱臼、爪剥離、耳擦過傷・創傷、擦過傷・挫傷、背部損傷・皮膚裂傷、橈骨骨折・尺骨骨折、眼窩周囲血腫・挫傷及び擦過傷・上腕骨骨折・橈骨骨折各 1 例））、911 試験（5.3.5.1.3）2 例（損傷（200 U 群）及び転倒・損傷（300 U 群）各 1 例）、512 試験（5.3.5.1.18）23 例（二重盲検期: 本剤群 4 例（関節捻挫、創傷、腓骨骨折及び挫傷各 1 例）、プラセボ群 2 例（挫傷及び皮下血腫各 1 例）、非盲検期 19 例（挫傷 6 例、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、損傷、肋骨骨折、顔面骨骨折、脊椎圧迫骨折、手骨折、足骨折、背部損傷、肋骨骨折・挫傷、眼窩周囲血腫・挫傷、挫傷・背部損傷及び挫傷・擦過傷各 1 例））であったことを説明した上で、多くの事象は片麻痺等による易転倒性及び偶発的な転倒に起因するものであり、治験担当医師により本剤との因果関係は否定されていること、重症度はほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。なお申請者は、910 試験（5.3.5.1.1）では、事故による外傷に関連する有害事象は認められなかったことを説明した。

また申請者は、上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験¹²⁾における事故による外傷に関連する有害事象¹⁸⁾の発現状況は下表のとおりであり、本剤群での発現率はプラセボ群と同程度であったこと、重症度は多くが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験における事故による外傷に関連する有害事象

投与量 ^{a)}	プラセボ対照試験					プラセボ	その他の臨床試験			
	本剤投与				本剤投与					
	低用量	中用量	高用量	計	低用量		中用量	高用量	計	
上肢痙縮										
評価例数	54	184	124	362	182	67	198	284	549	
事故による外傷に 関連する有害事象	7.4 (4)	13.0 (24)	10.5 (13)	11.3 (41)	10.4 (19)	1.5 (1)	17.2 (34)	16.5 (47)	14.9 (82)	
擦過傷	3.7 (2)	0.5 (1)	1.6 (2)	1.4 (5)	1.6 (3)	0	0.5 (1)	2.1 (6)	1.3 (7)	
転倒	0	4.3 (8)	3.2 (4)	3.3 (12)	6.0 (11)	0	7.1 (14)	6.3 (18)	5.8 (32)	
損傷	0	2.2 (4)	0.8 (1)	1.4 (5)	2.2(4)	0	1.5 (3)	0	0.5 (3)	
挫傷	0	1.6 (3)	3.2 (4)	1.9 (7)	1.1 (2)	0	3.0 (6)	3.9 (11)	3.1 (17)	
皮膚裂傷	0	1.6 (3)	1.6 (2)	1.4 (5)	1.1 (2)	0	1.0 (2)	0.4 (1)	0.5 (3)	
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	1.5 (3)	1.1 (3)	1.1 (6)	
下肢痙縮										
評価例数	37	90	86	213	97	15	59	87	161	
事故による外傷に 関連する有害事象	21.6 (8)	10.0 (9)	12.8 (11)	13.1 (28)	10.3 (10)	6.7 (1)	5.1 (3)	4.6 (4)	5.0 (8)	
転倒	8.1 (3)	6.7 (6)	8.1 (7)	7.5 (16)	7.2 (7)	0	3.4 (2)	2.3 (2)	2.5 (4)	
挫傷	2.7 (1)	1.1 (1)	1.2 (1)	1.4 (3)	1.0 (1)	0	0	0	0	
関節捻挫	0	0	4.7 (4)	1.9 (4)	1.0 (1)	0	0	0	0	

発現率 (%) (例数)

高用量: 250 U 以上、中用量: 150 U 以上 250 U 未満、低用量: 150 U 未満

¹⁸⁾ MedDRA SOC「傷害、中毒および処置合併症」のうち、偶発的と考えられる事象（処置による疼痛、処置後合併症、創合併症、節足動物咬傷、引っかき傷、治療薬毒性、シャント機能不全、アルコール中毒、サンバーン、熱傷）を除外した有害事象。

さらに申請者は、PSUR（1990年1月1日～2009年12月31日、推定投与患者数: 271000人・年¹³⁾）を基にした事故による外傷に関連する有害事象¹⁹⁾は、上肢痙縮4件（転倒・転落2件、大腿骨頸部骨折及び脛骨骨折各1件）、下肢痙縮4件（転倒・転落3件、大腿骨頸部骨折1件）、痙性斜頸4件（転倒・転落2件、骨折及び医原性損傷各1件）、小児尖足1件（関節捻挫）、その他18件（転倒・転落12件、股関節部骨折、外傷性骨折、上肢骨折、肋骨骨折、橈骨骨折及び手首関節骨折各1件）と少なく明確に結論付けることは困難であるが、事故による外傷と適応症又は施注部位との間の関連性は低いと考えることを説明した。

機構は、上肢又は下肢痙縮を有する患者では、片麻痺等により転倒しやすい可能性があり、本剤投与により活動性が上昇し、転倒のリスクが高まる可能性があることから、患者及びその介護者並びに医師等の医療従事者へ転倒リスクについて注意喚起することが必要と考える。なお、当該事象については製造販売後調査においても検討が必要と考える。

（3）抗体陽性例における有効性及び安全性について

機構は、抗体陽性例における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上肢又は下肢痙縮を有する患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: 910試験、5.3.5.1.17: 509試験、5.3.5.1.3: 911試験及び5.3.5.1.18: 512試験）では抗体検査を実施しなかったが、海外臨床試験のうち、抗体検査が実施された5試験（参考5.3.5.1.5: 008試験、参考5.3.5.1.16: 030試験、参考5.3.5.2.1: 025試験、参考5.3.5.2.2: 056試験、参考5.3.5.1.13: 138/139試験）における抗体陽性例は下表のとおりであり、056試験（参考5.3.5.2.2）の1例については、投与初期には本剤の有効性が認められていたが、抗体陽性となった後では有効性が認められなくなったこと、008試験（参考5.3.5.1.5）の1例については投与初期から本剤の有効性は認められず、投与前の抗体測定を行っていないことから明確に結論付けることは困難であるが、本剤に対する耐性を有していた可能性があることを説明した。なお申請者は、いずれの症例についても安全性に大きな問題はなかったことを説明した。

表 海外臨床試験における抗体検査の概要

		投与回数	投与量	抗体陽性例の頻度 ^{a)}
上肢痙縮	008試験	1回	200～240 U	1.72 (1/58)
	030試験	2回まで	240～360 U	0 (0/57)
	025試験	3回まで	200～240 U	0 (0/41)
	056試験	5回まで	200～400 U	0.45 (1/224)
下肢痙縮	138/139試験	2回まで	2～4 U/kg	0 (0/69)

a) 発現率 (%)（抗体陽性例/本剤投与例における検体採取例）

また申請者は、本邦での市販後における事前登録症例（1997年4月15日～2010年3月31日: 104927例）において、152例（眼瞼痙攣91例、片側顔面痙攣22例、痙性斜頸39例）で抗体検査が行われ、そのうち4例（いずれも痙性斜頸）が抗体陽性例であったことを説明し、日本人の上肢又は下肢痙縮を有する患者に本剤を投与した際にも抗体が発現し、作用が減弱する可能性は否定できないと考えられることから、他の疾患と同様、添付文書において中和抗体産生に関する注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、上肢又は下肢痙縮を有する患者では、既承認効能・効果の場合と比較して本剤の投与量が増

¹⁹⁾ 転倒・転落、足関節部骨折、頸椎骨折、鎖骨骨折、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、足骨折、前腕骨折、骨折による偽関節、坐骨骨折、手骨折、股関節部骨折、上腕骨骨折、腸骨骨折、下肢骨折、腰椎骨折、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、骨盤骨折、恥骨枝骨折、橈骨骨折、肩甲骨骨折、頭蓋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、胸椎骨折、脛骨骨折、外傷性骨折、尺骨骨折、上肢骨折、手首関節骨折、医原性損傷、関節損傷、関節捻挫。

加すると考えられるが、現時点では既承認効能・効果を上回る抗体産生のリスクは認められていないことから、現在の添付文書上における記載内容を変更する必要はないと考える。なお機構は、当該事項については、製造販売後調査においても引き続き検討していく必要があると考える。

(4) 本剤の効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験では「脳卒中後の上肢又は下肢痙縮を有する患者」を対象としているにもかかわらず、本剤の申請効能・効果について原因疾患を特定しない「上肢痙縮及び下肢痙縮」と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、痙縮は上位運動ニューロンの障害により生じ（平山恵造, *臨床神経内科学 改訂5版*, 南山堂, 2006）、大脳から脊髄に至る中枢神経系内の様々なレベルに生じる機械的損傷、血流障害及び変性等の幅広い障害が原因となり、上位運動ニューロンから下位運動ニューロンへの抑制性の入力が増加し、脊髄反射が亢進することで脊髄の運動神経細胞の興奮性が上昇した結果生じたものであること、原因疾患には脳梗塞、脳出血、頭部外傷及び脱髄等の中枢神経系障害があるが、原因疾患が異なっても結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロン障害の一徴候と考えられていることから（平山恵造, *神経症候学*, 文光堂, 1974, Galber DA et al, *Clinical evaluation and management of spasticity*, Humana Press, 2002, Moore P et al, *Handbook of botulinum toxin treatment second edition*, Blackwell Science Ltd, 2003）、原因疾患に関わらずその病態は類似しているものと考えたことを説明し、その中でも脳卒中後の痙縮患者は多く、上位運動ニューロン障害を引き起こす代表的な疾患であると考え、脳卒中後の痙縮患者を対象とした臨床試験を実施したことを説明した。なお申請者は、海外のガイドライン（Simpson DM et al, *Neurology*, 70: 1691-1698, 2008, Turner-Strokes L et al, *Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults*, Royal College of Physicians, 2002）においても痙縮に対して本剤の使用が推奨されており、原因疾患については特に制限されていないことを説明した。

また申請者は、脳卒中以外の原因疾患による上肢又は下肢の痙縮に対する本剤の有効性及び安全性について、公表文献を検索した結果、脊髄損傷、頭部外傷、多発性硬化症等、原因疾患に関わらず本剤の有効性及び安全性が検討されており（Marciniak C et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 87: 312-317, 2008, Catz A et al, *Eura Medicophys*, 43: 319-325, 2007, Fock J et al, *Brain Inj*, 18: 57-63, 2004, Göktepe S et al, *J Rheum Med Rehab*, 13: 113-117, 2002, Yablon SA et al, *Neurology*, 47: 939-944, 1996, Giovannelli M et al, *Clin Rehabil*, 21: 331-337, 2007, Bianchi L et al, *Funct Neurol*, 14: 79-92, 1999, Link A et al, *Eur J Neurol*, 6: S69-73, 1999, Kerty E et al, *Tidsskr Nor Lægeforen*, 117: 2022-2024, 1997, Borg-Stein J et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 72: 364-368, 1993, Snow BJ et al, *Ann Neurol*, 28: 512-515, 1990, Bergfeldt U et al, *J Rehabil Med*, 41: 279-281, 2009, Esquenazi A et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 87: 305-311, 2008, Sobolewski P, *Przegląd Lekarski*, 64: 3-7, 2007, Opara J et al, *Ortop Traumatol Rehabil*, 9: 277-285, 2007, Dénes Z et al, *Ideggyogy Sz*, 60: 245-250, 2007, Bergfeldt U et al, *J Rehabil Med*, 38: 166-171, 2006, Lim ECH et al, *Parkinsonism Relat Disord*, 12: 43-47, 2006, Ferrapie AL et al, *Ann Readapt Med Phys*, 48: 172-179, 2005, Verplancke D et al, *Clin Rehabil*, 19: 117-125, 2005, Munin MC et al, *Brain Inj*, 18: 403-407, 2004, Dou ZL et al, *Chin Pharmacol Bull*, 19: 197-200, 2003, Francisco GE et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 81: 355-363, 2002, Suputtitada A, *Am J Phys Med Rehabil*, 81: 770-775, 2002, Turhanoglu AD et al, *J Back Musculoskelet Rehabil*, 16: 51-56, 2002, Wissel J et al, *J Pain Symptom manage*, 20: 44-49, 2000, Wissel J et al, *Wien Klin Wochenschr*, 111: 837-842, 1999, Barnes MP, *Eur J Neurol*, 4: S33-36, 1997, Pierson SH et al, *Arch Phys Med Rehabil*, 77: 717-721, 1996, Pullman SL et al, *Arch Neurol*, 53:617-624, 1996, 梶龍兒ら, *臨床神経*, 36: 1334-1335, 1996, Dunne JW et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58: 232-235, 1995, Grazko MA et al, *Neurology*, 45: 712-717, 1995）、いずれの報告においても

本剤の有効性が示されており、安全性についても脳卒中後の上肢又は下肢痙縮を有する患者を対象とした国内外の臨床試験成績と大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、海外市販後データ（1990年1月1日～2009年12月31日）において、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤が投与されたと想定される症例²⁰⁾（276例）のうち、脳卒中以外の原因疾患を有していた症例は、脳性麻痺37例、多発性硬化症22例、脊髄損傷11例及び外傷性脳損傷10例等であったこと、各原因疾患の投与例数が不明であることから有害事象の発現率を比較することは困難であるが、これらの症例で認められた主な有害事象は、筋力低下、無力症、嚥下障害、発疹、呼吸困難、疲労、インフルエンザ様疾患及び発熱等であり、特定の疾患で偏った発現傾向は認められず、脳卒中後の痙縮を有する患者と大きく異なる傾向は認められなかったことから、脳卒中後又はそれ以外の疾患による痙縮に対し、本剤を投与した場合の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。また申請者は、遠隔部位への作用¹¹⁾についても、原疾患により発現状況に差異は認められなかったことを併せて説明した。

以上より申請者は、本剤及び疾患の機序、公表文献、海外市販後での結果等を踏まえると、脳卒中を含む種々の原因疾患による痙縮に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると考えられたことから、本剤の効能・効果を「上肢痙縮及び下肢痙縮」と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、提示された公表文献のうち、いくつかの文献で本剤とは異なるA型ボツリヌス毒素製剤が用いられており、投与量や対象筋、投与期間に関する詳細が不明なものが存在するものの、上肢及び下肢痙縮の原因疾患として脳卒中は代表的な疾患であると考えられること、提示された公表文献での本剤の投与量は国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509試験及び5.3.5.1.18: 512試験）で用いられた用量と類似しており、一定の有効性が認められていること、安全性上の観点から原因疾患が脳卒中である場合と他の疾患の場合で大きな差異はないと考えられること、本剤の作用機序を踏まえると原因疾患により効果が大きく異なる可能性は低いと考えること等から、本剤の効能・効果について原因疾患を限定しない上肢痙縮又は下肢痙縮と設定することは可能と考えるが、最終的な効能・効果の記載方法については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。なお、脳卒中以外の原因疾患による上肢痙縮及び下肢痙縮への本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

（5）用法・用量について

1) 小児の用法・用量について

機構は、国内で小児の上肢又は下肢痙縮を有する患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、海外での小児に対する本剤の効能・効果は、ほとんどの場合が脳性麻痺による尖足に限られていること、

²⁰⁾ データベースの使用理由欄に筋痙縮が認められる疾患（アICALディ症候群、脳性麻痺、脳血管発作、複合性局所疼痛症候群、先天性斜頸、両麻痺、ジスキネジー、ジストニー、脳脊髄炎、本態性振戦、線維筋痛、不全片麻痺、片麻痺、遺伝性痙性対麻痺、運動過多、運動ニューロン疾患、運動障害、多発性硬化症、不随意性筋収縮、筋拘縮、筋固縮、筋痙縮、筋痙直、不全麻痺、四肢麻痺、脊髄障害、脊髄損傷及び斜頸）が記載されている症例のうち、症例ごとに以下の基準で「筋痙縮」症例を特定。

採択基準

- ・適応疾患が筋痙縮、筋緊張、固縮、拘縮、片麻痺/不全片麻痺の症例（ただし基礎疾患が一般的に痙縮に関連している場合）
- ・適応疾患はないが、施注部位は上肢又は下肢の症例（ただし基礎疾患が一般的に痙縮に関連している場合）
- ・痙攣性麻痺/不全麻痺の症例

除外基準

- ・基礎症状の情報のみの症例
- ・基礎症状が示されていない筋痙縮、疼痛、ジストニー、拘縮及び固縮症例
- ・基礎症状が示されていない片麻痺/不全片麻痺の症例
- ・ジストニーの症例
- ・筋痙縮が報告されているが基礎症状として筋痙縮が起こることが知られていない疾患がある症例
- ・筋収縮とは矛盾した症例

小児における本剤の安全性に関しては、2008 年 2 月に FDA が遠隔部位への影響を含めて重篤な事象が発現する可能性が高いと考えることを表明し、2009 年 7 月には当該事項が Boxed Warning として記載されたこと、本邦の添付文書においても「重要な基本的注意」の項で重度の障害を有する小児患者ではそのリスクが高まるために特に注意することが記載されていることを踏まえ、公表文献の検討のみをもって本邦の申請用法・用量に小児に対する上肢又は下肢痙縮を設定することが可能と判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児に対する上肢及び下肢痙縮を申請効能・効果に含めた理由について、関連学会からの要望が強く、本剤の特性から尖足以外の小児痙縮に対しても有効と考えられたことから、本申請において小児に対する用法・用量を設定したが、上記を踏まえ、本申請から小児における上肢痙縮及び下肢痙縮に対する用法・用量を削除することを説明した。

機構は、小児に本剤を投与した際の有効性は十分に検討されておらず、海外での承認状況、小児で遠隔部位でのリスクが高まると考えられていること等を踏まえると、現時点では、小児への用法・用量を設定することは困難であると考えており、以上について了承するが、今後とも引き続き小児への開発に関して、積極的な検討を行うよう期待する。

2) 用量について

機構は、上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）における用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験）では、国内探索的試験（5.3.5.1.1: 910 試験）において有効性が示唆され、安全性に問題が認められなかった総投与量 300 U のうち、当該試験で投与対象としなかった肘関節（上腕二頭筋及び腕橈骨筋）の投与量（150 U）を除いた 150 U を最大用量とした低用量群として設定し、海外臨床試験（参考 5.3.5.1.5: 008 試験）において、AS 及び機能障害において、プラセボに対して有意な改善を示し、安全性に問題が認められなかった 240 U を最大用量とした高用量群として設定したことを説明した。また申請者は、下肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.18: 512 試験）では、国内探索的試験（5.3.5.1.2: 911 試験）における有効性について用量反応関係は示されなかったが、海外臨床試験（参考 5.3.5.1.12: 702 試験）において、重度の痙縮（AS スコアが 3）を有する患者において、本剤の有効性が示唆され、本剤 300 U は 200 U よりも改善傾向を示し、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤群の用量を 300 U と設定したことを説明した。

機構は、上肢痙縮を有する患者を対象とした国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験）において、高用量（240 U）群ではプラセボ群に対する優越性が検証されたが、低用量（150 U）群では有効性を示せなかった要因を説明するとともに、上肢痙縮を有する患者に対する本剤の推奨用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験）において、プラセボ群での MAS の変化量に基づく AUC は、低用量群で -6.23 ± 8.66 、高用量群で -3.57 ± 4.72 であり、低用量群での変化量が大きく、その要因として施設 43478 におけるプラセボ群の変化量が、他施設と比較して著しく大きかったことが影響したと考えられること、当該施設での症例（低用量群: 本剤群 4 例、プラセボ群 2 例）の成績を除いた場合に、プラセボ群での MAS の変化量に基づく AUC は -2.61 ± 2.97 となり、プラセボ群と本剤低用量（150 U）群の平均値の差とその 95 %信頼区間は、施設 43478 を含めた場合で $-3.81 [-9.95, 2.33]$ 、除いた場合で $-5.46 [-9.96, -0.96]$ であったことから、低用量群においても一定の有効性が期待できると考えることを説明した。なお申請者は、当該施設でプラセボ群の変化量が著しく高値を示した要因は明確にはなっておらず、除外した症例数は全体の 20 %に及ぶことから、本結果から低用量群での有効性を評価する

ことは困難と考えることを説明した。また申請者は、本剤低用量群と高用量群での安全性を比較した結果、大きな差異は認められないと考えており、本剤の上肢痙縮に対する最大用量は 240 U と設定し、その範囲内で患者の症状にあわせて投与量を調節することが適切と考えることを説明した。なお申請者は、脳卒中以外の疾患による痙縮に関する公表文献（「（4）本剤の効能・効果について」の項参照）において報告されている用量についても、多くは申請用法・用量の範囲内であったことを併せて説明した。

機構は、本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与する場合の用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請用法・用量における上肢痙縮及び下肢痙縮に対して、それぞれの投与量上限を投与した場合、合計 540 U（上肢 240 U 及び下肢 300 U）が投与される可能性があり、当該用量を投与した際の安全性は確認されていないことを説明した。また申請者は、海外（英国、フランス及び米国）では、海外臨床試験（参考 5.3.5.1.16: 030 試験）において、本剤を上肢又は下肢の両方に合計 360 U まで投与した際の肺機能に関する安全性が確認されていることから、痙縮の適応に関する最大用量が 360 U と設定されたが、上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験成績¹²⁾における総投与量別の安全性は下表のとおりであり、用量依存的に有害事象発現率が増加する傾向は認められず、400 U より高用量の投与例は少数例であり、安全性を検討するのに十分な症例数ではないと考えるものの、400 U までの安全性に大きな問題は認められないと考えることを説明した。その上で申請者は、本剤は全身循環により作用を及ぼす薬剤ではなく、筋肉局所に直接投与するため、体格や人種の違いによる影響を受ける可能性は低いと考えられること、既承認効能である眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸及び小児脳性麻痺による尖足においては、日本と米国、英国、フランス及びドイツとの間で承認用量に大きな差は認められていないことから、本邦においては、海外試験成績をもとに、本剤を複数の効能・効果に対し投与する場合の総投与量として、3 ヶ月以内の累積投与量として 400 U を超えないことを記載し、注意喚起することが適切と考えることを説明した。

表 上肢又は下肢痙縮を対象とした海外臨床試験における投与量別の有害事象

投与量 ^{a)}	プラセボ対照試験						その他の臨床試験				
	本剤投与					プラセボ	本剤投与				
	300 U 以下	300 U 超 360 U 以下	360 U 超 400 U 以下	400 U 超	計		300 U 以下	300 U 超 360 U 以下	360 U 超 400 U 以下	400 U 超	計
上肢痙縮											
評価例数	263	94	5	0	362	182	359	101	88	1	549
有害事象	62.4 (164)	67.0 (63)	80.0 (4)	-	63.8 (231)	59.3 (108)	60.7 (218)	63.4 (64)	80.7 (71)	100 (1)	64.5 (354)
遠隔部位	7.2 (19)	3.2 (3)	20.0 (1)	-	6.4 (23)	4.4 (8)	10.0 (36)	5.0 (5)	10.2 (9)	0	9.1 (50)
肺機能	4.9 (13)	10.6 (10)	20.0 (1)	-	6.6 (24)	5.5 (10)	9.7 (35)	11.9 (12)	11.4 (10)	0	10.4 (57)
下肢痙縮											
評価例数	174	33	6	0	213	97	137	18	5	1	161
有害事象	66.1 (115)	60.6 (20)	83.3 (5)	-	65.7 (140)	63.9 (62)	48.9 (67)	44.4 (8)	60.0 (3)	0	48.4 (78)
遠隔部位	6.3 (11)	0	0	-	5.2 (11)	5.2 (5)	2.2 (3)	5.6 (1)	0	0	2.5 (4)
肺機能	5.7 (10)	6.1 (2)	16.7 (1)	-	6.1 (13)	6.2 (6)	2.2 (3)	0	0	0	1.9 (3)

発現率 (%) (例数)

機構は、上肢痙縮について最大用量を 240 U、下肢痙縮について最大用量を 300 U としてその範囲内で患者の症状により調節することに大きな問題はないと考えるが、各対象筋における投与量については、国内臨床試験において有効性及び安全性が確認された投与量を推奨用量として添付文書に記載することが適切と考える。また機構は、複数効能（上肢痙縮及び下肢痙縮の両方に対し本剤を投与した場合を含む）に対する総投与量については、既承認効能における最大用量を上回る投与量が設定されており、本剤高用量投与時には十分な注意が必要であるが、本邦では 300 U まで、海外では 360 U までの安全性が確認されており、現時点で本剤の安全性に関し、国内外で大きな差異はないことを踏まえると、複数効能に投与する際の本剤の最大投与量を 360 U と設定することは可能と考えるが、具体的な添付文書上

の記載方法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。なお、本剤投与時の安全性、特に既承認の用量を上回る高用量での安全性、複数効能に対して本剤が同時に投与された際の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

3) 投与間隔について

機構は、本剤の効果持続期間を説明した上で、本剤の投与間隔の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与時の抗体産生のリスクを避けるための投与間隔として最低 4 週間以上、可能であれば 3 ヶ月以上あけ、できるだけ低用量を投与することが望ましいとの報告 (Greene P et al, *Mov Disord*, 9: 213-217, 1994)があり、海外臨床試験においても最短 12 週間の間隔で再投与されていたことを踏まえ、国内検証的試験 (5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験) の非盲検期における本剤の投与間隔として、12 週間以上経過していることを設定したことを説明した。その上で申請者は、国内検証的試験 (5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験) における二重盲検期の本剤群の効果持続時間の中央値はいずれも 12 週であったこと、非盲検期では、再投与基準に合致した場合に本剤を再投与することと規定されていたが、再投与基準のうち有効性に関わる項目 (509 試験: 手関節の MAS が 2 以上かつ手指関節の MAS が 1+以上 (母指関節に関しては、MAS が 1+以上)、512 試験: 足関節の MAS が 2 以上) に合致したにもかかわらず、投与間隔が 12 週未満であったために投与が行われなかった患者は 8~14 % (509 試験: 1 回目: 8/97 例、2 回目: 9/77 例、3 回目: 6/48 例、512 試験: 1 回目: 15/107 例、2 回目: 13/92 例、3 回目: 5/58 例) であり、多くの患者で本剤の投与間隔は 12 週以上であったことから、上肢痙縮又は下肢痙縮を有する患者において、本剤の投与間隔を 12 週以上と設定することが適切であると考えたことを説明した。

機構は、国内外の臨床試験成績等を踏まえると、投与間隔を 12 週以上とすることに大きな問題はないと考えるが、投与間隔と有効性及び安全性の関係については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

4) 投与対象となる筋について

機構は、国内検証的試験 (5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験) において、本剤の上腕及び大腿筋への投与は行われていないことから、これらの筋への投与を制限する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上肢痙縮を対象とした 509 試験 (5.3.5.1.17) では、肘の痙縮による屈曲位が日常生活動作上有益である場合が想定されたことから、上腕への投与は行わなかったが、上腕二頭筋及び腕橈骨筋への投与を行った探索的試験 (5.3.5.1.1: 910 試験) では AS による有効性が示唆されたこと、上腕二頭筋、腕橈骨筋又は上腕筋に対し投与を行った海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.6: 130 試験、参考 5.3.5.1.7: 133/134 試験、参考 5.3.5.1.8: 418/422 試験及び参考 5.3.5.1.11: 057 試験) においても、肘関節の痙縮の改善又は改善傾向が認められ、安全性についても問題となる事象は認められなかったことから、上肢痙縮における対象筋については、手首及び手指に限定することなく、個々の患者の状態にあわせて、肘関節を含めた上肢筋と設定することが適切と考えることを説明した。

また申請者は、本剤の大腿筋への投与について、痙縮患者の多くは内反尖足変形を伴い、内反尖足は足関節の随意運動のコントロール獲得を困難にし、患者及び介護者の負担を増加する原因となると考えたことから、国内外臨床試験においては、内反尖足変形に関与する腓腹筋、ヒラメ筋及び後脛骨筋への投与を実施することとし、大腿筋への投与を行わなかったが、痙性対麻痺患者においては、大腿内転筋群の痙縮によるはさみ歩行が認められ、歩行障害が生じること、海外市販後安全性データにおいて、本剤を大腿筋に投与した患者での有害事象に関する報告は少数ではあるものの、下腿に投与した場合と

比較して特異的な事象は認められておらず、遠隔部位における作用に関する有害事象についても、他の部位へ投与した場合と異なる傾向は認められていないこと、大腿筋への投与に関する公表文献（Bianchi L et al, *Funct Neurol*, 14: 79-92, 1999、Borg-Stein J et al, *Am J Phys Med Rehabil*, 72: 364-368, 1993、Snow BJ et al, *Ann Neurol*, 28: 512-515, 1990、Sobolewski, *Przegląd Lekarski*, 64: 3-7, 2007、Opara J et al, *Ortop Traumatol Rehabil*, 9: 277-285, 2007、Dou ZL et al, *Chin Pharmacol Bull*, 19: 197-200, 2003）において、本剤投与により痙縮が軽減し歩行機能等の日常生活動作が改善すること及び安全性にも大きな問題が認められなかったことが報告されていることから、大腿筋への投与を制限する必要はないと考えることを説明した。

機構は、上肢痙縮又は下肢痙縮を有する患者の症状は多様であり、大腿筋への投与に関する公表文献において、有効性が示唆され、安全性上特段問題となる事象は報告されていないことは確認したが、国内における検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）では、上腕及び大腿に対する投与は行われておらず、当該部位に投与した際の本剤の有効性及び安全性は検討されていないこと、上腕筋については海外臨床試験及び国内における探索的試験（5.3.5.1.1: 910 試験）において投与経験があるものの、十分データが集積されているとは言えないこと、大腿筋に対する投与は海外臨床試験において投与経験がないことから、これらの筋へ本剤を投与した際の有効性及び安全性については、現段階で明確になっていないものとする。以上を踏まえ機構は、本剤は、国内検証的試験（5.3.5.1.17: 509 試験及び 5.3.5.1.18: 512 試験）での対象筋に投与することが原則であると考え、具体的な添付文書上の記載方法については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。なお機構は、各対象筋への本剤投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査で引き続き検討が必要と考える。

（6）本剤の適正使用について

機構は、本剤の既承認効能・効果はほとんどが希少疾病であり、使用される診療科や医師は限定されているが、本申請での対象である上肢痙縮又は下肢痙縮に対して承認された場合には、本剤の投与対象患者が著しく増加し、ボツリヌス毒素製剤の使用経験がない医師及び医療機関で本剤が使用される可能性があると考えられることから、新たに使用する医師及び医療従事者への指導・教育をどのように実施する予定であるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認効能・効果における対応と同様に、本剤を使用する医師及び施設に対し、適応疾患ごとに、インターネット上のウェブサイト又は講習会を開催し、適応疾患の概要・評価方法、各種治療法、治療対象筋の解剖、用法・用量、注射のポイント、開発時の臨床試験成績、安全性情報及びボツリヌス毒素製剤の基礎知識を受講することを義務付ける資格講習制度を実施すること、上記講習会において失活・廃棄の方法を説明し、医療機関において失活・廃棄の記録を行い、当該記録を申請者が回収・保管することを実施する予定であると説明した。また申請者は、新規の医療機関から本剤が発注された場合には、当該施設における資格を有する医師の有無を確認し、出荷の可否を判断するとともに、関連学会と協力し、本剤の適正使用情報を提供する予定であることを併せて説明した。

機構は、本剤の適正使用推進に係る申請者の対策について、既承認効能・効果と同様に資格講習制度を設け、本剤の失活・廃棄等の方法も含めて、本剤の適正使用を徹底することが適切と考えており、これらの適正使用に関する方策を速やかに実施する必要があると考える。また機構は、インターネット上のウェブサイトを紹介した講習を導入することについて、既承認効能・効果において既に実施されており実績があること、全国にある多数の施設での医師等を対象とした場合には、対面での講習会のみで対応することは、開催頻度や開催場所の観点から限界があると考えられることから、特に現時点で大きな問題はないと考える。なお、具体的な内容等については、専門協議での検討を踏まえてさらに検討が必要と考える。

(7) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、上肢又は下肢痙縮における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における痙縮治療について、中枢又は末梢神経作用性の経口筋弛緩剤（塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、バクロフェン及びダントロレンナトリウム等）による薬物療法、神経ブロック療法又はバクロフェン髄腔内投与法に加え、理学療法、作業療法及び装具療法等のリハビリテーションが実施されているが（川手信行ら、*総合リハ*, 35: 1193-1198, 2007）、経口筋弛緩剤では筋弛緩作用と副作用のバランスを取ることが難しく、バクロフェン髄腔投与法は有効性が高いが、異物植え込みによる感染症やカテーテルのトラブルが問題となるケースもあることを説明した。また申請者は、痙縮による関節可動域制限に対して、フェノール、エタノールによる神経ブロック療法及びボツリヌス毒素の使用が勧められているが（篠原幸人ら、*脳卒中治療ガイドライン2009*, 協和企画, 2009）、神経ブロック療法は注入後速やかに効果が発現し、長期間効果が持続する等の長所があるものの、薬物の広がりによる標的神経以外の神経へ作用することによる異常感覚、疼痛の発現及び神経組織周辺の繊維化等が報告されていること（Zafonte RD et al, *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 12: 817-832, 2001）を説明した。その上で申請者は、本剤は局所投与製剤であり、局在性緊張亢進をきたしている筋に対し、直接筋弛緩作用を発揮することにより痙縮を改善するとともに、全身性の副作用が低減すること、国内外の臨床試験において筋弛緩作用により機能障害の改善が認められており、日常生活の向上が認められ、肢位も改善するため、より高いリハビリテーションの効果が期待されること、単回の投与で約3ヶ月と長期間作用が持続し、反復投与しても効果が減弱しないという利点を有することを説明し、海外ガイドライン（Simpson DM et al, *Neurology*, 70: 1691-1698, 2008、Turner-Strokes L et al, *Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults*, Royal College of Physicians, 2002）において、痙縮に対しボツリヌス毒素の投与が推奨されていること等も踏まえると、本剤は痙縮が可逆的かつ局所性である場合に最適な治療の選択肢となると考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績及び国内外のガイドライン等を踏まえると、本剤は痙縮治療に対する選択肢の一つとなりうる薬剤と考えるが、遠隔部位における有害事象の発現や呼吸機能に及ぼす影響等、本剤投与に伴う潜在的なリスクは否定できず、長期投与時には抗体発現による効果減弱の可能性もあることから、本剤の投与を行う医師等の医療従事者は、本剤の適正使用を徹底するとともに、本剤のベネフィットとリスクを正しく理解し、患者の症状に応じて適切な治療を選択することが重要であると考ええる。

III. 機構による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を実施し、その結果、問題は認められなかったことから、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のないものと機構は判断した。

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（509 試験、512 試験）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（前治療にかかる除外基準への抵触、再投与までの期間不足）が認められ、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長への通知が速やかに実施されていない事

例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、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のないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えており、本剤の投与で筋弛緩作用により肢位や機能障害を改善し、より円滑なリハビリテーションの実施が可能になるものと思われ、本剤の臨床的意義はあると考える。なお機構は、本剤の効能・効果、用法・用量に関する記載及び適正使用の方策については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤の遠隔部位での有害事象、痙攣、転倒等の有害事象の発現状況、肺機能への影響、中和抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響等については、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 22 年 7 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名] A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の効能・効果及び用法・用量について

本剤の効能・効果について、提出された資料から「上肢痙縮、下肢痙縮」とすることが適切とする機構の考え方は、専門協議でも支持された。なお、本剤は痙縮に対する対症療法であることから、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うよう注意喚起することが適切との意見が専門委員からあったことから、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項でその旨を注意喚起するよう指示し、申請者は了承した。

また、本剤を複数効能に投与する際の最大用量について、3 ヶ月以内の累積投与量として 360 単位までとする機構の考え方は専門協議でも支持されたことから、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確認されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、3 ヶ月間の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として 360 単位を上限とすること。」を記載するよう指示し、申請者は了承した。

（2）本剤の適正使用について

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本剤の適正使用を推進するためには、対象となる緊張筋を適切に同定することが重要であり、既承認効能・効果で実施している対応以外に、緊張筋の同定に関する研修を実施することも重要と考えることから、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する適正使用を推進するための方策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、既承認効能・効果と同様に、本剤を使用する医師に対し、インターネット上のウェブサイトによる講習又は対面での講習会を開催し、ボツリヌス毒素製剤の基礎知識、上肢痙縮及び下肢痙縮の疾患概要、評価方法、用法・用量、注射のポイント等を受講することを義務付ける資格講習制度を実施すること（「審査報告（1）」、II. 提出された資料の概略及び審査の概略、2. 臨床に関する資料、（i）

有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）本剤の適正使用について」の項参照）、緊張筋の同定に関する研修については、医師向けウェブサイトにおいて、投与筋同定の方法に関する解説及び質疑応答集を掲載する予定であること、関連学会等と協力して模型等を使用したセミナーを実施する予定であることを説明した。また申請者は、ウェブサイトでの講習においては、各講習項目の最後に確認テストを実施し、全問に正答しない限り次の講習項目に進めない仕組みとする予定であることを説明した。

機構は、本剤を複数の効能に対し投与する場合、3ヶ月の累積投与量として360単位を上限とするよう注意喚起していることから、同一患者に対し3ヶ月の累積投与量として360単位を超える処方が行われた場合には、処方医師に対し注意喚起を行い、必要に応じ納入を制限する等の対応を行うよう申請者に求めた。

申請者は、既承認効能・効果において、本剤の投与に際し、事前登録管理を行っており、上肢痙縮及び下肢痙縮に対しても同様に事前登録管理を行うこと、その中で同一患者に3ヶ月以内に本剤の投与量が360単位を超える登録がなされた場合には、登録医師に対し投与量、投与間隔、使用目的等を確認し、合理的な理由がない場合には、本剤の納入を制限することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

〔承認条件〕

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技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、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

（3）製造販売後調査について

機構は、上肢痙縮及び下肢痙縮患者を対象として、年齢、性別、原因疾患等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、遠隔部位における有害事象、肺機能、痙攣、転倒等の事故に関連する有害事象の発現状況、投与対象筋と本剤の有効性及び安全性の関係を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、上肢痙縮及び下肢痙縮患者を対象に、目標症例数としてそれぞれ300例（登録症例数として1000例）、1症例あたり1年間を観察期間とした使用成績調査を実施することを説明した。また申請者は、本調査において、本剤の他の効能・効果に関する使用状況（投与量、投与筋、投与時期等）についても調査するとともに、抗体検査が実施された場合には、その情報を収集することを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足（部は、本審査中に別申請で追加承認）（下線部今回追加）

[用法・用量]

【眼瞼痙攣の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【片側顔面痙攣の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋※に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

【痙性斜頸の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

【上肢痙縮の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、

母指内転筋等

【下肢痙縮の場合】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の場合】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。（ 部は、本審査中に別申請で追加承認）

（下線部今回追加）

[承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技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、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。