

ボトックス注用50単位
ボトックス注用100単位

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

臨床に関する概括評価の目次

	頁
2.5. 臨床に関する概括評価	1
2.5.1. 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1. 痙縮の病態および疫学	1
2.5.1.2. 本邦における痙縮治療の現状.....	3
2.5.1.3. A型ボツリヌス毒素の薬理的分類と特徴.....	6
2.5.1.4. 本邦において承認された効能・効果.....	6
2.5.1.5. 本邦での臨床開発計画と申請の妥当性	7
2.5.1.5.1. 成人における臨床開発計画と申請の妥当性	7
2.5.1.6. 規制当局によるガイダンスおよび助言	11
2.5.1.6.1. 初回治験相談.....	11
2.5.1.6.2. 医薬品第II相試験終了後相談.....	12
2.5.1.7. 治験の倫理的実施.....	13
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	14
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.4. 有効性の概括評価	16
2.5.4.1. 成人痙縮患者に対する有効性.....	17
2.5.4.1.1. 脳卒中後の痙縮に対する有効性（臨床試験成績）	17
2.5.4.1.1.1. 試験方法	17
2.5.4.1.1.2. 人口統計学のおよび基準値の特性.....	22
2.5.4.1.1.3. 上肢痙縮に対する結果の概略	24
2.5.4.1.1.3.1. 筋緊張度の評価 －Modified Ashworth Scale（MAS）	26
2.5.4.1.1.3.2. 機能障害スケール －Disability Assessment Scale（DAS）	30
2.5.4.1.1.3.3. 機能障害度に関する全般的印象 －Clinical Global Impression（CGI）	31
2.5.4.1.1.3.4. リハビリテーションに与える有益性の全般的印象	31

2.5.4.1.1.4. 下肢痙縮に対する結果の概略	32
2.5.4.1.1.4.1. 筋緊張度の評価	
－Modified Ashworth Scale (MAS)	34
2.5.4.1.1.4.2. 歩行スケール、歩行速度	36
2.5.4.1.1.4.3. 機能障害度に関する全般的印象	
－Clinical Global Impression (CGI)	37
2.5.4.1.1.4.4. リハビリテーションに与える有益性の全般的印象	37
2.5.4.1.1.5. 部分集団による有効性の結果の差異	38
2.5.4.1.2. 脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対する有効性（臨床報告） ..	39
2.5.4.1.2.1. 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮	41
2.5.4.1.2.2. その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮	44
2.5.4.1.3. 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（臨床報告）	47
2.5.4.2. 推奨用法・用量に関する考察	52
2.5.4.2.1. 上肢痙縮に対する設定根拠	52
2.5.4.2.2. 下肢痙縮に対する設定根拠	53
2.5.4.2.3. 複数適応に投与する際の上限	53
2.5.4.3. 耐薬性	53
2.5.4.4. 有効性の結論	55
2.5.5. 安全性の概括評価	56
2.5.5.1. 成人痙縮患者に対する安全性	60
2.5.5.1.1. 脳卒中後の痙縮患者に対する安全性（臨床試験成績）	60
2.5.5.1.1.1. 解析対象例数	60
2.5.5.1.1.2. 曝露状況	61
2.5.5.1.1.3. 人口統計学的特性	63
2.5.5.1.1.4. 有害事象	65
2.5.5.1.1.5. 死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象	73
2.5.5.1.1.5.1. 国内4試験（509試験、512試験：通算24週時まで）	73
2.5.5.1.1.5.2. 国内4試験（509試験、512試験：通算48週時まで）	77
2.5.5.1.1.6. 用法・用量と安全性の関連性	80
2.5.5.1.1.7. 反復投与時の有害事象	82
2.5.5.1.1.8. 臨床検査	83
2.5.5.1.1.9. バイタルサイン、12誘導心電図	84
2.5.5.1.1.10. その他の安全性に関する情報	85
2.5.5.1.2. 脳卒中以外の原因疾患に由来する痙縮患者に対する安全性 （臨床報告）	87
2.5.5.1.2.1. 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者に対する 安全性	87
2.5.5.1.2.2. その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者に 対する安全性	88
2.5.5.1.3. 原因疾患を問わない痙縮患者に対する安全性（臨床報告）	89

2.5.5.2. 世界における市販後使用経験.....	92
2.5.5.3. 安全性の結論.....	95
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	97
2.5.6.1. 本剤のベネフィット.....	97
2.5.6.2. 本剤のリスク.....	99
2.5.6.2.1. 中和抗体の産生.....	99
2.5.6.2.2. 遠隔筋に対する影響.....	99
2.5.6.2.3. 転倒に対する影響.....	100
2.5.6.3. 結論.....	101
2.5.7. 参考文献.....	102

略号一覧

略号および略称

略号（略称）	内容
ADL	Activity of Daily Living 日常生活動作
ALB	Albumin アルブミン
ALP	Alkaline Phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	Ashworth Scale Ashworth によって考案された 5 段階の主観的な痙縮評価尺度
AST	L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	American Thoracic Society 米国胸部学会
AUC	Area under the curve 曲線下面積
Baso	Basophil 好塩基球
BTX	治験薬コード：GSK1358820 一般名：（和）A 型ボツリヌス毒素（英）botulinum toxin type A 販売名：ボトックス®注 50、ボトックス®注 100
BUN	Blood Urea Nitrogen 血中尿素窒素
Ca	Calcium カルシウム
CGI	Clinical Global Impression 機能障害度の全般的印象
CI	Confidence Interval 信頼区間
Cl	Chlorine クロール
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms * Allagan's Modified COSTART：Allergan 社において一部変更した COSTART
CPK	Creatine Phosphokinase クレアチン・ホスホキナーゼ
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
Crea	Serum Creatinine 血清クレアチニン
CT	Computerized Tomography：CT スキャン、コンピュータ断層撮影
DAS	Disability Assessment Scale 機能障害スケール
D-Bil	Direct Bilirubin 直接ビリルビン
DB	Double Blind 二重盲検（期）
DBPC	Double-Blind, Placebo-Controlled * DBPC 解析対象：海外併合データにおけるプラセボ対照、二重盲検比較試験に組み入れられた症例
EAS	Expanded Ashworth Scale Ashworth Scale の拡大評価尺度
EMG	Electromyograph 筋電計
Eos	Eosinophil 好酸球
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Agency 米国食品医薬品局
FEV ₁	Forced Expiratory Volume 1 second 1 秒量
FVC	Forced Vital Capacity 努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
Glu	Glucose グルコース
GSK	GlaxoSmithKline K.K. グラクソ・スミスクライン株式会社
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin ヘモグロビン
Ht	Hematocrit ヘマトクリット

略号および略称（つづき）

略号（略称）	内容
InD-Bil	Indirect Bilirubin 直接ビリルビン
ITB	Intrathecal Baclofen 髄膜内バクロフェン（療法）
ITT	Intent-to-treat 治験薬の投与を受けたすべての被験者を含む集団
ISS	Integrated Summary of Safety
J-ART	Japan-Adverse Reaction Terminology 日本医薬品副作用用語集
K	Kalium (potassium) カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
Lym	Lymphocyte リンパ球
MAB	Muscle Afferent Block 筋求心路ブロック
MAS	Modified Ashworth Scale Ashworth Scale に「I+」を加えて 6 段階に改変し、関節屈筋の状態をより詳細に反映できるようにした評価尺度
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin 平均血色素量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration 平均血色素濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume 平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
mITT	modified Intent-to-treat 治験薬の投与を受け、追跡データのあるすべての被験者を含む集団
Mono	Monocyte 単球
Na	Natrium (sodium) ナトリウム
Neu	Neutrophil 好中球
NRS	Numeric Rating Scale 整数評価尺度
OL	Open Label オープンラベル（期）
P	Phosphorus 無機リン
PFT	Pulmonary Function Test 肺機能検査
PI _{max}	Maximal Inspiratory Pressure 最大吸気圧
Plat	Platelet 血小板数
PPS	Per Protocol Set 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term 基本語
QOL	Quality of Life 生活の質
RBC	Red Blood Cell 赤血球数
ROM	Range of Motion 関節可動域
SAC	Statistical Analysis Completed
SCR	Screening スクリーニング（時）
SD	Standard Deviation 標準偏差
SE	Standard Error 標準誤差
SOC	System Organ Class 器官別大分類
SP	Safety Population 安全性の解析対象集団
T-Bil	Total Bilirubin 総ビリルビン
T-Chol	Total Cholesterol 総コレステロール
TG	Triglyceride 中性脂肪
TP	Total Protein 総蛋白
U	Unit 単位
UA	Serum Urea Acid 血清尿酸

略号および略称（つづき）

略号（略称）	内容
ULIVAS	The Upper Limb Impairment Visual Analog Scale 視覚的アナログ尺度
ULINRS	The Upper Limb Impairment Numerical Rating Scale：数字による順位付け尺度
ULILRS	The Upper Limb Impairment Likert Rating Scale：Likert の順位付け尺度
WBC	White Blood Cell 白血球数

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

A 型ボツリヌス毒素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る。その作用に着目した Scott らは、サル之眼筋に A 型ボツリヌス毒素を投与することで眼位を変化させうることを見出し、斜視治療など臨床応用への道を開いた[Scott, 1973]。その後、Allergan 社は本剤に関する研究、開発、製造および販売などの権利を Scott より継承し、米国以外の国における開発にも着手した。

GlaxoSmithKline 社は 20■年 ■月に Allergan 社と GSK1358820（販売名：ボトックス注用 50/100 単位、以下、本剤または BTX）の日本および中国における開発・販売について長期契約を締結し、これらの権利のすべてが GlaxoSmithKline 社に供与された。これを受け、日本においては 20■年 ■月に製造販売承認元であるアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社へ本剤の製造販売承認の承継を行うとともに、すでに承認が取得されていた適応症（眼瞼痙攣、片側顔面痙攣および痙性斜頸）以外の疾患の臨床開発に関しても、グラクソ・スミスクライン株式会社が引き継ぐこととなった。本章は、「上肢痙縮及び下肢痙縮」を効能・効果とする承認事項一部変更承認取得を目的とした本剤の臨床開発に関する情報をまとめたものである。

2.5.1.1. 痙縮の病態および疫学

痙縮とは、上位運動ニューロンの障害によって、下部脳幹および脊髄レベルに中枢のある反射機構が上位運動ニューロンの制御から解放されて生じた筋緊張の亢進状態である[石川, 1998]。また、Lance の定義によると、痙縮とは上位運動ニューロン障害に起因した筋伸張反射の亢進によって生じる速度依存性の伸張反射亢進状態であり、腱反射亢進を伴うものであるとされている[Lance, 1980]。

おもな痙縮の症状として、運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現、知覚障害などがあげられる[田中, 1995]。上肢では屈筋群の、下肢では抗重力筋の緊張が拮抗筋群よりも高くなるため、慢性の上肢痙縮では、肩関節の内転内旋、肘関節屈曲回外、手関節屈曲、指屈曲を呈し、下肢痙縮では、股関節内転内旋、膝伸張、足関節底屈内反を呈する[目崎, 1997]。上位運動ニューロンの障害の特徴は陽性徴候と陰性徴候からなるが、痙縮の陽性徴候はこの伸張反射および屈曲反射の異常な亢進から生じる筋緊張の増加、腱反射の亢進、伸張反射の他筋への波及、クロヌスなどである。一方、陰性徴候として麻痺、筋力低下を認め、運動は巧緻性に欠け、労力を要する。

痙縮の原因は、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、変性などの幅広い障害である。上位運動ニューロンは下位運動ニューロンに対して下行性入力を送るが、その間の部位に損傷が生じると、その抑制性の入力が増加するために、脊髄反射が亢進し脊髄の運動神経細胞の興奮性が上昇する。痙縮は相動性筋伸張反射の病的亢進と定義されるが、伸張反射には α 運動ニューロンと γ 運動ニューロンが関与している。筋紡錘の一次感覚神経終末からの Ia 求心性線維は、その筋紡錘が存在している当該の筋を支配する α 運動ニューロンと直接に興奮性シナプス結合を形成する。Ia 求心性線維は、協力

的に作用する他の筋も支配する。さらに、Ia 求心性線維は拮抗筋を支配する運動ニューロンにシナプス結合する抑制性介在ニューロンにも投射している。急速に筋を伸張するような刺激は必ず Ia 求心性線維を活性化する。Ia 求心性線維は、同名筋および協力筋を支配している運動ニューロンを興奮させ、また介在ニューロンを介して拮抗筋を抑制する。Ia 線維終末に対するシナプス前抑制の減少、Ia 線維の変性や発芽現象、 α 運動ニューロンへの興奮性入力が増大および抑制性入力の減少やシナプス後膜の感受性の上昇などが原因となり、筋伸張反射活動の亢進による相反性神経支配の障害が生じるといわれる。一方、 γ 運動ニューロンは筋紡錘の錘内筋線維を支配する。錘内筋が収縮すると、伸張受容器の感度が上昇し、感覚神経終末と Ia 求心性線維の活動が上昇する。下行路は γ 運動ニューロンの活動レベルを調整するため、間接的に Ia 求心性線維の活動レベルを制御可能である。ひいては、求心性線維によって α 運動ニューロンの持続的な活性を制御できるようになる。 γ 系の異常な活動は硬直の増大、すなわち伸張や屈曲に対する抵抗として現れ、筋緊張亢進と呼ばれる。これら反射亢進と筋緊張亢進の組み合わせが痙縮であり、原因疾患によらず脊髓神経回路への下行性の影響が障害された場合に生じる典型的な症状である。例えば、脳脊髄間の外傷による損傷、出血による組織の圧迫、梗塞、神経の変性、脊柱管の変形などがあげられる。また、痙縮を引き起こす原因疾患には脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、脊髄損傷、多発性硬化症などがあるが、それら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の障害の一徴候である[Steward, 2004; Lance, 1980; 田中, 1995; Mayer, 1997; 正門, 2006a]。

顕著な痙縮を呈する患者において、異常な筋緊張症状は正常肢位の保持を困難にするのみでなく、患者自身の随意的な運動の妨げとなるため、日常生活動作（Activity of Daily Living：以下、ADL）の著しい機能障害となって反映される。さらに、罹病期間が長期化するに従い、二次的に関節自体およびその周囲の軟部組織の癒着や硬化による関節拘縮、および拮抗筋の萎縮などの廃用性症候群を生じ、ADL 障害が助長される。上肢においては、指関節の持続的屈曲による衛生状態の悪化なども問題となり、下肢においては下腿、特に足関節の随意運動コントロールが困難となり、分回し歩行などの歩容異常や歩行時のエネルギー消費の増加をきたし、歩行を含めた ADL 自立を妨げ、家族の介護量を増加させる要因となる[川手, 2000]。

厚生労働省の患者調査結果によると、本邦での慢性期の脳卒中患者は約 137 万人と報告されており[厚生労働省, 2005]、脳卒中患者の約 4 割が痙縮を発症するとされる[Watkins, 2002]ため、国内には約 55 万人の脳卒中後の痙縮患者が存在すると推定される。また、平らの調査[平, 2000]では、頭部外傷、脊髄損傷、脳性麻痺、多発性硬化症などの後遺症に由来する痙縮についても同様の痙縮の病態をとり、これら脳卒中後以外の原因に基づく重度痙縮症例が 8 万人以上いると推計されている。

2.5.1.2. 本邦における痙縮治療の現状

現在、本邦では、従来からの痙縮治療として、表 2.5.1-1 に示す治療および薬剤投与が行われている[川手, 2007]。経口筋弛緩剤による薬物療法、神経ブロック療法あるいはバクロフェン髄注などが考慮され、併せて理学療法、作業療法、装具療法などのリハビリテーションが実施され、症状のコントロールが行われている。しかし、経口筋弛緩剤では一般的に、十分に痙縮を寛解できる用量では全身性の脱力や眠気をきたしやすく、筋弛緩作用と副作用のバランスをとることはかなり難しいとされている。痙縮に対するリハビリテーションの観点からは、評価法、治療法ともに科学的根拠の不十分なものが多く[篠原, 2009]、従来の治療法の見直しや新しい治療法の開発が期待されている。

表 2.5.1-1 本邦における従来からの痙縮治療

- | | |
|----|---|
| 1. | 経口筋弛緩剤 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 中枢神経作用性
塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、バクロフェンなど ● 末梢神経作用性
ダントロレンナトリウムなど |
| 2. | 神経ブロック療法 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● フェノールモーターポイントブロック ● MAB (muscle afferent block) 療法 |
| 3. | 理学療法、運動療法 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 筋伸張訓練、関節可動域訓練 |
| 4. | 温熱療法 |
| 5. | 装具療法 |
| 6. | 整形外科的手術療法 |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 選択的末梢神経縮小術 ● 機能的脊髄後根切断術 |
| 7. | バクロフェン髄腔内投与方法 |

[川手, 2007]を改変

上位運動ニューロンの障害により、痙縮をはじめ、痙性ジストニア、病的共同運動などの陽性徴候や巧緻性の低下、筋力低下や麻痺などの陰性徴候および筋の粘弾性の変化などの運動障害が生じ、さらには ADL の低下、歩行障害などの能力障害が引き起こされることから、そのマネジメントは非常に重要な問題である。ADL、歩行障害、上肢機能および巧緻性の改善や介助量の軽減などを目標に様々な治療が行われるが、治療法の選択の際には、個々の患者の問題と治療目的に合わせて、その手段をいつ講じるのかを検討し、適切に組み合わせて用いることが重要となる[正門, 2006b]。

痙縮の治療選択に際しては、図 2.5.1-1 に示したように、生じた痙縮が四肢および体幹のどこにあるのかを注目し、区分けを行う[Ward, 2002]。局所性とは肘関節の屈曲または股関節内転のような一関節の問題を指し、全身性の筋緊張亢進を有する場合には全身性に分類される。また、拘縮や関節変形の有無により可逆的または不可逆的に分類される。この区分から、痙縮がおもに可逆的かつ局所性である場合には本剤が最適な治療選択となることがわかる。

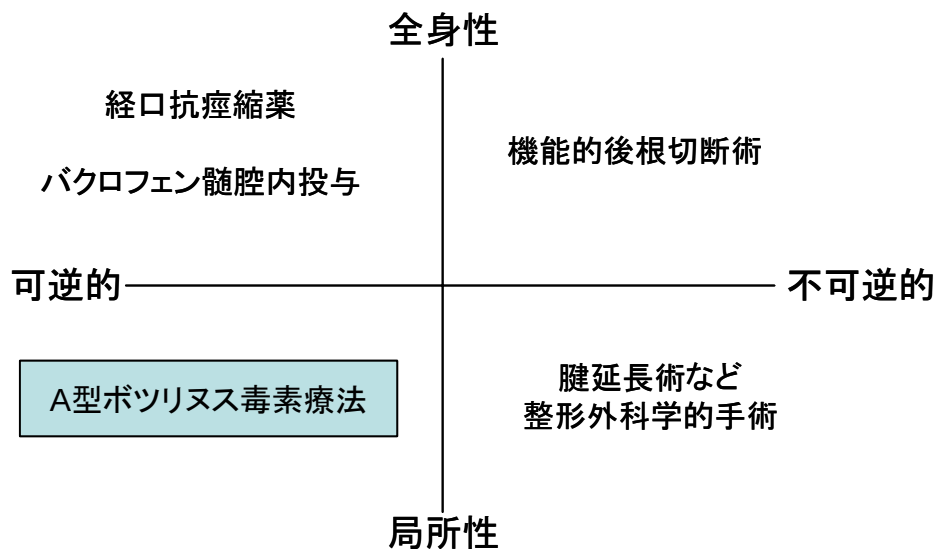


図 2.5.1-1 痙縮治療の位置づけ

[Ward, 2002]を改変

脳卒中治療ガイドライン 2009[篠原, 2009]では、痙縮に対するリハビリテーションおよび治療法について、以下のように推奨されている。

表 2.5.1-2 脳卒中治療ガイドライン 2009

痙縮に対するリハビリテーション 推奨治療法
1. 片麻痺患者の痙縮に対して、ダントロレンナトリウム、チザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、トルペリゾンの処方を考慮することが勧められる（グレード A）。顕著な痙縮に対しては、バクロフェンの髄注が勧められる（グレード B）。 2. 痙縮による関節可動域制限に対し、フェノール、エチルアルコールによる運動点あるいは神経ブロック（グレード B）およびボツリヌス療法（保険適応外）（グレード A）が勧められる。 3. 痙縮に対し、高頻度の TENS（transcutaneous electrical nerve stimulation：経皮的電気刺激）を施行することが勧められる（グレード B）。 4. 慢性期片麻痺患者の痙縮に対するストレッチ、関節可動域訓練が勧められる（グレード B）。 5. 麻痺側上肢の痙縮に対し、痙縮筋を伸長位に保持する装具の装着または FES（functional electrical stimulation：機能的電気刺激）付装具を考慮しても良い（グレード C1）。 6. 痙縮筋に対する冷却または温熱の使用を考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない（グレード C1）。
グレード A：行うよう強く勧められる グレード B：行うよう勧められる グレード C1：行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない

[篠原, 2009]を改変

ガイドラインによると、片麻痺患者の痙縮に対しては経口薬剤として、ダントロレンナトリウム、チザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、トルペリゾンが推奨されている。チザニジンはバクロフェン、ジアゼパムと同等の効果がみられ、副作用は従来の薬剤よりも少なく、

ダントロレンナトリウムは片麻痺の痙縮に対して有効であるとされる。しかしながら、経口薬剤は痙縮治療に様に効果的であるわけではなく、鎮静作用、錯乱状態、運動失調、肝毒性および低血圧症などの副作用が問題となる場合[Bogey, 2004]や、希望する部位のみに選択的に作用させることが不可能である。また、健側の筋力低下をきたし、上肢機能や歩行能力をかえって低下させる可能性[中西, 1993]や即効性に乏しいなどの問題点も多く、その使用は限定的なものとなる。一方、バクロフェンは血液脳関門を通過できないため、十分な髄液内濃度を保つことができない欠点を補う目的でロータリーポンプを体内に植え込み、カテーテルを通じて髄腔内に直接的、持続的に薬物を注入する ITB (intrathecal baclofen) 療法が承認されており、顕著な痙縮を認める脳卒中に対して、バクロフェンの髄注は有意な効果があり、長期投与においても効果は持続する。しかしながら、異物植え込みによる感染症[Follett, 2004]やカテーテルのトラブルなどの手術手技、悪心、嘔吐、頭痛、眠気などの副作用、重篤な副作用として離脱症候群が報告されており[Ackland, 2005]、横紋筋融解や多臓器不全に至り死亡するケースも報告されている[川手, 2007]。

痙縮による関節可動域制限に対しては、フェノール、エチルアルコールによる神経ブロック療法およびボツリヌス毒素の使用が勧められている。神経ブロック療法は注入後の効果発現の即効性や効果の持続時間が長いなどの長所もあるが、薬物の広がりによる標的神経以外の神経への波及による異常感覚、疼痛の発現や神経組織周辺の線維化[Zafonte, 2001]などが報告されている。一方、上肢痙縮に対して、ボツリヌス毒素を上腕、前腕および手指筋群に注射することは、上肢痙縮の軽減、関節可動域の増加および日常生活上の介助量軽減に有効であり、下肢痙縮に対して下腿筋群に注射することは、下肢痙縮の軽減に有効であるとされる。2008年5月に米国神経学会より発表されたガイドラインでは、もっとも強い根拠のあるレベル A としてボツリヌス毒素の投与が推奨されている[Simpson, 2008]。また、英国での痙縮患者を対象としたボツリヌス毒素の使用に関するガイドラインにおいても、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、多発性硬化症および脳性麻痺に伴う痙縮に対し、ボツリヌス毒素が適応となることが明記されている[Turner-Stokes, 2002]。しかしながら、本邦ではボツリヌス毒素は現在保険適応外の治療法であり、早期の保険適応が求められている。ボツリヌス毒素による痙縮治療は海外で広く行われており、本邦においても早期承認を求める声が高まっている[目崎, 2007; 川手, 2007]。

2.5.1.3. A型ボツリヌス毒素の薬理的分類と特徴

- 治験薬コード：GSK1358820（アラガン株式会社開発時はAGN191622）
- 一般名：（和）A型ボツリヌス毒素（英）botulinum toxin type A
- 本質：ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生される単純蛋白質
- 構造：神経毒素、血球凝集素および非神経毒素－非血球凝集素からなる複合体

本剤は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生されるA型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。A型ボツリヌス毒素は前シナプスコリン作動性運動神経終末部の受容体へ結合した後、神経細胞内に取り込まれ、毒素の軽鎖部分がシナプトソーム関連蛋白（SNAP-25）を切断することにより、神経終末部においてアセチルコリンの遊離を阻害し、緊張亢進した筋のみに弛緩作用を発現することから、上肢および下肢痙縮を改善することが期待される。

本剤は局所投与の注射剤であり、局在性緊張亢進をきたしている筋に対して直接的に筋弛緩作用を発揮するため、経口薬剤を使用して効果が得られにくい患者に対しても有効性が期待され、既存の抗痙縮剤とは異なった特徴を有している。また、既存の抗痙縮剤に認められる鎮静効果を有していないため、認知障害や覚醒レベルが低下している患者にも使用が可能と考えられる。このような特徴から、痙縮が全身性ではなく、また拘縮に至らない可逆的な場合には、本剤はもっとも適した治療法だと考えられる[Ward, 2002]。

さらに、本剤は筋全体に分布する筋紡錘に作用を及ぼす[Rosales, 1996]ため、痙縮をきたしている筋伸張反射の異常な亢進そのものを正常化する治療であるが、すべての痙縮患者はこの過程を共有している[Cava, 1995]。したがって、本剤は原因疾患に関係なく、痙縮による筋緊張亢進が認められる場合に使用できると考えられる[Brin, 1997]。本剤の投与により、脳卒中や多発性硬化症などの様々な原因によって生じる上肢および下肢痙縮が軽減されることが期待される[Sheean, 2006]。

2.5.1.4. 本邦において承認された効能・効果

国内では眼瞼痙攣を効能・効果として1996年10月9日に輸入承認〔承認番号：20800AMY10114000〕され、その後、表2.5.1-3に示すように、片側顔面痙攣、痙性斜頸、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での効能・効果が承認された。海外では、過活動膀胱、多汗症などの他の疾患についても承認されている。本剤は骨格筋弛緩作用のみならず、平滑筋への作用、分泌腺への作用、直接の鎮痛作用が知られるようになり、現在までに有効性が報告された病態は200を優に超えるとされる[目崎, 2007]。

表 2.5.1-3 本邦において承認された効能・効果とその承認日

効能・効果	承認日
眼瞼痙攣	1996年10月9日
片側顔面痙攣	2000年1月18日
痙性斜頸	2001年6月20日
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	2009年2月23日

2.5.1.5. 本邦での臨床開発計画と申請の妥当性

2.5.1.5.1. 成人における臨床開発計画と申請の妥当性

本剤は、2010年3月現在、成人あるいは小児、上肢あるいは下肢、痙縮の原因疾患などの承認状況が異なっているものの、すでに、英国、米国、ドイツ、フランスおよびカナダをはじめ、世界70カ国以上で痙縮患者に広く使用されている。本邦においても痙縮治療における本剤の医療ニーズは高いと判断し、本剤を医療に供すべく開発に着手した。

本邦における用量反応性探索試験の実施に先立ち初回治験相談を行っており（20██年█月██日開催：5.4.1 参照）、████████████████████が助言された。助言を受け、本剤を単回投与した際の安全性の検討および有効性の探索的な検討を目的とし、上肢痙縮には肘、手、手指および母指関節屈筋、下肢痙縮には腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋に対し、100単位（以下、U）、200Uおよび300Uの3用量を投与する多施設共同オープンラベル試験（上肢：910試験、下肢：911試験）を実施した。

本邦における検証的試験（上肢：509 試験）では、探索的に実施した 910 試験と異なり対象筋として肘関節を除外し、前腕屈筋群に限定した。一方、米国第Ⅲ相試験（上肢：008 試験）では、509 試験と同様に対象筋を前腕屈筋群に限定して本剤 240U が投与され、主要評価項目である本剤投与 6 週時の手関節屈筋の AS において、プラセボに比較して有意な改善が認められた。したがって、509 試験では 008 試験の成績を参考に、本剤 240U を用いたプラセボとの 2 群比較を当初計画していた。その後、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（20 年 月 日開催：5.4.1 参照）にて 509 試験で計画した用量設定の妥当性を相談したところ、「
」との助言を受け、本剤 240U、150U の 2 用量を設定し、プラセボと有効性および安全性を比較することとした。

509 試験と同様、本邦における検証的試験（下肢：512 試験）についても、20■年■月■日に用量設定の相談事項を含む医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を実施した。

その結果、「[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]」との助言を受け、512 試験では 300U の 1 用量
[ヒラメ筋 75U、腓腹筋 150U（内側頭 75U、外側頭 75U）および後脛骨筋 75U] を設定し、
プラセボと有効性および安全性を比較することとした。

本承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）では、国内で実施した探索的試験（910 試験および 911 試験）、検証的試験（509 試験および 512 試験）の計 4 試験を評価資料、海外の計 17 試験（上肢 12 試験、下肢 4 試験、上肢および下肢 1 試験）を参考資料とした。臨床データパッケージをそれぞれ表 2.5.1-4、表 2.5.1-5 および表 2.5.1-6 に示す。

表 2.5.1-4 臨床データパッケージ：脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした臨床試験（1/2）

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
国内／比較対照試験						
191622-910	安全性、 有効性(探索的)	多施設共同 非盲検 並行群間比較	単回 12 週間	STEP 1：100 (90) U ^{*1} STEP 2：200 (180) U ^{*1} STEP 3：300 (200) U ^{*1}	6 6 6	日本
BTX108509	単回投与時の プラセボに対す る優越性の 検証、 反復投与時の 有効性および 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	BTX-150U 群：150 (100) U ^{*1} プラセボ-150U 群：プラセボ BTX-240U 群：240 (200) U ^{*1} プラセボ-240U 群：プラセボ	21 11 51 26	日本
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	最大 3 回 (最短 12 週間隔) 36 週間	240 (200) U ^{*1}	97	
海外／比較対照試験（参考試験）						
191622-008	有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	BTX 群：240 (200) U ^{*1} プラセボ群：プラセボ	64 62	米国
BTOX-130 -8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 16 週間	低用量群：75U 中用量群：150U 高用量群：300U プラセボ群：プラセボ	10 9 10 10	米国
BTOX- 133/134- 8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	1~2 回 (最短 12 週間隔) 24 週間	低用量群：90U 中用量群：180U 高用量群：360U プラセボ群：プラセボ	21 23 21 26	米国
BTOX- 418/422- 8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	低用量群：90U 中用量群：180U 高用量群：360U プラセボ群：プラセボ	23 23 23 20	欧州 4 カ国
191622-065	7 項目の Functional Task の反応性、 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	2 回 (12 週または 18 週に、再投与基準 に合えば 2 回目 投与) 24 週間	BTX 群：200~360U プラセボ群：プラセボ	41 21	米国
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照		200~360U	51	
191622-044	3 つの評価スケ ールの臨床試験 の評価項目への 実用性、 有効性、安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	治療グループ 2 回 (12 週間隔) 32 週間	治療グループ BTX 群：200, 220, 240U プラセボ群：プラセボ 無治療グループ	22 8 31	米国
191622-057	呼吸機能低下患 者に対する反復 投与時の安全性 (肺機能)、 有効性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	反復 (最短 12 週間隔) 約 72 ヶ月	BTX 群：240, 360U プラセボ群：プラセボ	35,35 29	米国、 欧州 3 カ国

*1：（ ）内は母指関節屈筋に投与しない場合の投与量

表 2.5.1-4 臨床データパッケージ：脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした臨床試験（2/2）

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
海外／非対照試験（参考試験）						
191622-025	反復投与時の安全性、有効性	多施設共同 非盲検非対照	1~3 回 (最短 12 週間隔) 42 週間	200~240U (医師の判断)	110	米国
191622-056	安全性、 有効性、 Health Outcome	多施設共同 非盲検非対照	5 回まで (最短 12 週間隔) 54 週間	200~400U (医師の判断)	<250U 群:66 250U≤群:213	米国、 カナダ
BTOX- 428/432- 8051	QOL の改善、 有効性、 安全性	多施設共同 非盲検非対照	単回 12 週間	最大 360U (医師の判断) 低用量グループ : <130U 中用量グループ : 130~<270U 高用量グループ : 270U~	0 10 56	欧州 4 カ国
OCUL-416	有効性、 安全性	非盲検非対照	単回 3 ヶ月	最大 150U	19	ポルト ガル
BOTX-417	有効性、 安全性	非盲検非対照	単回 3 ヶ月	最大 150U	24	ポー ランド

表 2.5.1-5 臨床データパッケージ：脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした臨床試験

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
国内／比較対照試験						
191622-911	安全性、 有効性(探索的)	多施設共同 非盲検 並行群間比較	単回 12 週間	STEP 1 : 100 (75)U *2 STEP 2 : 200 (150)U *2 STEP 3 : 300 (225)U *2	7 7 6	日本
BTX108512	単回投与時の プラセボに対 する優越性、 反復投与時の 有効性および 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	BTX-300U 群 : 300U プラセボ群 : プラセボ	58 62	日本
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	最大 3 回 (最短 12 週間隔) 36 週間	300U	107	
海外／比較対照試験（参考試験）						
BTOX-702 -8051	有効性、 安全性	<二重盲検期> 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 18-20 週間	BTX-200U 群 : 200U プラセボ-200U 群 : プラセボ BTX-300U 群 : 300U プラセボ-300U 群 : プラセボ	28 14 28 15	オースト ラリア
		<オープンラベル期> 多施設共同 非盲検非対照	単回 12 週間	200 または 300U (医師の判断)	70	
BTOX- 138/139- 8051	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	1~2 回 (12 週または 18 週 に、2 回目投与) 24 週間	低用量群 : 80~160U (2U/kg) (2 回目 : 120~240U) 高用量群 : 160~320U (4U/kg) (2 回目 : 200~400U) プラセボ群 : プラセボ	36 33 27	米国
191622-501	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 14 週間	低用量群 : 1.8~3.3U/kg 高用量群 : 3.6~5.6U/kg プラセボ群 : プラセボ	45 45 41	欧州 4 カ国
191622-502	用量設定、 有効性、 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	低用量群 : 1.8~3.3U/kg 高用量群 : 3.6~5.6U/kg	43 48	欧州 4 カ国

*2 : () 内は後脛骨筋に投与しない場合の投与量

表 2.5.1-6 臨床データパッケージ：脳卒中後の痙縮患者（上肢／下肢）を対象とした臨床試験

試験番号	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、治験薬投与量	群別の 被験者数 (投与例)	実施国
海外／比較対照試験（参考試験）						
191622-030	反復投与時の 肺機能への 影響、 安全性、 有効性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	2 回 (2 回目の投与は 12 週に、FEV ₁ が 正常予測値の50% 以上である場合 のみ) 最長 18 週間	BTX 群 : 240U または 360U (医師の判断) プラセボ群 : プラセボ	36 36 36	米国

これらの臨床成績のうち、有効性に関しては国内で実施した検証的試験（509 試験および 512 試験）の成績を主体とし、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮に対する有効性を 2.5.4 に概括した。

なお、成人における上肢痙縮の有効性は、509 試験と試験デザインが類似しており、509 試験の用量設定の際に参考とした 008 試験および 025 試験を有効性評価の参考資料、下肢痙縮の有効性に関しては、512 試験と試験デザインが類似しており、512 試験の用量設定の際に参考とした 702 試験を有効性評価の参考資料とし、国内成績との参考比較を行った（2.5.4 参照）。

また、安全性に関しては表 2.5.1-4、表 2.5.1-5 および表 2.5.1-6 に示した国内外 21 試験すべての成績を参考資料として用いた（2.5.5 参照）。

一方、海外の状況として、英国で原因疾患を特定しない痙縮に関する治療ガイドライン [Turner-Stokes, 2002] が公表されており、2008 年 5 月には米国神経学会のガイドライン [Simpson, 2008] が公表され、種々の原因疾患による痙縮に対し本剤がレベル A で推奨されている。また、痙縮の症状自体は原因疾患によらず同様であると考えられ、種々の原因疾患による痙縮に対して本剤を用いた治療が効果的であるとの文献報告が数多く存在し、これら文献報告と臨床試験成績をもとに、フランス、オーストラリアおよびニュージーランドなどでは、原因疾患を問わず承認されている。以上より、本剤の効能・効果を脳卒中後に限定せず、痙縮の原因疾患を特定しない「上肢痙縮及び下肢痙縮」と設定した。

2.5.1.6. 規制当局によるガイダンスおよび助言

2.5.1.6.1. 初回治療相談

20■年■月■日に、本邦における脳卒中後の痙縮に対する本剤の開発について、当時の治験依頼者であるアラガン株式会社が医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）に対して初回治験相談を行った。

本相談は脳卒中後に発症する上肢痙縮の改善を目的とした開発計画および本邦で実施予定の試験計画の妥当性について、医薬品機構に助言を求めたものであった。医薬品機構からの助言のおもな内容は以下のとおりであった（5.4.1 参照）。

1. 開発計画および第Ⅱ相試験（忍容性および用量反応探索試験）の試験計画について

- 本剤の開発の可能性を明確にするため、臨床試験を開始する前に、以下の検討を行うこと。
 - i) [REDACTED]
 - ii) [REDACTED]
[REDACTED]
 - iii) 本剤の投与に際して安全性を担保できる十分な救命設備を有した施設を、[REDACTED]
[REDACTED]

- iv) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. 上肢痙縮に対する評価方法について

- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

これらの助言を受けて、上肢においては個別症状評価、下肢においては 10m 歩行時間および歩数などのエンドポイントを設け、脳卒中後の痙縮患者を対象とした第Ⅱ相試験（上肢：910 試験、下肢：911 試験）を計画した。

2.5.1.6.2. 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談

2.5.1 に示したように、20■年 ■月に当時の製造販売承認元であるアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社に本剤の製造販売承認が承継された。その後、20■年 ■月 ■日にグラクソ・スミスクライン株式会社が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。

本相談は、本邦で実施された第Ⅱ相試験および海外臨床試験成績に基づき、プラセボに対する優越性検証と反復投与時の安全性および有効性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験、およびその臨床データパッケージの妥当性について、総合機構に助言を求めたものであった。総合機構からの助言のおもな内容は以下のとおりであった（5.4.1 参照）。

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- 上肢痙縮に関しては、日本人患者においても本剤の投与が肺機能に影響を及ぼさないことを確認する必要があると考える。
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

これらの助言を受けて、脳卒中後の痙縮患者を対象とした第Ⅲ相試験（上肢：509 試験、下肢：512 試験）を計画した。主要評価項目について、上肢に関しては高用量群の手関節の MAS のベースラインからの変化量にもとづく AUC とし、下肢に関しては足関節の MAS の AUC とした。また、上肢に関しては本剤低用量群を設け、高用量、低用量、プラセボの 3 群とし、肺機能検査（FEV₁および FVC）についても安全性評価項目に設定した。

2.5.1.7. 治験の倫理的実施

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施された。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

今回の申請において、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

今回の申請において、新たな臨床薬理試験は実施していない。

2.5.4. 有効性の概括評価

上肢痙縮または下肢痙縮を有する成人患者に本剤（BTX）を投与した際の有効性を概括するにあたり、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮に対する有効性は、国内で当該患者を対象として実施した4試験の成績を評価資料として評価した。国内4試験のうち、2試験は探索的に有効性を評価した試験である〔191622-910試験（上肢痙縮）、191622-911試験（下肢痙縮）〕。他の2試験はプラセボを対照として本剤の有効性を評価した検証的試験

〔BTX108509試験（上肢痙縮）、BTX108512試験（下肢痙縮）〕であり、当該2試験の成績を主体として、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮に対する有効性を概括した。また、海外で当該患者を対象として実施した試験のうち、国内の検証的試験の参考とした用量を用いて類似した試験デザインで評価した3試験〔191622-008試験（上肢痙縮）、191622-025試験（上肢痙縮）、BTOX-702-8051試験（下肢痙縮）〕を有効性評価の参考資料とし、海外との参考比較を行った。なお、その他の海外14試験については、安全性評価に関してのみ参考資料として用いた。

一方、脳卒中以外の疾患（頭部外傷、脊髄損傷、その他の疾患〔多発性硬化症など〕）に由来する痙縮患者に対しても本剤が投与された臨床報告が存在するため、その内容について要約した。

成人の痙縮患者に本剤を投与した際の有効性は、以下の資料構成で概括する。

1. 脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮に対する有効性（臨床試験成績、2.5.4.1.1.参照）
 - ＜上肢痙縮＞
 - 評価資料：国内2試験；191622-910試験（以下、910試験）
；BTX108509試験（以下、509試験）
 - 参考資料：海外2試験；191622-008試験（以下、008試験）
；191622-025試験（以下、025試験）
 - ＜下肢痙縮＞
 - 評価資料：国内2試験；191622-911試験（以下、911試験）
；BTX108512試験（以下、512試験）
 - 参考資料：海外1試験；BTOX-702-8051試験（以下、702試験）
2. 脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対する有効性（臨床報告、2.5.4.1.2.参照）
 - 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮：海外臨床報告8報
 - その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮：海外臨床報告10報
3. 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（臨床報告、2.5.4.1.3.参照）
 - 国内外臨床報告：22報

2.5.4.1. 成人痙縮患者に対する有効性

2.5.4.1.1. 脳卒中後の痙縮に対する有効性（臨床試験成績）

2.5.4.1.1.1. 試験方法

脳卒中後の成人の痙縮患者を対象として実施した国内 4 試験および海外 3 試験の試験の概略を表 2.5.4-1、表 2.5.4-2 に示した（2.7.3.1.参照）。

表 2.5.4-1 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした臨床試験

試験番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、最大投与量	被験者数 (投与例)	試験実施 状況
国内試験						
191622-910 (日本)	安全性、 有効性(探索的)	非盲検 並行群間比較	単回 12 週間	STEP 1 : 100U STEP 2 : 200U STEP 3 : 300U	6 6 6	完了
BTX108509 (日本)	単回投与時の プラセボに対 する優越性の 検証、 反復投与時の 有効性および 安全性	<二重盲検期> 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	BTX 低用量群 : 150U プラセボ低用量群 : プラセボ BTX 高用量群 : 240U プラセボ高用量群 : プラセボ	21 11 51 26	完了
		<オープンラベル期> 非盲検非対照	最大 3 回 (最短 12 週間隔) 36 週間	240U	97	完了
海外試験（参考試験）						
191622-008 (米国)	有効性、 安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	BTX 群 : 240U プラセボ群 : プラセボ	64 62	完了
191622-025 (米国) ¹	反復投与時の 安全性、 有効性	非盲検非対照	1～3 回 (最短 12 週間隔) 42 週間	200～240U (医師の判断)	110	完了

1 : 008 試験を完了した患者が対象

表 2.5.4-2 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした臨床試験

試験番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン および対照の種類	投与回数 評価期間	投与群、最大投与量	被験者数 (投与例)	試験実施 状況
国内試験						
191622-911 (日本)	安全性、 有効性(探索的)	非盲検 並行群間比較	単回 12 週間	STEP 1 : 100U STEP 2 : 200U STEP 3 : 300U	7 7 6	完了
BTX108512 (日本)	単回投与時の プラセボに対 する優越性の 検証、 反復投与時の 有効性および 安全性	<二重盲検期> 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	単回 12 週間	BTX 群 : 300U プラセボ群 : プラセボ	58 62	完了
		<オープンラベル期> 非盲検非対照	最大 3 回 (最短 12 週間隔) 36 週間	300U	107	完了
海外試験（参考試験）						
BTOX-702 -8051 (オースト リア)	有効性、 安全性	<二重盲検期> 無作為化 プラセボ対照 二重盲検並行群間比較	単回 18～20 週間	BTX 低用量群 : 200U プラセボ低用量群 : プラセボ BTX 高用量群 : 300U プラセボ高用量群 : プラセボ	28 14 28 15	完了
		<オープンラベル期> 非盲検非対照	単回 12 週間	200 または 300U (医師の判断)	70	

投与部位および投与量

各試験の投与部位および本剤投与量を表 2.5.4-3、表 2.5.4-4 に示した（2.7.3.1.2.参照）。

上肢の 509 試験の投与対象筋は、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋および母指内転筋（母指は母指関節にも痙縮が認められる場合）とした。910 試験では上腕二頭筋、腕橈骨筋も投与の対象筋とし肘関節を評価したが、痙縮による屈曲位が日常生活動作上有益である場合が多いため[Little, 1998; 長岡, 2008]、509 試験では除外した。投与量は、低用量群では 910 試験の高用量群（STEP3）と同じ計 150U、高用量群では 008 試験と同じ計 240U とした（母指に投与しない場合はそれぞれ計 120U、計 200U）。

下肢の 512 試験の投与対象筋は、腓腹筋、ヒラメ筋および後脛骨筋とし、本剤群の投与量は 911 試験の高用量群（STEP3）および 702 試験の高用量群と同じ計 300U とした。300U を選択した経緯を以下に示す。

国内で初めて下肢痙縮患者を対象として実施した 911 試験では、最少の例数（STEP1：7 例、STEP2：7 例、STEP3：6 例）で安全性を評価することとし、STEP1（100U）、STEP2（200U）、STEP3（300U）と順次増量して慎重に実施した。その結果、有効性の評価項目とした足関節の Ashworth Scale（AS）のベースラインからの平均変化量は、100U で -0.8～-1.0、200U で -0.6～-1.3、300U で 0.0～-0.4 であり、投与量に相関した有効性が得られなかった。安全性に関しては 300U までの投与に特段の問題はないと考えられた。一方、海外で実施された 702 試験では、「AS スコアが 3 の被験者集団」におけるサブ解析において、単回投与時の投与 8 週後の AS のベースラインからの平均変化量は、BTX 群（200U と 300U の併合）で -0.576、プラセボ群で -0.127 であり、両群間に有意差が認められるとともに

（ $p=0.0111$ ）、BTX の 200U 群と 300U 群との比較においては、300U 群の減少量（-0.79）が 200U 群（-0.36）より大きく、安全性に関しても問題は認められなかったことから、300U が推奨されると考えられた。また、これまで海外で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（9 試験）をまとめた報告[Turkel, 2006]を検討した結果、本剤 300U 投与の安全性は特に問題ないと考えられた。

以上より、本剤 300U 投与時の足関節の AS スコア 3 の被験者に対する有効性および安全性を考慮し、512 試験における足関節に対する投与量は 300U と設定した。

表 2.5.4-3 投与部位と本剤投与量（上肢痙縮）

投与筋		国内						海外	
		910 試験			509 試験			008 試験	025 試験
		STEP1	STEP2	STEP3	DB 期		OL 期		
					低用量	高用量			
肘関節	上腕二頭筋	30	60	90					
	腕橈骨筋	20	40	60					
計		50	100	150					
手関節	橈側手根屈筋	10	20	30	30	50			
	尺側手根屈筋	10	20	30	30	50			
手指関節	深指屈筋	10	20	30	30	50			
	浅指屈筋	10	20	30	30	50			
母指関節	長母指屈筋	5	10	15	15	20			
	母指内転筋	5	10	15	15	20			
計		50 (40)	100 (80)	150 (120)	150 (120)	240 (200)			
総投与量		100 (90)	200 (180)	300 (270)	150 (120)	240 (200)			

() : 母指関節屈筋に投与しない場合の総投与量

単位 (U)

DB : 二重盲検、OL : オープンラベル

表 2.5.4-4 投与部位と本剤投与量（下肢痙縮）

投与筋		国内				海外	
		911 試験			512 試験	702 試験	
		STEP1	STEP2	STEP3		低用量	高用量
腓腹筋	内側頭	25	50	75	75	50 ¹	75 ¹
	外側頭	25	50	75	75		
ヒラメ筋		25	50	75	75	80	125
後脛骨筋		25	50	75	75	70	100
長指屈筋						50 ¹	75 ¹
総投与量		100 (75)	200 (150)	300 (225)	300	200	300

() : 911 試験で後脛骨筋に投与しない場合の投与量

単位 (U)

1 : 内側腓腹筋または長指屈筋のいずれかに投与

評価項目および評価方法

各試験の有効性の評価項目の概略を表 2.5.4-5 に示した (2.7.3.1.3.参照)。

国内および海外ともに、主要評価項目は痙縮の程度の評価として、Ashworth が考案した痙縮評価尺度である Ashworth Scale (以下、AS) および Modified Ashworth Scale (以下、MAS) を用いて評価した。509 試験および 512 試験で用いた MAS は、痙縮の程度を 5 段階で評価する AS に「1+」を加えて、下表のとおり 6 段階評価に改変したものであり [Bohannon, 1987]、痙縮の状態をより詳細に評価できるとして、現在、国際的にも広く使用されている。509 試験および 512 試験では、主要評価項目を MAS のベースラインからの変化量に基づく投与後 12 週間の曲線下面積 (Area under the curve : 以下、AUC) とし、本剤群とプラセボ群の平均値の差について t 検定を行い、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。主要評価項目の設定根拠を以下に示す。

主要評価項目を手関節または足関節における特定の評価時点の MAS 変化量と設定した場合、被験者によって上肢・下肢ともに最大の効果が得られる時期が異なる可能性があるため、評価時点によって異なる結論が導かれることが想定された。実際に、米国で実施された 008 試験では、AS の投与 6 週時点におけるベースラインからの平均変化量 (-1.66) を主要評価と定めたものの、投与 4 週時点 (-1.78) に最大の効果が得られた。そのため、評価を投与後の個々の時点で行うよりも、投与期間全体を評価対象とした方が被験者ごとの最大効果時点の変動にかかわらず適切に評価できると考えた。また、ある一時点のデータよりも多数の評価時点のデータを用いる方が得られる情報は多くなることから、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。以上より、二重盲検期の観察期間全体を通した評価方法として、MAS のベースラインからの変化量に基づく投与後 12 週までの AUC を主要評価項目として設定した。

また、痙縮は日常生活に著しい障害をもたらすことから、機能障害度を評価するために、上肢の 509 試験では Disability Assessment Scale (以下、DAS) を、下肢の 512 試験では歩行スケール (Physician's Rating Scale) および歩行速度 (10m 直進歩行時の歩行時間) を設定した。DAS は米国アラガン社で考案された機能障害スケールであり、AS と良好な相関を示すことが確認されている [Brashear, 2002]。さらに、両試験では、MAS、DAS または歩行スケールを補完するため、医師、患者、理学/作業療法士の 3 者により機能障害度に対する全般的印象 (Clinical Global Impression : 以下、CGI) の評価を行った。また、両試験の終了時には、本剤の痙縮改善効果がリハビリテーションに与える有益性の有無を評価することとした。

Modified Ashworth Scale (MAS)

0	: 筋緊張の亢進はない。
1	: 軽度の筋緊張亢進がある。引っ掛かりとその消失、または屈曲・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。

表 2.5.4-5 有効性のおもな評価項目

<上肢痙縮>

評価項目	国内		海外	
	910 試験	509 試験	008 試験	025 試験
筋緊張度の評価；MAS／AS ¹				
手関節	○ AS	◎○ MAS	◎ AS	○ AS
手指関節	○ AS	○ MAS	○ AS	○ AS
母指関節 (母指に痙縮が認められた被験者のみ)	○ AS	○ MAS	○ AS	○ AS
肘関節	○ AS			
個別症状評価 (衛生状態、疼痛、見映え)	○			
機能障害スケール；DAS ² (衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位)		○	○	○
機能障害度に対する全般的印象；CGI ³ (医師、被験者、理学／作業療法士)		○		
リハビリテーションに与える有益性の全般的印象 ⁴		○		
その他	○		○	○

<下肢痙縮>

評価項目	国内		海外
	911 試験	512 試験	702 試験
筋緊張度の評価；MAS／AS ¹			
足関節	○ AS	◎○ MAS	◎ AS
歩行			
歩行速度 (歩行時間)	○ (10m 歩行時)	○ (10m 歩行時)	
歩数	○ (10m 歩行時)		
歩行スケール ⁵		○	
機能障害度に対する全般的印象；CGI ³ (医師、被験者、理学／作業療法士)		○	
リハビリテーションに与える有益性の全般的印象 ⁴		○	
その他	○		○

◎：主要評価項目、○：副次的評価項目／その他の評価項目

1：MAS／AS：痙縮の程度をスコア化して評価する (MASは5段階評価のASに「1+」を加え6段階で評価)

(0=筋緊張の亢進はない、1、(1+)、2、3、4=患部は固まり屈曲伸展は困難)

2：DAS：4項目の機能障害度 (日常生活にどの程度影響を与えているか) を4段階でスコア化する

(0=障害なし、1=軽度、2=中等度、3=高度の障害)

3：CGI：11段階評価のNumeric Rating Scale (NRS) を用いて、機能障害度に対する全般的印象を3者が評価する

(-5=極めて悪い、-4、-3、-2、-1、0、1、2、3、4、5=極めて良い)

4：509試験および512試験のOL期にリハビリテーションに変更を加えた場合に、本剤がリハビリテーションに与える有益性の全般的印象 (有益性が認められたか否か) を評価する

5：歩行スケール (Physician's Rating Scale) を用いて10m直進歩行時の歩行状態の改善度を評価する

(歩行初期足接地：0～3、立脚中期の足接地：-1～3、歩行補助具の有無：0～3) (改善→スコア増加)

2.5.4.1.1.2. 人口統計学的および基準値の特性

上肢痙縮

上肢痙縮患者を対象とした国内外 3 試験の人口統計学的特性および基準値の特性を表 2.5.4-6 に要約した (2.7.3.3.1.3.1.参照)。

いずれの試験においても、男性が半数程度もしくは半数よりやや多い傾向がみられ、年齢は 60 歳以上の症例が多かった。体重の平均値は、国内では約 55～63kg の範囲であったのに対し海外では約 77～78kg であった。組み入れ基準は、509 試験および 008 試験ともに手関節の MAS または AS が 3 以上であったが、ベースラインの手関節の MAS または AS は、509 試験および 008 試験ともに「3」の症例が約 67～89%と多かった。

表 2.5.4-6 人口統計学的特性および基準値の特性 (上肢痙縮)

国内／海外		国内							海外	
試験		910 試験			509 試験				008 試験	
解析対象集団		PPS			FAS				ITT	
投与群		STEP1 (N=5)	STEP2 (N=5)	STEP3 (N=4)	高用量グループ		低用量グループ		BTX-240U (N=64)	プラセボ (N=62)
性別	男性	4 (80.0%)	3 (60.0%)	2 (50.0%)	36 (71%)	14 (54%)	19 (90%)	5 (45%)	28 (43.8%)	35 (56.5%)
	女性	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	15 (29%)	12 (46%)	2 (10%)	6 (55%)	36 (56.3%)	27 (43.5%)
年齢 (歳)	平均値	59.4	61.2	51.3	63.5	63.6	62.7	62.3	61.4	61.5
	SD	10.24	5.31	21.59	9.32	11.03	9.74	9.61	14.4	13.2
	<60 歳	NA	NA	NA	17 (33%)	8 (31%)	8 (38%)	2 (18%)	30 (46.9%)	28 (45.2%)
	60 歳≤	NA	NA	NA	34 (67%)	18 (69%)	13 (62%)	9 (82%)	34 (53.1%)	34 (54.8%)
体重 (kg)	平均値	61.840	54.952	62.375	60.50	58.97	62.90	57.67	76.5	78.3
	SD	9.6464	12.3620	6.7500	10.181	11.794	9.082	9.206	15.0	19.6
脳卒中発 症後期間 (ヵ月)	平均値	26.22	59.45	60.52	82.2	80.7	91.3	75.5	NA	NA
	SD	24.782	22.914	35.429	83.46	66.96	63.37	46.26	NA	NA
手関節の MAS/AS ¹	平均値	2.2	1.8	2.8	3.31	3.33	3.27	3.18	3.11	3.13
	SD	0.84	0.84	0.50	0.469	0.483	0.452	0.405	0.31	0.34
	1	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (25.0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (75.0%)	35 (69%)	19 (73%)	14 (67%)	9 (82%)	57 (89.1%)	54 (87.1%)
	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (31%)	7 (27%)	7 (33%)	2 (18%)	7 (10.9%)	8 (12.9%)

Data Source : 5.3.5.1.1ー表 11.2b,表 11.4.1.1b-1, 5.3.5.1.2ーTable6.8.1(SAC1), Table7.13(SAC1), 5.3.5.1.5/refーTable 3, Table8.1

NA : 該当せず^a

1 : 509 試験→MAS で評価、910 試験、008 試験→AS で評価

下肢痙縮

下肢痙縮患者を対象とした国内外3試験の人口統計学的特性および基準値の特性を表2.5.4-7に要約した（詳細は2.7.3.3.1.3.2.参照）。

911試験のSTEP1で女性が多かったのを除き、いずれの試験においても男性が多かった。体重の平均値は、国内では約53～68kgの範囲であったのに対し、海外では約75～81kgであった。組み入れ基準は、512試験では足関節のMASが3以上、702試験では足関節のASが2以上であったが、両試験ともにベースラインの足関節のMAS/ASが「3」の症例が約47～76%と多かった。

表 2.5.4-7 人口統計学的特性および基準値の特性（下肢痙縮）

国内／海外		国内					海外			
試験		911 試験			512 試験		702 試験			
解析対象集団		PPS			FAS		ITT			
投与群		STEP1 (N=6)	STEP2 (N=6)	STEP3 (N=5)	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)	BTX-300U (N=28)	BTX-200U (N=28)	プラセボ -300 (N=15)	プラセボ -200 (N=14)
性別	男性	1 (16.7%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	50 (86%)	46 (74%)	19 (67.9%)	24 (85.7%)	11 (73.3%)	11 (78.6%)
	女性	5 (83.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (14%)	16 (26%)	9 (32.1%)	4 (14.3%)	4 (26.7%)	3 (21.4%)
年齢 (歳)	平均値	62.5	54.3	58.0	62.4	62.5	59.9	55.9	60.0	58.9
	SD	7.09	8.04	7.14	8.66	9.32	13.3	14.0	10.7	10.5
	<60 歳	NA	NA	NA	16 (28%)	19 (31%)	NA	NA	NA	NA
	60 歳≤	NA	NA	NA	42 (72%)	43 (69%)	NA	NA	NA	NA
体重 (kg)	平均値	53.033	66.300	64.140	67.55	65.02	74.5	76.4	80.7	78.1
	SD	12.0302	10.4847	11.3114	9.968	9.462	14.1	12.5	14.3	9.2
脳卒中発 症後期間 (ヵ月)	平均値	27.29	98.63	18.90	80.8	72.0	NA	NA	NA	NA
	SD	26.744	101.224	19.113	72.8	60.26	NA	NA	NA	NA
足関節の MAS/AS ¹	平均値	2.0	2.5	1.8	3.28	3.24	2.54	2.54	2.53	2.64
	SD	0.63	0.55	0.84	0.451	0.432	0.58	0.64	0.74	0.50
	1	1 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	NA	NA	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)
	2	4 (66.7%)	3 (50.0%)	2 (40.0%)	NA	NA	11 (39.3%)	12 (42.9%)	6 (40.0%)	5 (35.7%)
	3	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)	42 (72%)	47 (76%)	16 (57.1%)	14 (50.0%)	7 (46.7%)	9 (64.3%)
	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (28%)	15 (24%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)

Data Source : 5.3.5.1.3—表 11.2b, 表 11.4.1.1a, 表 11.4.1.1b-1, 5.3.5.1.4—Table 6.8.1(SAC1),Table7.7(SAC1),

5.3.5.1.12/ref—Table 5.18.1

NA : 該当せず^a

1 : 512 試験→MAS で評価、911 試験、702 試験→AS で評価

2.5.4.1.1.3. 上肢痙縮に対する結果の概略

国内 910 試験の探索的な有効性の検討において、手関節、手指関節、母指関節の AS および個別症状評価の改善が確認され、本剤 150U の有効性が示唆されるとともに、本剤のより高用量の投与による有効性が期待された（2.7.3.2.1.1.1.参照）。

国内 509 試験の有効性の概略を本章にて述べる（2.7.3.2.1.1.2.参照）。また、参考までに海外 008 試験の成績と比較した。

509 試験成績の結論：

脳卒中後の上肢痙縮患者に対する、本剤 240U の有効性が以下のとおり示された。

- 手関節の痙縮の改善効果において、プラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-10.567, -3.093]、 $p < 0.001$ [t 検定]）。
- 手関節の痙縮改善効果は、投与後約 3 ヶ月間持続した。
- 上肢痙縮が改善された結果、上肢の位置異常や着衣動作などの日常生活動作も、プラセボに比べ改善した。
- 医師、被験者および理学／作業療法士からの機能障害度に関する全般的印象は、プラセボに比べ良好であった。
- 最大 4 回までの反復投与においても、各投与回で以上の評価項目の改善効果が示された。
- 本剤がリハビリテーションに対して有益性を与えたと評価された症例の割合は 83%（15/18 例）であった。

上肢痙縮患者を対象とした国内外3試験の主要な有効性の結果（単回投与時）を表2.5.4-8に示した。

**表 2.5.4-8 有効性の概略：各評価項目のベースラインからの変化量
（上肢痙縮、単回投与時）**

国内／海外		国内							海外	
試験		910 試験			509 試験				008 試験	
解析対象集団		PPS			FAS				ITT	
投与群	STEP1 [50U] ¹	STEP2 [100U] ¹	STEP3 [150U] ¹	高用量グループ		低用量グループ		BTX-240U (N=64)	プラセボ (N=62)	
	(N=5)	(N=5)	(N=4)	BTX-240U (N=51)	プラセボ (N=26)	BTX-150U (N=21)	プラセボ (N=11)			
筋緊張度の評価；MAS（509 試験）、AS（910 試験、008 試験） (2.5.4.1.1.3.1. 参照)										
手関節	ベースライン	2.2	1.8	2.8	3.31	3.27	3.33	3.18	3.11	3.13
	1 週	-0.6	-0.3	-1.3	-0.66*	-0.23	-0.86	-0.50	-1.36*	-0.33
	4 週	-0.6	-0.8	-1.3	-1.05*	-0.48	-0.88	-0.73	-1.78*	-0.42
	6 週	-0.6	-1.0	-1.3	-1.15*	-0.29	-0.95	-0.68	-1.66*	-0.48
	8 週	-0.6	-1.2	-1.0	-1.01*	-0.35	-0.93	-0.50	-1.46*	-0.45
	12 週	-0.4	-1.0	-0.7	-0.83*	-0.20	-0.71	-0.27	-1.07*	-0.31
	AUC	NA			-10.397*	-3.567	-10.036	-6.227	NA	
手指関節	ベースライン	2.4	2.8	3.0	3.08	3.04	3.10	3.09	3.06	3.05
	1 週	-0.4	-1.0	-1.0	-0.60*	-0.19	-0.69	-0.23	-1.22*	-0.25
	4 週	-0.6	-1.6	-1.7	-0.92*	-0.37	-0.95	-0.55	-1.59*	-0.27
	6 週	-0.6	-1.8	-1.3	-0.97*	-0.33	-0.98*	-0.23	-1.34*	-0.32
	8 週	-0.6	-1.8	-1.0	-0.86*	-0.35	-0.69	-0.27	-1.23*	-0.14
	12 週	-0.4	-1.4	-1.0	-0.67*	-0.26	-0.45	-0.14	-0.78*	-0.12
母指関節	ベースライン	2.5	2.0	2.0	2.59	2.57	3.07	2.89	2.46	2.28
	1 週	-0.5	-0.7	-1.0	-0.36	-0.26	-0.61	-0.78	-1.49	-0.55
	4 週	-0.5	-1.3	-1.3	-0.66	-0.37	-0.68	-0.89	-1.56	-0.42
	6 週	-0.5	-1.7	-1.3	-0.65	-0.28	-0.89	-0.72	-1.31	-0.62
	8 週	-0.5	-1.7	-1.0	-0.60	-0.12	-0.93	-0.72	-1.20	-0.39
	12 週	-0.3	-1.0	-0.7	-0.30	0.02	-0.79	-0.39	-0.92	-0.31
機能障害スケール；DAS（主評価項目） (2.5.4.1.1.3.2. 参照)										
ベースライン		NA			2.24	2.27	2.38	2.27	2.70	2.52
6 週					-0.86*	-0.35	-0.67*	-0.09	-0.94*	-0.31
機能障害度に関する全般的印象；CGI (2.5.4.1.1.3.3. 参照)										
医師	ベースライン	NA			-1.29	-1.23	-2.14	-3.00	NA	
	6 週				+1.61*	+0.54	+1.00	+0.27		
被験者	ベースライン	NA			-1.43	-1.04	-1.86	-1.55	NA	
	6 週				+1.78*	+0.73	+1.24	+0.55		
PT/OT ²	ベースライン	NA			-1.27	-1.62	-2.24	-2.64	NA	
	6 週				+1.29*	+0.62	+0.76	+0.27		

NA：評価せず

*:p<0.05（509 試験：Wilcoxon 検定、008 試験：Smirnov の直接検定）

1：[] は、910 試験における肘関節を除いた総投与量

2：PT/OT：理学／作業療法士

2.5.4.1.1.3.1. 筋緊張度の評価—Modified Ashworth Scale (MAS)

<509 試験：単回投与時>

手関節

高用量 (240U)

主要評価とした手関節の MAS のベースラインからの変化量に基づく AUC（投与後 12 週間）において、BTX-240U 群とプラセボ群の平均値の群間差-6.830 は統計学的に有意であり、本剤 240U のプラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-10.567, -3.093]、 $p<0.001$ [t 検定]、表 2.5.4-9）。

また、手関節の MAS 変化量の投与後 12 週時までの推移は、すべての評価時期において BTX-240U 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p<0.001\sim0.010$ [Wilcoxon 検定]、図 2.5.4-1）。BTX-240U 群では、投与後 1 週時からプラセボ群に比べ MAS が減少した。投与後 4、6、8 週時の変化量（平均値）は-1.01～-1.15 であり、1 段階以上の改善を示した。投与後 12 週時にも、ベースラインからの減少がみられた。

低用量 (150U)

手関節の MAS 変化量に基づく AUC（投与後 12 週間）において、BTX-150U 群とプラセボ群の平均値の群間差は-3.808 であり、有意差は認められなかった（95%信頼区間 [-9.950, 2.333]、 $p=0.215$ [t 検定]、表 2.5.4-9）。

また、手関節の MAS 変化量の投与後 12 週時までの推移は、いずれの評価時期においても BTX-150U 群とプラセボ群との間に有意差は認められず、明確な改善効果は示されなかった（図 2.5.4-1）。

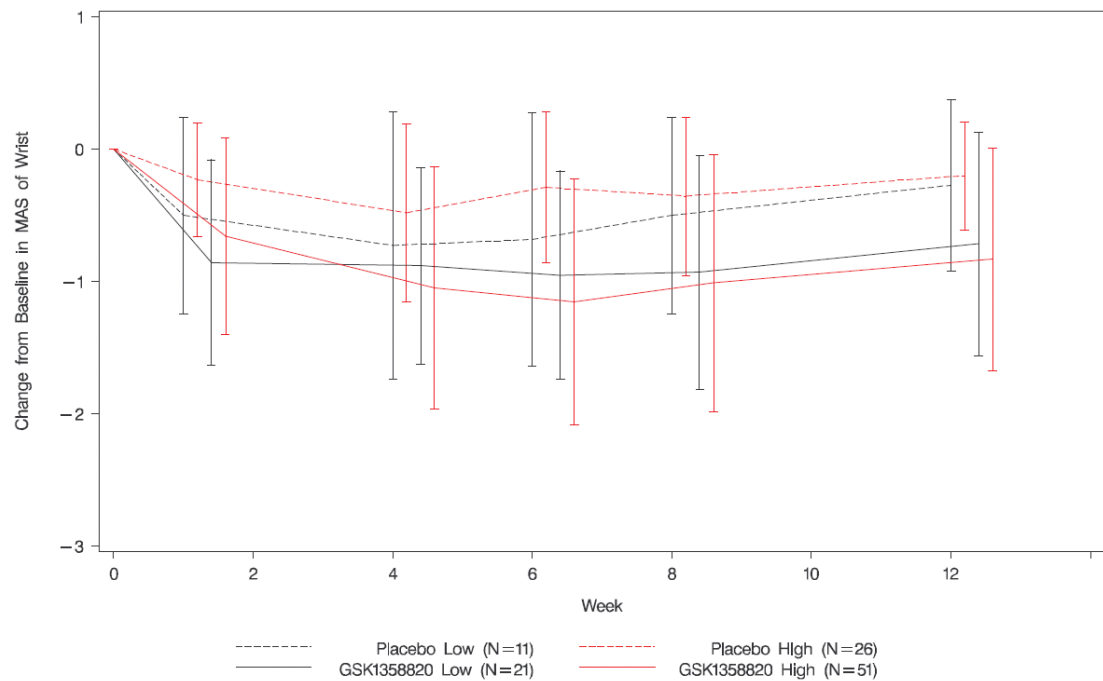
表 2.5.4-9 手関節の MAS の変化量に基づく AUC（509 試験：DB 期、FAS）

投与群 [手関節投与量]	高用量グループ		低用量グループ	
	BTX-240U [100U] (N=51)	プラセボ [0U] (N=26)	BTX-150U [60U] (N=21)	プラセボ [0U] (N=11)
平均値	-10.397	-3.567	-10.036	-6.227
SD	8.9313	4.7189	7.7743	8.6584
中央値	-9.500	-1.250	-9.500	-3.000
最小値	-41.00	-19.00	-30.00	-26.50
最大値	7.00	0.00	0.00	0.00

AUC の群間比較	平均値の差	95%CI	p 値 ¹
高用量グループ：BTX-240Uープラセボ	-6.830	(-10.567, -3.093)	<0.001*
低用量グループ：BTX-150Uープラセボ	-3.808	(-9.950, 2.333)	0.215

Data Source：5.3.5.1.2—Table7.1(SAC1), Table7.2(SAC1)

1：t 検定 *： $p<0.05$



		ベースライン	1 週	4 週	6 週	8 週	12 週
高用量	BTX-240	3.31	-0.66	-1.05	-1.15	-1.01	-0.83
グループ	プラセボ	3.27	-0.23	-0.48	-0.29	-0.35	-0.20
低用量	BTX-150	3.33	-0.86	-0.88	-0.95	-0.93	-0.71
グループ	プラセボ	3.18	-0.50	-0.73	-0.68	-0.50	-0.27

Data Source : 5.3.5.1.2—Figure7.1(SAC1), Table7.13~7.15(SAC1)

平均値

*:p<0.05 Wilcoxon 検定

図 2.5.4-1 手関節の MAS の変化量 (509 試験 : DB 期、FAS)

また、手関節の MAS がベースラインから 1 段階以上改善した症例において、効果持続期間（改善がみられた後に再びベースライン値に戻った時点までの期間）の中央値は BTX-240U 群および BTX-150U 群ともに 12 週間であった（プラセボ群 : 3 週間、8 週間）。効果持続期間が 12 週間であった症例の割合は、BTX-240U 群で 65%、BTX-150U 群で 62%であった（プラセボ群 : 19%、36%）。

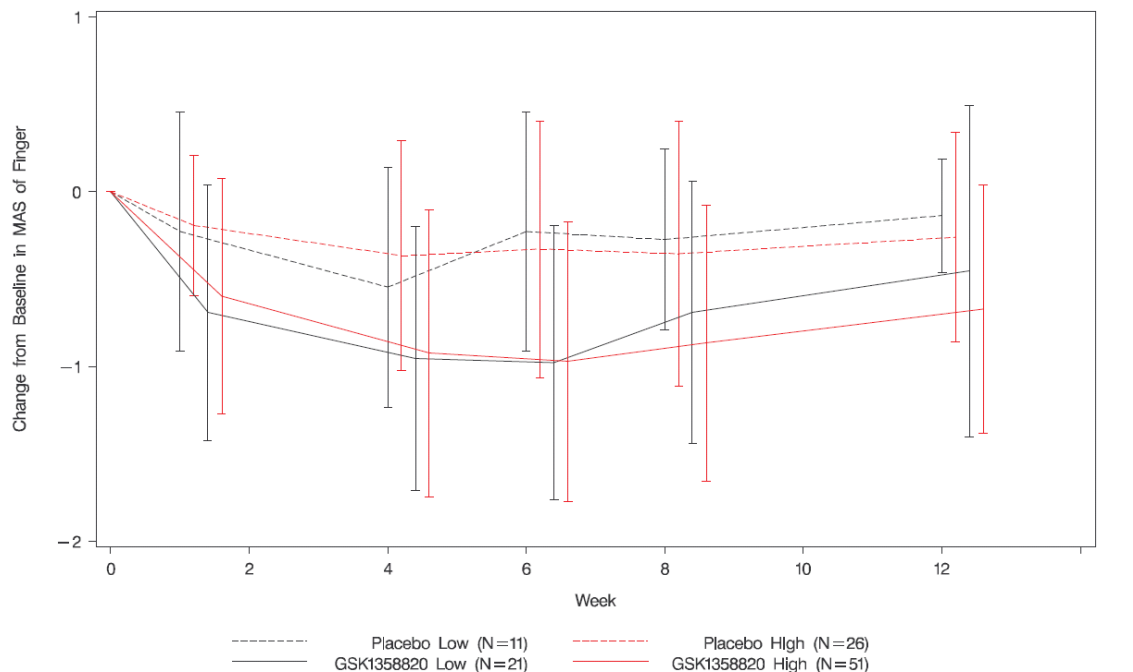
手指関節

高用量 (240U)

手指関節の MAS 変化量の投与後 12 週時までの推移は、すべての評価時期において BTX-240U 群とプラセボ群との間に有意差が認められた (p ; $<0.001 \sim 0.016$ [Wilcoxon 検定]、図 2.5.4-2)。BTX240U 群では、投与後 1 週時からプラセボ群に比べ MAS が減少した。もっとも減少がみられた投与後 6 週時の MAS 変化量 (平均値) は -0.97 であり、ほぼ 1 段階の改善を示した。投与後 12 週時にもベースラインからの減少がみられた。

低用量 (150U)

投与後 6 週時のみ、BTX-150U 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p=0.015$ [Wilcoxon 検定]、図 2.5.4-2)。



		ベースライン	1 週	4 週	6 週	8 週	12 週
高用量	BTX-240	3.08	-0.60	-0.92	-0.97	-0.86	-0.67
グループ	プラセボ	3.04	-0.19	-0.37	-0.33	-0.35	-0.26
			$p=0.004^*$	$p=0.003^*$	$p<0.001^*$	$p=0.004^*$	$p=0.016^*$
低用量	BTX-150	3.10	-0.69	-0.95	-0.98	-0.69	-0.45
グループ	プラセボ	3.09	-0.23	-0.55	-0.23	-0.27	-0.14
			$p=0.104$	$p=0.147$	$p=0.015^*$	$p=0.090$	$p=0.384$

Data Source : 5.3.5.1.2—Figure 7.2(SAC1), Table 7.20~7.22(SAC1)

平均値

* : $p<0.05$ Wilcoxon 検定

図 2.5.4-2 手指関節の MAS の変化量 (509 試験 : DB 期、FAS)

母指関節

母指関節にも痙縮が認められ (ベースラインの MAS : 2 以上) 母指関節に投与を受けた症例において、BTX-240U 群および BTX-150U 群ともに、投与後に MAS のベースラインからの減少がみられ、その減少量はそれぞれプラセボ群に比べ大きかった (2.7.3.2.1.1.2.1.参照)。

<509 試験：反復投与時>

すべての群を併合し、本剤 240U の投与回別に手関節の MAS のベースラインからの変化量を表 2.5.4-10 に示した。投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後に MAS がベースラインから減少し、その減少量は各投与回で同程度であった。各投与回の投与後の MAS 変化量の最大平均値は、投与 1 回目で-1.25（8 週時）、2 回目で-1.59（4 週時）、3 回目で-1.59（4 週時）、4 回目で-1.36（4 週時）であった。

表 2.5.4-10 手関節の MAS の変化量：全群併合（509 試験：通算 48 週間、FAS）

投与回	BTX-240U							
	投与 1 回目 ¹		投与 2 回目		投与 3 回目		投与 4 回目	
	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD
4 週	104	-1.23 ± 0.845	85	-1.59 ± 0.857	62	-1.59 ± 0.802	21	-1.36 ± 0.551
8 週	100	-1.25 ± 0.936	85	-1.38 ± 0.851	60	-1.48 ± 0.802	20	-1.28 ± 0.786
12 週	97	-0.97 ± 0.868	83	-1.14 ± 0.805	60	-1.18 ± 0.791	20	-1.18 ± 0.847

Data Source：5.3.5.1.17—Table 7.68 (SAC 3)

1：240U→240U 群では DB 期の BTX 投与、その他の投与群では OL 期の BTX 投与 1 回目。

また、手指関節の MAS のベースラインからの変化量について、各群における本剤 240U の投与回別に算出した結果、ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後 4、8、12 週時に MAS が減少し、その減少量は各投与回で同程度であった（2.7.3.2.1.1.2.2.参照）。

<国内外の参考比較（509 試験、008 試験）>

参考までに、国内 509 試験および海外 008 試験における、本剤 240U 投与時の手関節および手指関節の MAS/AS を比較した。手関節および手指関節いずれも、MAS 変化量の投与後 12 週時までの推移は、両試験で類似していた（表 2.5.4-8）。008 試験でも、ベースラインから AS の減少がみられ、すべての評価時期（投与後 1、4、6、8、12 週）において BTX-240U 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ [Smirnov の直接検定]）。

2.5.4.1.1.3.2. 機能障害スケール—Disability Assessment Scale (DAS)

<509 試験：単回投与時>

主評価項目

手の衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位の 4 つの機能障害項目のうち、主評価項目とした DAS のベースラインからの変化量を算出し、投与後 12 週時までの推移を検討した。BTX-240U 群および BTX-150U 群ともに、投与後 1 週時からプラセボ群に比べ DAS が減少し、すべての評価時期において有意な改善が認められた (BTX-240U 群 : $p;0.002\sim0.018$ 、BTX-150U 群 : $p;0.001\sim0.005$ [Wilcoxon 検定])。

項目別評価

4 つの項目別では、主評価項目に選択した症例がもっとも多かった「肢位」(症例の割合 47%、以下同)では、BTX-240U 群のすべての評価時期において、プラセボ群に比べ有意な改善が認められた ($p;<0.001\sim0.022$ [Wilcoxon 検定])。

次に多かった「着衣動作」(28%)でも、BTX-240U 群の投与後 6、8、12 週時においてプラセボ群に比べ有意な改善が認められた ($p;0.018\sim0.038$ [Wilcoxon 検定])。

なお、「手の衛生状態」および「疼痛」では、いずれの評価時期においても有意差は認められなかった。両項目のベースライン時のスコアは前述の「肢位」および「着衣動作」に比べ低く、機能障害がないもしくは軽度の集団であり、それ以上の改善は示せなかったためであると考えられた。

以上、本剤の投与により痙縮が改善され、その結果、治療効果が期待されている上肢の位置異常や着衣動作などの日常生活動作が改善されることが示された。

<509 試験：反復投与時>

主評価項目の DAS のベースラインからの変化量を各群における本剤 240U の投与回別に算出した結果、ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後 4、8、12 週時に DAS が減少し、その減少量は各投与回で同程度であった (2.7.3.2.1.1.2.2.参照)。

2.5.4.1.1.3.3. 機能障害度に関する全般的印象—Clinical Global Impression (CGI)

<509 試験：単回投与時>

医師、被験者、理学／作業療法士が評価した CGI について、ベースラインからの変化量を算出し投与後 12 週時までの推移を検討した。

医師による評価

BTX-240U 群では投与後 1 週時からプラセボ群に比べ CGI が増加し、すべての評価時期において有意な改善が認められた ($p; < 0.001 \sim 0.032$ [Wilcoxon 検定])。なお、BTX-150U 群では、いずれの評価時期においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

被験者による評価

BTX-240U 群では、投与後にプラセボ群に比べ CGI が増加し、投与後 4、6、8 週時において有意な改善が認められた ($p; < 0.006 \sim 0.043$)。BTX-150U 群では、投与後 1、4 週時においてプラセボ群に比べ有意な改善が認められた ($p=0.033$, $p=0.025$)。

理学／作業療法士による評価

BTX-240U 群では、投与後にプラセボ群に比べ CGI が増加し、投与後 6 週時に有意な改善が認められた ($p=0.045$)。なお、BTX-150U 群では、いずれの評価時期においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

以上、本剤 240U を投与した時の機能障害度に関する全般的印象は、いずれの評価者においてもプラセボに比べ良好であった。

<509 試験：反復投与時>

CGI のベースラインからの変化量を各群における本剤 240U の投与回ごとに算出した結果、医師、被験者および理学／作業療法士によるいずれの評価においても、ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後 4、8、12 週時に CGI が増加し、改善がみられた (2.7.3.2.1.1.2.2.参照)。

2.5.4.1.1.3.4. リハビリテーションに与える有益性の全般的印象

リハビリテーションの評価が行われた 93 例中、OL 期にリハビリテーションを変更した症例は 20 例 (22%) であった。このうちさらに、有害事象の発現によりリハビリテーションを変更した 2 例を除く 18 例において有益性の評価結果を集計したところ、本剤がリハビリテーションに対して有益性を与えたと評価された症例の割合は 83% (15/18 例) であった。

2.5.4.1.1.4. 下肢痙縮に対する結果の概略

国内 911 試験の探索的な有効性の検討において、用量依存的ではなかったものの足関節の AS、10m 歩行時間、10m 歩行歩数において改善がみられ、本剤の有効性が示唆された（2.7.3.2.2.1.1.参照）。

国内 512 試験の有効性の概略を本章にて述べる（2.7.3.2.2.1.2.参照）。また、参考までに海外 702 試験の成績と比較した。

512 試験成績の結論：

脳卒中後の下肢痙縮患者に対する、本剤 300U の有効性が以下のとおり示された。

- 足関節の痙縮に対する改善効果を検討したところ、プラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-5.841, -1.016]、 $p=0.006$ [t 検定]）。
- 足関節の痙縮の改善効果は、投与後約 3 ヶ月間持続した。
- 最大 4 回までの反復投与においても、各投与回で足関節の痙縮の改善効果が示された。
- 歩行スケールおよび歩行速度は、プラセボと有意差を示さなかった。
- 機能障害度に関する全般的印象は、医師による評価ではプラセボに比べ良好であったが、被験者および理学／作業療法士による評価ではプラセボと有意差を示さなかった。
- 単回投与時に明確に有効性を示せなかった、歩行スケール、歩行速度および機能障害度に関する全般的印象については、反復投与を続けた結果、改善効果が示された。
- 本剤がリハビリテーションに対して有益性を与えたと評価された症例の割合は 91%（21/23 例）であった。

なお、下肢痙縮患者を対象とした国内外3試験の主要な有効性の結果（単回投与時）を表2.5.4-11に示した。

**表 2.5.4-11 有効性の概略：各評価項目のベースラインからの変化量
（下肢痙縮、単回投与時）**

国内／海外		国内					海外			
試験		911 試験			512 試験		702 試験			
解析対象集団		PPS			FAS		ITT (ベースラインの AS が 3 の被験者集団)			
投与群		STEP1 (N=5)	STEP2 (N=5)	STEP3 (N=4)	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)	BTX-300U (N=16)	BTX-200U (N=14)	プラセボ -300 (N=7)	プラセボ -200 (N=9)
筋緊張度の評価； MAS（512 試験）／AS（911 試験、702 試験） (2.5.4.1.1.4.1. 参照)										
足関節	ベースライン	2.0	2.5	1.8	3.28	3.24	NA			
	1 週	-0.8	-1.0	0.0	-0.61	-0.52	NA			
	4 週	-1.0	-1.2	-0.4	-0.88*	-0.43	-0.7	-0.5	-0.6	0.0
	6 週	-0.8	-1.3	-0.2	-0.91*	-0.47	NA			
	8 週	-0.8	-0.8	-0.2	-0.82*	-0.43	-0.8*	-0.4	-0.2	0.0
	12 週	-1.0	-0.6	-0.2	-0.56	-0.40	-0.7	-0.3	-0.4	-0.2
	AUC	NA			-8.513*	-5.085	NA			
歩行スケール (2.5.4.1.1.4.2. 参照)										
ベースライン		NA			3.10	3.23	NA			
6 週					+0.46	+0.72				
12 週					+0.55	+0.58				
歩行速度（10m 歩行時間；秒） (2.5.4.1.1.4.2. 参照)										
ベースライン		17.826	21.560	44.670	60.96	52.83	NA			
6 週		-4.496	-3.085	-13.436	-7.80	-8.48				
12 週		-3.048	-5.496	-9.804	-10.14	-8.53				
機能障害度に関する全般的印象； CGI (2.5.4.1.1.4.3. 参照)										
医師	ベースライン	NA			-1.33	-1.26	NA			
	6 週				+1.21*	+0.66				
被験者	ベースライン				-1.28	-0.92				
	6 週				+0.82	+0.72				
PT/OT ¹	ベースライン				-1.26	-1.23				
	6 週				+0.82	+1.03				

NA：評価せず

*:p<0.05（512 試験：Wilcoxon 検定、702 試験：薬剤（BTX 群、プラセボ群）と用量を因子とした分散分析）

1：PT／OT：理学／作業療法士

2.5.4.1.1.4.1. 筋緊張度の評価－Modified Ashworth Scale (MAS)

<512 試験：単回投与時>

主要評価とした足関節の MAS のベースラインからの変化量に基づく AUC（投与後 12 週間）において、BTX-300U 群とプラセボ群の平均値の群間差-3.428 は統計学的に有意であり、本剤 300U のプラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-5.841, -1.016]、 $p=0.006$ [t 検定]、表 2.5.4-12）。

表 2.5.4-12 足関節の MAS の変化量に基づく AUC（512 試験：DB 期、FAS）

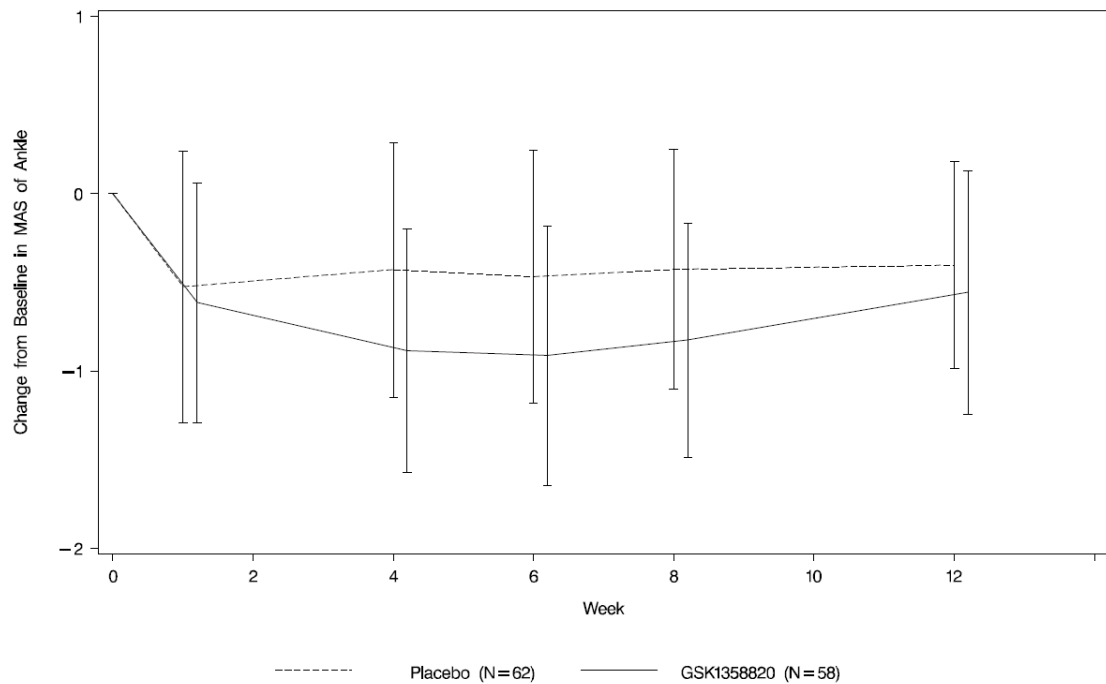
投与群	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)
平均値	-8.513	-5.085
SD	6.6904	6.6496
中央値	-9.500	-2.000
最小値	-22.00	-25.50
最大値	0.00	0.00

AUC の群間比較	平均値の差	95%CI	p 値 ¹
BTX-300U－プラセボ	-3.428	(-5.841,-1.016)	0.006*

Data Source：5.3.5.1.4－Table7.1(SAC1), Table7.2(SAC1)

1：t 検定、*： $p<0.05$

足関節の MAS 変化量の投与後 12 週時までの推移では、投与後 4、6、8 週時において、BTX-300U 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p<0.001$ [Wilcoxon 検定]、図 2.5.4-3)。BTX-300U 群では、投与後 1 週時からプラセボ群に比べ MAS が減少した。もっとも減少がみられた投与後 6 週時の MAS 変化量（平均値）は -0.91 であり、ほぼ 1 段階の改善を示した。投与後 12 週時にもベースラインからの減少がみられた。



	ベースライン	1 週	4 週	6 週	8 週	12 週
BTX-300U	3.28	-0.61	-0.88	-0.91	-0.82	-0.56
プラセボ	3.24	-0.52	-0.43	-0.47	-0.43	-0.40

Data Source : 5.3.5.1.4—Figure 7.1(SAC1), Table 7.7~7.9(SAC1)

平均値

* : $p<0.05$ Wilcoxon 検定

図 2.5.4-3 足関節の MAS の変化量（512 試験：DB 期、FAS）

また、足関節の MAS がベースラインから 1 段階以上改善した症例において、BTX-300U 群の効果持続期間（改善がみられた後に再びベースライン値に戻った時点までの期間）の中央値は 12 週間であった（プラセボ群：4 週間）。効果持続期間が 12 週間であった症例の割合は、BTX-300U 群で 60%であった（プラセボ群：32%）。

<512 試験：反復投与時>

両群を併合し、本剤 300U の投与回別に足関節の MAS のベースラインからの変化量を表 2.5.4-13 に示した。ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で MAS が減少し、その減少量は各投与回で同程度であった。MAS 変化量の最大平均値は、投与 1 回目で-1.08（4、8 週時）、2 回目で-1.44（4 週時）、3 回目で-1.50（4 週時）、4 回目で-1.48（4 週時）であった。

表 2.5.4-13 足関節の MAS の変化量：全群併合（512 試験：通算 48 週間、FAS）

投与回	BTX-300U							
	投与 1 回目 ¹		投与 2 回目		投与 3 回目		投与 4 回目	
	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD	n	平均値 ± SD
4 週	112	-1.08 ± 0.695	97	-1.44 ± 0.651	72	-1.50 ± 0.727	29	-1.48 ± 0.750
8 週	110	-1.08 ± 0.672	93	-1.36 ± 0.623	71	-1.39 ± 0.628	27	-1.41 ± 0.694
12 週	111	-0.81 ± 0.704	93	-1.12 ± 0.701	70	-1.25 ± 0.674	27	-1.44 ± 0.751

Data Source：5.3.5.1.18—Table 7.42 (SAC 3)

1：300U→300U 群では DB 期の BTX 投与、プラセボ→300U 群では OL 期の BTX 投与 1 回目。

<国内 512 試験と海外 702 試験との参考比較>

参考までに、国内 512 試験と海外 702 試験（ベースラインの AS：3 の集団）の足関節の MAS/AS を比較した結果、投与後 12 週間の MAS/AS 変化量の推移は類似していた（表 2.5.4-11）。702 試験でも、投与 8 週後において BTX-300U 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p=0.0102$ ）。

2.5.4.1.1.4.2. 歩行スケール、歩行速度**<512 試験：単回投与時>**

歩行スケールおよび歩行速度（10m 歩行時間）はともに、いずれの評価時期においても BTX-300U 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

<512 試験：反復投与時>

歩行スケールのベースラインからの変化量を各群における本剤 300U の投与回別に算出した結果、ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後 4、8、12 週時に歩行スケールが増加し、その増加量は各投与回で同程度であった（2.7.3.2.2.1.2.2.参照）。

また、歩行速度（10 m 歩行時間）についても同様に変化量を算出した結果、ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後 4、8、12 週時に 10 m 歩行時間が減少した（2.7.3.2.2.1.2.2.参照）。

以上、本剤 300U の単回投与時（投与後 3 ヶ月間）の観察では、プラセボに比べ歩行機能の有意な改善は認められなかったが、約 1 年間にわたり本剤 300U を反復投与した時の歩行機能を評価したところ、改善がみられた。

2.5.4.1.1.4.3. 機能障害度に関する全般的印象—Clinical Global Impression (CGI)

<512 試験：単回投与時>

医師、被験者、理学／作業療法士が評価した CGI について、ベースラインからの変化量を算出し投与後 12 週時までの推移を検討した。

医師による評価

BTX-300U 群では投与後にプラセボ群に比べて CGI が増加し、投与後 4、6、8 週時において有意な改善が認められた ($p:0.016\sim0.048$ [Wilcoxon 検定])。

被験者による評価、理学／作業療法士による評価

いずれの評価時期においても、BTX-300U 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

<512 試験：反復投与時>

CGI のベースラインからの変化量を各群における本剤 300U の投与回ごとに算出した結果、医師、被験者および理学／作業療法士によるいずれの評価においても、ベースラインと比較して投与 1 回目から 4 回目までのすべての投与回で投与後 4、8、12 週時に CGI が増加し、改善がみられた (2.7.3.2.2.1.2.2.参照)。

以上、本剤 300U の単回投与時（投与後 3 ヶ月間）の観察において、医師の評価では機能障害度に関する全般的印象はプラセボに比べ良好であったが、被験者および理学／作業療法士の評価ではプラセボと差を示さなかった。しかし、約 1 年間にわたり本剤 300U を反復投与した時の機能障害度を評価したところ、全般的印象に改善がみられた。

2.5.4.1.1.4.4. リハビリテーションに与える有益性の全般的印象

リハビリテーションの評価が行われた 104 例中、OL 期にリハビリテーションを変更した症例は 23 例 (22%) であった。23 例において有益性の評価結果を集計したところ、本剤がリハビリテーションに対して有益性を与えたと評価された症例の割合は 91% (21/23 例) であった。

2.5.4.1.1.5. 部分集団による有効性の結果の差異

国内第Ⅲ相試験（509 試験、512 試験）の主要評価項目（手関節／足関節の MAS の変化量に基づく AUC）について、性別および年齢による部分集団解析の結果の概略を表 2.5.4-14、表 2.5.4-15 に示した（詳細は 2.7.3.3.3.参照）。

性差においては一貫した傾向がみられなかった。

年齢別による解析では、上肢痙縮患者では 60 歳未満で効果が強く現れ、下肢痙縮患者では 60 歳以上で効果が強く現れる傾向がみられた。しかし、集団が少数であること、また、プラセボ群でも同様の傾向がみられていることから、本剤の薬効発現において年齢の影響があるとの判断はできなかった。

**表 2.5.4-14 性別：手関節／足関節の MAS の変化量に基づく AUC
(509 試験、512 試験：DB 期、FAS)**

試験		509 試験（上肢痙縮）				512 試験（下肢痙縮）	
評価関節		手関節				足関節	
投与群		高用量グループ		低用量グループ		BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)
		BTX-240U (N=51)	プラセボ (N=26)	BTX-150U (N=21)	プラセボ (N=11)		
男 性	n	36	14	19	5	50	46
	平均値	-8.528	-4.250	-10.539	-8.700	-8.060	-4.457
	SD	7.5237	5.4728	8.0105	10.3839	6.4997	6.3540
	中央値	-8.250	-3.500	-9.500	-6.500	-9.500	-2.000
女 性	n	15	12	2	6	8	16
	平均値	-14.883	-2.771	-5.250	-4.167	-11.344	-6.891
	SD	10.6217	3.7317	1.7678	7.2434	7.6251	7.3490
	中央値	-13.000	0.000	-5.250	-1.000	-13.375	-5.250

Data Source：5.3.5.1.2－Table 7.74(SAC1), 5.3.5.1.4－Table 7.48(SAC1)

**表 2.5.4-15 年齢別：手関節／足関節の MAS の変化量に基づく AUC
(509 試験、512 試験：DB 期、FAS)**

試験		509 試験（上肢痙縮）				512 試験（下肢痙縮）	
評価関節		手関節				足関節	
投与群		高用量グループ		低用量グループ		BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)
		BTX-240U (N=51)	プラセボ (N=26)	BTX-150U (N=21)	プラセボ (N=11)		
60 歳 未 満	n	17	8	8	2	16	19
	平均値	-11.382	-5.313	-13.656	-12.500	-6.875	-1.737
	SD	8.1174	6.9690	10.1638	8.4853	5.9323	3.1374
	中央値	-13.750	-2.750	-12.375	-12.500	-8.000	0.000
60 歳 以 上	n	34	18	13	9	42	43
	平均値	-9.904	-2.792	-7.808	-4.833	-9.137	-6.564
	SD	9.3895	3.2678	5.1338	8.5257	6.9216	7.2588
	中央値	-9.500	-1.250	-9.500	-2.000	-9.500	-4.000

Data Source：5.3.5.1.2－Table 7.73(SAC1), 5.3.5.1.4－Table 7.47(SAC1)

2.5.4.1.2. 脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対する有効性（臨床報告）

国内外の教科書によれば、痙縮は筋緊張の亢進のうち速度依存性にみられる筋緊張を指し、上位運動ニューロンの障害により起こる[平山, 2006]。痙縮を引き起こす原因疾患には脳梗塞、脳出血、頭部外傷、脱髄などの中枢神経系障害があるが、それら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の障害の一徴候とされる[平山, 1974][Galber, 2002][Moore, 2003]。

また、国内外のガイドラインについても、以下のように痙縮の原因疾患によらず、痙縮治療に本剤が推奨されている。

＜痙縮治療に関する国内外ガイドライン＞

ガイドライン名 (発行年)	関連学会など	概略
痙縮に対するボツリヌス毒素推奨使用に関するガイドライン (2008) [Simpson, 2008]	米 国 神 経 学 会 (American Academy of Neurology)	Strong evidence supports 筋緊張の軽減および他動的機能の改善に関する BTX の使用（レベル A） レベル A：特定の集団にて有効、無効あるいは有害であることが確立されている。
定位・機能神経外科治療ガイドライン (2007) [大江, 2007]	日本定位・機能神経外科学会	痙縮による関節可動域制限に対し、フェノール、エチルアルコールによる運動点あるいは神経ブロックおよびボツリヌス療法（保険適応外）が勧められる。（グレード B） グレード B：行うことが勧められる、または言いきれぬ根拠がある。
脳卒中治療ガイドライン (2009) [篠原, 2009]	日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション学会	痙縮による関節可動域制限に対し、フェノール、エチルアルコールによる運動点あるいは神経ブロック（グレード B）およびボツリヌス療法（保険適応外）（グレード A）が勧められる。 グレード A：行うよう強く勧められる。
成人における痙縮管理についての BTX 使用ガイドライン (2002) [Turner-Stokes, 2002]	ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS (英国)	1 回の治療での BTX の用量は 400U を超えないこと。 以下の中枢神経系の障害による成人の痙縮患者に適応される。 ・ 脳卒中 ・ 外傷性、低酸素性、炎症性、中毒性による脳損傷 ・ 多発性硬化症などの進行性神経状態 ・ 脳性麻痺

脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対する有効性を検討するために、検索データベースとして EMBASE を用い、開始時期を特定せず 2009 年 4 月時点までの文献を対象として検索を行った。痙縮の原因疾患を「頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮」および「その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮」に分類して本項に概括し、複数の原因疾患が含まれる文献については「原因疾患を問わない痙縮」として 2.5.4.1.3. に概括した。

文献検索における検索式、除外条件についてはそれぞれ以下に示すとおりである。

＜検索式＞

頭部外傷、脊髄損傷、多発性硬化症、パーキンソン病に由来する痙縮をおもな対象とし、キーワード1～4を選択した。

- 頭部外傷

キーワード1（56報）：“Head trauma” and “Spasticity” and “Botulinum”、Records from: EMBASE, Unique MEDLINE、Record Limits: Humans, Article, Conference Paper

キーワード1に合致した56報の文献のうち、以下の除外条件に該当するものは除外した。その結果、「頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮」4報、「原因疾患を問わない痙縮」8報を採用した。

- 脊髄損傷

キーワード2（28報）：“Spinal cord injury” and “Spasticity” and “Botulinum”、Records from: EMBASE, Unique MEDLINE、Record Limits: Humans, Article, Conference Paper

キーワード2に合致した28報の文献のうち、以下の除外条件に該当するものは除外した。その結果、「頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮」3報、「原因疾患を問わない痙縮」2報（うち1報は前述の文献と重複）を採用した。

- 多発性硬化症

キーワード3（37報）：“Multiple sclerosis” and “Spasticity” and “Botulinum”、Records from: EMBASE, Unique MEDLINE、Record Limits: Humans, Article, Conference Paper

キーワード3に合致した37報の文献のうち、以下の除外条件に該当するものは除外した。その結果、「その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮」5報、「原因疾患を問わない痙縮」3報（うち2報は前述の文献と重複）を採用した。

- パーキンソン病

キーワード4（10報）：“Parkinson” and “Spasticity” and “Botulinum”、Records from: EMBASE, Unique MEDLINE、Record Limits: Humans, Article, Conference Paper

キーワード4に合致した10報の文献のうち、以下の除外条件に該当するものは除外した。その結果、「その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮」1報、「原因疾患を問わない痙縮」1報を採用した。

次に、臨床報告、症例報告として報告されている文献をおもな対象とし、キーワード5～6を選択した。

- 臨床報告

キーワード5（212報）：“Clinical trial” and “Spasticity” and “Botulinum”、Records from: EMBASE, Unique MEDLINE、Record Limits: Humans, Article, Conference Paper

キーワード 5 に合致した 212 報の文献のうち、以下の除外条件に該当するものは除外した。その結果、「頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮」3 報（うち 2 報は前述の文献と重複）、「その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮」2 報（うち 1 報は前述の文献と重複）、「原因疾患を問わない痙縮」16 報（うち 6 報は前述の文献と重複）を採用した。

- 症例報告

キーワード 6（76 報）：“Case report” and “Spasticity” and “Botulinum”、Records from: EMBASE, Unique MEDLINE、Record Limits: Humans, Article, Conference Paper

キーワード 6 に合致した 76 報の文献のうち、以下の除外条件に該当するものは除外した。その結果、「頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮」3 報（3 報とも前述の文献と重複）、「その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮」6 報（うち 3 報は前述の文献と重複）、「原因疾患を問わない痙縮」1 報を採用した。

<除外条件>

本剤を使用していない報告、あるいは他剤を使用している文献
 総説など臨床報告ではない文献
 小児のみを対象とした臨床報告
 脳卒中患者のみを対象とした臨床報告
 上肢または下肢に投与がされていない臨床報告
 評価スケールの検証など、本剤の有用性に関して記載のない文献
 対象として痙縮患者が 1 例も含まれない文献

日本語、英語以外の言語にて記載された文献についても検索の対象とし、英語記載部分について概略を示したが、英語記載部分のみでは詳細が不明な文献については除外した。

以上の「頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮」8 報、「その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮」10 報、「原因疾患を問わない痙縮」22 報の計 40 報を対象とし、有効性の概略を示した。

2.5.4.1.2.1. 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮

頭部外傷による中枢性麻痺は、麻痺の発現部位により片麻痺、両麻痺、単麻痺に分けられ、その性状より弛緩性麻痺、痙性麻痺、その程度により完全麻痺、不全麻痺に分けることができる。これらは、大脳皮質運動領野とそれ以下の運動性下降路がどの程度の範囲に、どのレベルで障害されたかによって定まる[里吉, 1975]。

脊髄損傷の原因は大部分が外傷であるが、まれに腫瘍などが脊髄損傷の原因として診断されることもある。脊髄損傷後に生じる内転筋の痙縮は、導尿カテーテル挿入および歩行動作を妨げ、内反尖足変形は歩行障害をきたす。また、痛みを伴う痙縮は移動または車椅子での座位の保持を障害し、局所的に生じる上肢痙縮は着衣動作または把持動作を困難とする。これらの患者で頻繁に発現する重度の痙縮、灼熱痛、異痛症に対し、本剤による治療の成功例が報告されている[Burchiel, 2001; Ben, 2003; Jabbari, 2003]。

頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者に本剤を投与した 8 報（非盲検試験 5 報、症例報告 3 報）の臨床報告を以下に示す（表 2.5.4-16）。これら 8 報では、成人の頭部外傷患者 30 例、脊髄損傷患者 45 例が対象とされた。

表 2.5.4-16 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮に対する有効性（海外臨床報告）
(1/2)

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Marciniak (2008)	非盲検 (記載なし)	脊髄損傷 (28)	【投与部位：上肢および下肢】上肢 16 の筋、下肢 14 の筋 【投与量】上肢：1 筋あたり平均 23~83U、下肢：1 筋あたり平均 10~170U 【評価時期】記載なし 【有効性概略】 移動 (56%)、肢位 (71%) の改善が認められた。上肢痙縮は 78% が改善し、衛生状態 66.6%、疼痛 83.3% に改善が認められた。脊髄損傷の発症から BTX 投与までの時期 (1 年以内または 1 年超) の違いは有効性に影響を及ぼさなかった。
Catz (2007)	非盲検 (記載なし)	脊髄損傷 (6)	【投与部位：下肢】後脛骨筋、腓腹筋、ヒラメ筋、ハムストリングス、内転筋 【投与量】投与 1 回目 100~200U、2 回目 40~100U 【評価時期】2 回目投与 (Day15~91) 前、2 回目投与後 2 週以降 【有効性概略】 BTX の初回投与後、6 例すべてにおいて筋緊張は減少し、関節可動域 (ROM) は増加した。可動性機能 (mobility function) は 4 例において改善した。2 回目投与後には 5 例において筋緊張はさらに減少し、関節可動域はさらに改善した。可動性機能も 4 例がさらに改善した。
Fock (2004)	非盲検 (12 週)	頭部外傷 (7)	【投与部位：下肢】腓腹筋の両側頭およびヒラメ筋 【投与量】腓腹筋の両側頭およびヒラメ筋に 100U ずつ、計 300U 投与。数例にはその他に後脛骨筋に投与 【評価時期】2、12 週 【有効性概略】 歩行パターンにおける歩行速度 ($p<0.03$)、歩幅 ($p<0.03$)、歩調 ($p<0.03$) について、統計学的に有意な改善が認められた。また、蹴り出し時の足関節背屈 ($p<0.03$) および仰臥位の他動 ROM ($p<0.03$) で有意な改善が認められた。仰臥位の自動 ROM および Modified Ashworth Scale (MAS) でも改善が認められた。頭部外傷発生からの時間経過が短い患者では、慢性患者と比較し足関節背屈の改善度が大きかった (それぞれ 41%、19%)。
Göktepe (2002)	非盲検 (16 週)	脊髄損傷 (10: 試験組入れ 症例数)	【投与部位：下肢】投与筋については詳細不明 【投与量】200U 【評価時期】1 日、1、2、4、8、12、16 週 【有効性概略】 BTX はフェノールに比べ、大部分の有効性指標においてより長い効果持続が認められた。膝伸筋の Ashworth Scale (AS) スコアはベースライン時に 3.45 であったが、投与 2 週後には BTX 群 2.45 ($p=0.01$)、フェノール群 2.95 ($p=0.01$) と改善を示した。効果持続は 16 週にわたり認められた。

表 2.5.4-16 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮に対する有効性（海外臨床報告）
(2/2)

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Al-Khodairy (1998)	症例報告 (2 年)	脊髄損傷 (1)	【投与部位：下肢】腓腹筋および他の下肢筋 【投与量】各回総量 (100~400U) を計 8 回投与 【評価時期】投与回ごとに評価 【有効性概略】 MAS が 2 または 3 から 1+ に減少し、痙縮が軽減した。痙攣頻度スケール (SFS) がグレード 4 から 2 に減少し、痙攣頻度が減少した。視覚アナログ尺度 (VAS) が 8 から 1 に減少し、疼痛が軽減した。日常生活動作も改善した。ただし最終回の治療では臨床効果がみられなかった。
Palmer (1998)	症例報告 (2 週)	頭部外傷 (1)	【投与部位：上肢】虫様筋 【投与量】第 1 虫様筋に 12U、第 2、3 虫様筋に各 15U、第 4 虫様筋に 10U 投与 【評価時期】2 週 【有効性概略】 本剤は、手の痙縮治療に有用であった。AS スコアは投与後に 2 から 1 に低下し、衛生処置もより行いやすくなったが、左手の機能には変化がみられなかった。クロウズスは改善した。
Wilson (1997)	症例報告 (4 週)	頭部外傷 (1)	【投与部位：下肢】腓腹筋 (内側頭、外側頭) 【投与量】100U 【評価時期】1、4 週 【有効性概略】 全般的に歩行パターンが改善した。ストライド時間、スタンス時間率、スウィング時間率および歩行速度のすべてが投与後に改善した。
Yablon (1996)	非盲検 (12 ヶ月)	頭部外傷 (21)	【投与部位：上肢】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、二頭筋、上腕筋 【投与量】1 筋あたりの投与量 20~40U (2~3 ヶ所に投与)、総投与量 100~200U (平均 180U、最大 300U) 【評価時期】2~4 週 【有効性概略】 急性患者 (損傷から投与まで 12 ヶ月未満：9 例) ROM (手関節背屈の平均変化、$p=0.001$) および痙縮重症度 (平均 MAS スコアの改善、$p=0.01$) において統計学的に有意な改善が認められ、全例で痙縮が改善した。 慢性患者 (損傷から投与まで 12 ヶ月以上：12 例) 急性患者と同程度の改善が認められた。ROM (手関節背屈の平均変化、$p<0.001$) および痙縮重症度 (平均 MAS スコアの改善、$p=0.002$) において統計学的に有意な改善が認められ、全例で痙縮が改善した。 機能の改善 いずれの群でも疼痛が軽減し、肢位および衛生状態が改善した。

頭部外傷または脊髄損傷患者を対象とした非盲検試験のうち、それぞれ症例数のもっとも多い 2 つの試験に着目すると、頭部外傷患者の平均年齢は 28.2 歳 (16~54 歳)、損傷から投与までの期間が 12 ヶ月以上であった患者は 21 例中 12 例であり、投与前の MAS は 3 以上であった。おもに橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋に投与され、総投与量は平均 180U (最大 300U) であった[Yablon, 1996]。一方、脊髄損傷患者の平均年齢は 48 歳 (20~76 歳)、損傷から投与までの期間が 12 ヶ月以上であった患者は 28 例中 23 例であった。上肢は 16 の筋、下肢は 14 の筋が対象とされ、上肢には 1 筋あたり平均 23~83U、下肢には 1 筋あたり平均 10~170U が投与された[Marciniak, 2008]。

8 報の臨床報告のうち、MAS または AS により有効性評価が行われた報告は 5 報あるが、その大多数の患者で MAS または AS スコアが 1~2 段階改善した。その他の有効性評価にお

いては、上肢では関節可動域、衛生状態、疼痛の緩和などで改善が認められており、下肢では関節可動域、歩行速度、歩行パターン、肢位などについても改善が認められた。

以上の報告は、頭部外傷または脊髄損傷に由来する上肢痙縮および下肢痙縮に対する本剤の有効性を支持するものであると考える。

2.5.4.1.2.2. その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮

痙縮は、頭部外傷、脊髄損傷だけではなく、多発性硬化症、進行性核上性麻痺、パーキンソン症候群などにもよく認められる所見である。

多発性硬化症は原因不明の神経変性疾患である。Link らは、多発性硬化症の外来患者集団の 23% に著明または重度の痙縮があったと報告している[Link, 1999; Link, 2000a; Link, 2000b]。進行性多発性硬化症患者の大部分、特に一次進行型多発性硬化症または二次進行型多発性硬化症患者では、疼痛を随伴する痙縮が発現する。現在、この症状に対しては経口の抗痙縮薬または抗てんかん薬が処方されているが、症状の軽減が不十分であったり、重大な副作用を起こす場合がある。本剤の利点は、バクロフェンやジアゼパムなどの中枢神経に影響を与える薬剤を使用することなく痙縮発現部位に直接作用し、症状を緩和させることである[Link, 1999; Borg-Stein, 1993]。

進行性核上性麻痺の原因は不明であるが、ウイルス感染に誘発される神経変性障害と考えられる。進行性核上性麻痺の重症患者では広汎性の痙縮が一般的な症状である。利き手側の上肢または前腕の痙縮の軽減が、本剤の治療目標となる。

本剤は、ジストニーの典型であるすくみ足歩行の軽減に使用されることがある。すくみ足歩行はパーキンソン症候群に伴う典型的な症状であるが、病態生理はあまり解明されておらず、一般的な治療薬とされるドパミン作動性薬剤によって改善することも、逆に悪化することもある。本剤はすくみ足歩行の治療に新たな選択肢を提供する[Giladi, 2001]。

以上の疾患は、治癒することがなく、障害は徐々に進行する特徴を有する。したがって、本剤の治療目的は、痙縮あるいは疼痛を軽減し、拘縮のリスクを最低限に抑え、衛生状態を改善し、自立生活の期間を延長することである[Polo, 1994]。

その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮の治療に本剤を投与した 10 報（無作為化二重盲検試験 1 報、単盲検試験 1 報、非盲検試験 4 報、症例報告 4 報）の臨床報告を以下に示す（表 2.5.4-17）。以上の 10 報では成人の多発性硬化症患者 66 例、脳性麻痺患者 2 例、進行性核上性麻痺患者 2 例、パーキンソン症候群患者 1 例、周産期酸素欠乏症患者 1 例が対象とされた。

**表 2.5.4-17 その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮に対する有効性
（海外臨床報告）（1/2）**

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Giovannelli (2007)	単盲検 (12 週)	多発性硬化症 (38)	【投与部位：上肢および下肢】浅指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、後脛骨筋、腓腹筋 (内側頭、外側頭)、ヒラメ筋 【投与量】上肢 100U、下肢 100~300U 【評価時期】2、4、12 週 【有効性概略】 BTX 投与および理学療法実施群をグループ I、BTX 投与のみをグループ II とした。グループ I の MAS スコアは 2、4、12 週時においてそれぞれグループ II に比較し、有意な改善を示した ($p<0.01$)。ベースラインと 12 週時の MAS スコア変化量の比較では、グループ I が -0.95、グループ II が -0.28 と、有意差が認められた ($p<0.01$)。グループ I の痙縮の改善は、視覚的アナログ尺度 (visual analogue scale) によっても 4 週および 12 週時に有意な改善を示した (それぞれ $p<0.01$) が、2 週時には有意差を示さなかった ($p=0.41$)。
Gill (2007)	症例報告 (38 ヶ月)	周産期酸素欠乏症 (1)	【投与部位：上肢】二頭筋、腕橈骨筋 【投与量】二頭筋 (300~350U)、腕橈骨筋(100U) 【評価時期】12 ヶ月 【有効性概略】 初回投与後では右肘の痙縮は継続しており、着衣動作の改善が認められなかったが、14 週後の 2 回目投与後では改善が認められた。初回投与後に 3 回の追加投与 (6、9、12 ヶ月時)が行われ、12 ヶ月投与後の MAS スコアは投与前の 3 から 1 に改善された。右肘の関節可動域は -60°に改善された。
Logan (2006)	症例報告 (4 週)	脳性麻痺 (1)	【投与部位：下肢】腓腹筋 【投与量】200U 【評価時期】2、4 週 【有効性概略】 投与後 4 週時には疼痛は完全に消失した。足底屈筋の AS スコアは 1 であった。背屈筋の関節可動域は +5 の状態を維持した。
de Boer (2004)	症例報告 (6 週)	脳性麻痺 (1)	【投与部位：上肢】肩甲下筋 【投与量】100U 【評価時期】6 週 【有効性概略】 肩甲下筋の痙縮を弱めることにより肩の後方脱臼を防ぐこと、および副次的に疼痛の緩和を目的とした。6 週後には脱臼の頻度が減少し、特に夜間の疼痛が減少した。
Guo (2004)	症例報告 (11 日)	パーキンソン病 (1)	【投与部位：下肢】両側短内転筋、長内転筋、大内転筋、半膜様筋、半腱様筋 【投与量】400U 【評価時期】~11 日 【有効性概略】 Day2 に BTX を投与後、Day9 には股関節外転は著しく増加した。
Bianchi (1999)	非盲検 (45 日)	多発性硬化症 (6)	【投与部位：下肢】大腿の屈筋（半膜様筋および半腱様筋）および大腿の内転筋 【投与量】各筋に 50U 【評価時期】15、45 日 【有効性概略】 6 例中 3 例で本剤投与後に AS が低下した。6 例中 4 例は主観的指数のスコアが負の値となり、本剤投与により気分が良好になった。

**表 2.5.4-17 その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮に対する有効性
（海外臨床報告）（2/2）**

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Link (1999)	非盲検 (6 週)	多発性硬化症 (15)	【投与部位：下肢】 外側および内側広筋、下腿三頭筋、後脛骨筋、半膜様筋、半腱様筋のうち 1 つ以上の筋 【投与量】 200U、400U 【評価時期】 3、6 週 【有効性概略】 痙縮：本剤投与後 3 週時および 6 週時に MAS の平均スコアが低下した ($p < 0.05$)。投与後 6 週時に平均最大および平均筋緊張度が低下した ($p < 0.05$)。対照群では有意な変化はなかった。 機能状態：息切れスケール (Medical Research Council Scale) を用いた評価では、本剤投与筋に有意な脱力は認められなかった。10 メートル歩行時間は投与後 3 週時と 6 週時の双方で統計学的に有意に短縮した ($p < 0.05$)。総合障害度 (EDSS : Expanded Disability Status Scale) は 2 例で改善がみられた。
Kerty (1997)	非盲検 (16 週)	多発性硬化症 (5)	【投与部位：下肢】 内転筋 【投与量】 詳細不明 【評価時期】 詳細不明 【有効性概略】 有効性評価に用いられた AS および他動的外転の程度 (grade of passive abduction) において、5 例中 2 例において著明で長期間にわたる改善が認められたが、3 例には反応を示さなかった。
Polo (1994)	無作為化 二重盲検 (1~2 週)	進行性核上性 麻痺 (2)	【投与部位：上肢】 二頭筋、腕橈骨筋 【投与量】 二頭筋に 100U または 80U、腕橈骨筋に 60U または 40U 【評価時期】 1~2 週 【有効性概略】 症例 1：プラセボ投与では左腕に改善はみられなかったが、本剤投与 1 週間後に屈筋の緊張度が低下し、腕を完全に伸展できるようになった。固縮度評価は 1 (軽度) であった。 症例 2：プラセボ投与側の右腕に改善はみられなかったが、本剤投与側の腕は投与後の 1 週時に緊張度が低下した。固縮度は 2 (軽度~中等度) であった。
Borg-Stein (1993)	非盲検 (3、40 週)	多発性硬化症 (2)	【投与部位：下肢】 大腿の内転筋あるいはハムストリングス 【投与量】 50~100U 【評価時期】 投与後一定期間ごと 【有効性概略】 両症例とも痙縮および機能状態に改善が認められ、筋緊張が軽減した。症例 1 は立位時に膝折れを起こし、症例 2 は内転筋内投与後に股関節部の随意性屈曲が低減した。

10 報の臨床報告には多発性硬化症が 66 例と多く含まれた。症例数のもっとも多い試験での多発性硬化症患者の平均年齢は 40 代後半であり、投与前の MAS は 3 以上であった。上肢痙縮には浅指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋に計 100U、下肢痙縮には後脛骨筋、腓腹筋 (内側頭、外側頭)、ヒラメ筋に計 100~300U が投与された。投与量は患者に応じて調節された [Giovannelli, 2007]。

10 報の臨床報告のうち、MAS または AS により有効性評価が行われた報告は 6 報あるが、その大多数の患者で MAS または AS スコアが 1~2 段階改善した。その他の有効性評価においては、上肢では筋緊張、着衣動作などで改善が認められており、下肢では歩行時間、筋緊張、関節可動域、疼痛などについても改善が認められた。

以上の報告は、その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する上肢痙縮および下肢痙縮に対する本剤の有効性を支持するものであると考える。

2.5.4.1.3. 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（臨床報告）

痙縮に対する治療は原因疾患の違いに関わらず共通であるため、1試験で原因疾患が異なる痙縮患者の集団を対象として本剤の有効性を検討した報告が複数ある。これら 22 報〔無作為化二重盲検試験 2 報、非盲検試験（無作為化対照試験を含む） 19 報、症例報告 1 報〕の臨床報告を以下に示す（表 2.5.4-18）。

表 2.5.4-18 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（国内外臨床報告）（1/5）

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Bergfeldt (2009)	非盲検 (12 週)	脳卒中 (27) 脳性麻痺 (7) 頭部外傷 (2) 遺伝性の痙性対麻痺患者 (2) 原因不明、その他 (3)	【投与部位：上肢および下肢】記載なし 【投与量】平均 236U (SD: 97、範囲 75~400U) 【評価時期】6、12 週 【有効性概略】健康関連 QOL 尺度である Short Form 36 (SF-36) の 8 つのサブスケールのうち、社会生活機能 ($p=0.008$)、身体機能 ($p=0.026$)、日常役割機能 ($p=0.048$) の 3 つにて有意な改善が認められた。AS スコアは平均 1.1 減少した ($p<0.001$)。口頭式スケール (verbal scale) では、36 例 (88%) で改善が認められた。
Esquenazi (2008)	非盲検 (12 週)	脳卒中 頭部外傷 (15)	【投与部位：上肢】二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋 【投与量】120~200U 【評価時期】2~12 週 (平均 6.8 週) 【有効性概略】本剤投与後、歩行速度が 0.56 m/秒から 0.63 m/秒に有意に改善した ($p=0.037$)。また、MAS スコアは 2.6 から 1.4 に減少した ($p=0.00003$)。
Sobolewski (2007)	非盲検 (詳細不明)	多発性硬化症 (7) 頸髄損傷 (3) 頭部外傷 (2)	【投与部位：下肢】大腿内転筋群、腓腹筋 【投与量】BTX: 200, 400U、Dysport®: 1000, 2000U 【評価時期】6 週 【有効性概略】低用量群 (BTX: 200U または Dysport®: 1000U) は疼痛のみに有効であり、高用量群 (BTX: 400U または Dysport®: 2000U) は有意に痙縮および疼痛を改善した。
Opara (2007)	非盲検 (3 週)	多発性硬化症 (12) 脊髄損傷 (8)	【投与部位：下肢】大腿内転筋、膝および足の屈筋 【投与量】100~300U 【評価時期】3 週 【有効性概略】多発性硬化症患者、脊髄損傷患者ともに、MAS スコアは有意に減少した (それぞれ $p<0.001$)。視覚的アナログ尺度も有意な改善を示した (それぞれ $p<0.003$, $p<0.02$)。また、移動能力評価 (Modified Rivermead Mobility Index: RMI) について有意な改善を示した (それぞれ $p<0.007$, $p<0.003$)。日常生活動作の機能状態、自立性、移動運動などを評価する Repty Functional Index (RFI) も有意な改善を示した (それぞれ $p<0.0001$, $p<0.003$)。
Dénes (2007)	非盲検 (12 週)	脳卒中 (8) 頭部外傷 (5)	【投与部位：上肢】詳細不明 【投与量】100U 【評価時期】12 週 【有効性概略】MAS スコアは 1 または 2 減少した。9 例においては、12 週後にも良好な結果が継続した。

表 2.5.4-18 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（国内外臨床報告）（2/5）

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Bergfeldt (2006)	非盲検 (12 週)	脳性麻痺 (41)	【投与部位：上肢および下肢】上肢および下肢の 40 の筋 (1 症例あたり 3~5 ヲ所)に投与。16 例の患者は上肢および下肢の両方に投与。 【投与量】初回投与量：平均 230U (SD: 101, 範囲: 25~500U) 【評価時期】6 週 【有効性概略】 患者と介護者で定めた 227 の治療目標のうち 211 (93%)が改善を示した。また、全体改善度については 100 例のうち 90 例 (90%)に改善を示した。30 例にて実施された AS については、投与前の平均値 3.2 が投与後には 2.0 となり、統計学的に有意な差が認められた ($p<0.001$)。
		脳卒中 (39)	
		頭部外傷 (15)	
		無酸素性脳症 (2)	
		レット症候群 (1)	
		腫瘍 (1)	
		原因不明の対麻痺 (1)	
Lim (2006)	非盲検 (6 週)	脳卒中、頸髄障害など (7)	【投与部位：主に下肢】長指屈筋、短指屈筋、長母指屈筋、短母指屈筋など 【投与量】鉤爪趾の改善を目的としては 40~90U (各筋に 10~35U) 【評価時期】6 週 【有効性概略】 1 例を除き、疼痛が減少した。7 例全例にて機能改善 (25~75%)が認められたが、歩行時間には大きな変化がなかった。MAS スコアの減少および評価者観察の結果より、BTX は 7 例全例の鉤爪趾の改善をもたらした。
Ferrapie (2005)	非盲検 (詳細不明)	複数疾患が含まれるが、詳細不明 (8)	【投与部位：上肢】上腕二頭筋、上腕筋、長掌筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋など 【投与量】1 筋あたり 10~125U 【評価時期】詳細不明 【有効性概略】 投与後、疼痛スコアは 3.4 ポイント減少した。AS スコアは 1.0 減少した。物がつかみやすくなった (特に両手機能)。3/4 の機能目標は達成された。最良の効果を得るためには繰り返し投与が必要であった。
Verplancke (2005)	二重盲検 (12 週)	頭部外傷 (6)	【投与部位：下肢】腓腹筋、ヒラメ筋 【投与量】200U 【評価時期】12 週 【有効性概略】 35 例が本試験に組み入れられ、グループ I (理学療法群: 11 例)、グループ II (下肢ギプス包帯 + BTX プラセボ: 12 例)、グループ III (下肢ギプス包帯 + BTX: 12 例)の 3 群に割り付けられた。MAS はグループ II およびグループ III にて統計学的に有意な差を認めた ($p<0.03$, $p=0.04$)。1: 死亡 (Dead)から 5: 良好な回復 (Good recovery)の 5 段階から構成される Glasgow Outcome Scale (GOS)は、グループ III では 4.1 と高値を示した。
		脳外科的手術 (4)	
		無酸素性脳症 (2)	
Munin (2004)	非盲検 (記載なし)	脳卒中 (12)	【投与部位：上肢および下肢】浅指屈筋など 【投与量】浅指屈筋に平均 101U 投与。必要に応じ、他の上肢または下肢の筋に追加投与 (平均総投与量: 282U) 【評価時期】4~6 週 【有効性概略】 投与前の平均 MAS 指屈筋スコアは 3.0 ± 0.7 、投与後は 1.5 ± 0.9 に有意に低下した ($p<0.05$)。
		頭部外傷 (5)	

表 2.5.4-18 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（国内外臨床報告）（3/5）

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Francisco (2002)	無作為化対照 (12 週)	非出血性脳卒中 (10) 頭部外傷 (3)	【投与部位：上肢】橈側/尺側手根屈筋および浅/深指屈筋の 2 ヲ所に投与。必要に応じて上腕二頭筋、上腕三頭筋、円回内筋、上腕筋、腕橈骨筋、長母指屈筋および虫様筋にも投与 【投与量】高液量群 (1.2mL/筋: 60U)、低液量群 (0.6mL/筋: 60U)。総投与量としては高液量群 417U、低液量群 432U であった。 【評価時期】4、8、12 週 【有効性概略】 本剤投与後は、3 評価時点のすべてで平均 MAS スコアがベースラインと比較し統計学的に有意に低下していた(p<0.05)。高液量群と低液量群間には差はなかった。Global Rating Scale (患者/介護者および盲検状態の治験責任医師が評価)の平均スコアもベースラインと比較し有意に低下した。
Suputtitada (2002)	非盲検 (24 週)	脳卒中 (14) 頭部外傷 (6)	【投与部位：下肢】長母趾伸筋、短趾屈筋、長母趾屈筋 【投与量】長母趾伸筋 (50~95U)、短趾屈筋 (25~85U)、長母趾屈筋 (45~95U) 【評価時期】4、8、12、16、20、24 週 【有効性概略】 投与後 2 週間以内に平均 MAS スコアが低下した。患者の 80%では投与後 6 ヲ月以上経過するまで MAS スコアがベースライン値に戻らなかった。5 例では 2 年超にわたり治療効果が認められた。平均疼痛スコアは 8 週後に 0、16 週後でも 10 未満に留まっていた。6 ヲ月後の時点でも、平均疼痛スコアはなおベースライン値の半分未満であった。平均機能率は投与後 4 週間に上昇して 8 週後に 100%に達し、試験期間を通じて 60%を上回る状態が続いた。
Turhanoglu (2002)	非盲検 (12 週)	脳卒中 (14) 多発性硬化症 (5) 横断性脊髄炎 (4)	【投与部位：上肢および下肢】上腕二頭筋、上腕筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、腓腹筋、ヒラメ筋、大内転筋、長内転筋 【投与量】80~400U 【評価時期】1、4、12 週 【有効性概略】 AS スコア、痙攣頻度スコア、衛生状態スコアはいずれもベースライン時に比べ、1、4、12 週のすべての時点で有意な減少を示した(p<0.01)。
Richardson (2000)	症例報告 (6~9 週)	頭部外傷 (3) 低酸素虚血性脳障害 (1)	【投与部位：下肢】腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋 【投与量】総投与量として 200~375U 【評価時期】6 週または 9 週 【有効性概略】 ケース 1：200U 投与後 9 週時には、歩行中の活動の可能性を示す視覚的アナログ尺度は投与前の 2 から 7~8 に改善し、歩行速度は 32% 改善した。 ケース 2：225U 投与後 6 週時には、正の支持反応 (positive support reaction)は著しく減少し、自分自身で起立が可能となり、杖を用いての歩行が可能となった。 ケース 3：375U 投与後 9 週時には、足首の他動的関節可動域の改善が認められた。 ケース 4：250U 投与後 6 週時には、目標の歩行時の肢位改善が達成された。
Wissel (2000)	非盲検 (記載なし)	脳卒中 (29) 脳性麻痺 (9) 頭部外傷 (8) 脊髄損傷 (5) 脳脊髄炎 (3) 低酸素性脳障害 (2) その他 (4)	【投与部位：上肢および下肢】臨床評価に基づいて選択 【投与量】総投与量 165.7U±108.2 (30~400U) 【評価時期】平均 5.9 週 (4~12 週) 【有効性概略】 54 例 (90%)に疼痛緩和が認められた。疼痛および機能の患者自己評価は急性および慢性痙縮両群にて有意な改善が認められた (各 p<0.001)。BTX 治療の反応性についての患者評価は 1.9 ポイント改善した。医師による機能評価の増加割合は両群で+12%であった。

表 2.5.4-18 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（国内外臨床報告）（4/5）

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Wissel (1999)	非盲検 (詳細不明)	脳卒中、頭部外傷、 脊髄損傷、 その他の上位運動ニューロン病変 (204)	【投与部位：上肢および下肢】詳細不明 【投与量】181.2U (15~600U) 【評価時期】詳細不明 【有効性概略】 Modified Rating of Response to BtxA (痙縮に関連する問題の重症度の患者自身による評価、治療肢の現時点での正常機能率、全般的な変化の評価を含む)について、患者の 93.6% (191/204 例)で平均 7.7 週間にわたり改善が認められた。全般重症度および機能の平均値で有意な改善が示された ($p<0.001$)。
Barnes (1997)	非盲検 (24 週)	多発性硬化症、 脳卒中 (29)	【投与部位：上肢および下肢】中指屈筋 (9 例)、二頭筋 (4 例)、腓腹筋および後脛骨筋 (6 例)、内転筋 (10 例) 【投与量】50~150U 【評価時期】4、12、16、24 週 【有効性概略】 MAS スコアの改善が 4 週、12 週においてそれぞれ 29 例中 16 例 (55%)、18 例 (62%)に認められた。筋力改善は 25 例 (86%)、発作頻度減少は 25 例中 20 例 (80%)、痙縮関連の疼痛減少は 14 例中 13 例 (93%)に認められた。機能的自立度の改善は示さなかった。
Pierson (1996)	非盲検 (4~24 ヶ月)	閉鎖性頭部損傷 (17) 脳卒中 (17) 無酸素性脳損傷 (1) 頭部外傷 (銃創) (1) 脊髄損傷 (3)	【投与部位：上肢および下肢】上肢には平均 2.4 の筋肉、下肢には平均 1.7 の筋肉に投与 【投与量】1 筋あたり 30~245U、1 肢あたりの平均投与量 180U 【評価時期】2 週 【有効性概略】 本剤投与後には治療肢の 76%で自動 ROM の改善が、治療肢の 70%で他動 ROM の改善が認められた。装具を必要とする患者の 64%で装具に対する忍容性が改善した。全体で、AS に平均 1.32 ± 1.08 の変化が生じたが ($p<0.0001$)、患者の 28%では AS スコアに変化がなかった。下肢痙縮患者で、25 フィート歩行時間は平均 1.5 秒改善した ($p<0.04$)。全体では 67%が治療に満足しており、疼痛があった 13 例中 10 例は本剤の投与後に疼痛が緩和していた。
Pullman (1996)	非盲検 (~8 年)	ジストニア (136) パーキンソン病／本態性または小脳性振戦 (37) 痙縮 (14)	【投与部位：上肢および下肢】主要手関節屈筋/伸筋、浅指屈筋および示指伸筋、後/前脛骨筋、下肢内転筋および趾屈筋/伸筋 【投与量】手： 7.3 ± 5.9 U、腕： 29.8 ± 26.0 U、足： 59.6 ± 25.8 U、脚： 81.0 ± 40.3 U 【評価時期】投与後 6~8 週 【有効性概略】 本剤の全般的有効率は 65%で、もっとも低かったのが振戦患者における 35.7%、もっとも高かったのが手の筋の痙縮患者における 83.5%であった。疼痛性筋痙攣患者の 82.7%で、運動機能とは無関係に本剤の投与により疼痛が軽減した。大多数の患者では再投与時にも程度および持続期間の双方で同様の治療効果がみられた。
梶 (1996)	非盲検 (記載なし)	痙性対麻痺(4)、 多発性硬化症 (4)、脳性麻痺 (4)、脳卒中(3) BTX 投与はこれらの 中の 10 例のみ	【投与部位：上肢および下肢】上腕二頭筋、前腕屈筋群、内転筋群、内側ハムストリング、大腿四頭筋、後脛骨筋、下腿三頭筋 【投与量】1 筋あたり 30~150U、1 回あたり最大 300U 【評価時期】記載なし 【有効性概略】 はさみ足改善が 6 例中 5 例、内反尖足の改善が 7 例中 5 例あり、杖→杖なしが 3 例であった。効果の持続は約 8 週であった。

表 2.5.4-18 原因疾患を問わない痙縮に対する有効性（国内外臨床報告）（5/5）

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	有効性概略
Dunne (1995)	非盲検 (記載なし)	脳卒中 (19) 遺伝性家族性の 痙性不全対麻痺 (6) 多発性硬化症 (4) フリードライヒ 運動失調 (3) 低酸素性脳障害 (2) 脳性麻痺 (2) 運動ニューロン 疾患 (2) 頭部外傷 (1) 脊髄損傷 (1)	【投与部位：上肢および下肢】 20 の筋が対象 【投与量】 平均総投与量上肢 175U (70~270U)、片側下肢 221U (100~500U)、両側下肢 321U (190~610U)を投与 【評価時期】 4~6 週、4~6 ヶ月 【有効性概略】 MAS ($p<0.0001$)、SFS ($p<0.0001$)、下肢の自動運動 ($p=0.004$)および可動性 ($p=0.007$)、他動関節可動域 ($p<0.0001$)、盲検下でビデオ撮影した自動関節可動域 ($p=0.0002$)および他動関節可動域 ($p<0.0001$)、ならびに関節の疼痛 ($p<0.0001$)において統計学的に有意な改善が認められた。上肢の自動運動または機能的自立性に変化はみられなかった。全体では 34 例 (85%)で本剤の治療が有効であった。
Grazko (1995)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー (記載なし)	脳卒中 (3) 多発性硬化症 (5) 周産期低酸素症 (1) 頭部外傷 (3)	【投与部位：上肢および下肢】 二頭筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、橈側手根伸筋、尺側手根伸筋、深指屈筋、浅指屈筋など 【投与量】 平均総投与量 138U (25~250U) 【評価時期】 投与後 2 週 【有効性概略】 全例において、AS がグレード 2 以下となり、臨床的に有意な緊張度改善が認められた。疼痛性筋痙攣のある 5 例では、痙縮の回数および強度が有意に軽減した。多くの患者では再投与時にも程度および持続期間の双方で同様の治療効果がみられた。

これらの 22 報の臨床報告には、713 例の痙縮患者が含まれた。痙縮の原因としては脳卒中がもっとも多く、次いで頭部外傷、脳性麻痺、多発性硬化症が続いた。その他の疾患としては脊髄損傷、遺伝性痙性不全対麻痺、低酸素脳症などが含まれた。

対象患者の大部分は重度の痙縮であり、ベースライン時の MAS または AS スコアは 3 以上であった。一般的に投与量および投与部位は、筋のサイズ、痙縮の強度および治療目標に従い個々の患者に応じて調節された。

22 報の臨床報告のうち、MAS または AS により有効性評価が行われた報告は 16 報あるが、その大多数の患者で MAS または AS スコアが 1~2 段階改善し、多種多様な集団で一貫した痙縮の改善が示された。その他の有効性評価においては、上肢では疼痛、関節可動域、衛生状態などで改善が認められており、下肢では歩行速度、関節可動域、疼痛、衛生状態などについても改善が認められた。

以上より、痙縮の原因疾患が異なる患者集団を対象とした場合でも、これまでに述べた原因疾患ごとの患者集団〔脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮、頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮、その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮〕と同様に本剤の有効性が報告されており、本剤は痙縮の原因に関わらず、痙縮を改善させると考えられる。

2.5.4.2. 推奨用法・用量に関する考察

用法・用量

• 上肢痙縮

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

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

2.5.4.2.1. 上肢痙縮に対する設定根拠

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内検証的試験（509 試験）では、対象となる筋に計 150U または計 240U の本剤を投与した（母指関節に投与しない場合は、計 120U または計 200U）。

主要評価項目とした本剤 240U 単回投与時の手関節の MAS 変化量に基づく AUC（投与後 12 週間）において、BTX-240U 群とプラセボ群との間に有意差が認められ、本剤 240U のプラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 [-10.567, -3.093]、 $p < 0.001$ [t 検定]）。有効性の持続に関し、手関節の MAS がベースラインから 1 段階以上改善し、再びベースライン値に戻った時点までの投与時からの期間（効果持続期間）の中央値は 12 週間であった。一方、本剤 150U では、手関節の MAS 変化量に基づく AUC の検討において、BTX-150U 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。なお、安全性については、新たに注意喚起を促すような事象、異常変動の発現は認められなかった。

以上の成績より、日本人における上肢痙縮に対する本剤の用量を最大 240U とした。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、ならびに、複数の緊張筋に合計 240 単位を分割して筋肉内注射することとし、各筋への推奨投与量を添付文書案の【用法・用量に関する使用上の注意】に盛り込んだ。

なお、痙縮の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の障害の一徴候であり、本剤は痙縮の原因疾患に関係なく筋緊張亢進が認められる場合に使用され、痙縮を改善すると考えられる。脳卒中以外の疾患に由来する痙縮患者に対して、本申請の用量を含む本剤の投与により有効性が示されたとの臨床報告も複数ある（2.5.4.1.2、2.5.4.1.3.

参照)。したがって、脳卒中後の痙縮のみならず、その他の原因疾患による痙縮についても同様の用法・用量とした。

2.5.4.2.2. 下肢痙縮に対する設定根拠

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内検証的試験（512 試験）では、対象となる筋に本剤計 300U を投与した。

主要評価項目とした足関節の MAS 変化量に基づく AUC（投与後 12 週間）において、BTX-300U 群とプラセボ群との間に有意差が認められ、本剤 300U のプラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 $[-5.841, -1.016]$ 、 $p=0.006$ [t 検定]）。有効性の持続に関し、足関節の MAS がベースラインから 1 段階以上改善し、再びベースライン値に戻った時点までの投与時からの期間（効果持続期間）の中央値は 12 週間であった。なお、安全性については、新たに注意喚起を促すような事象、異常変動の発現は認められなかった。

以上の成績より、日本人における下肢痙縮に対する本剤の用量を最大 300U とした。また、上肢痙縮に対する用法と同様に、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、ならびに、複数の緊張筋に合計 300 単位を分割して筋肉内注射することとし、各筋への推奨投与量を添付文書案の【用法・用量に関する使用上の注意】に盛り込んだ。

なお、上肢痙縮と同様に、痙縮の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の障害の一徴候であり、本剤は痙縮の原因疾患に関係なく筋緊張亢進が認められる場合に使用され、痙縮を改善すると考えられる。また、脳卒中以外の疾患に由来する痙縮患者に対し、本申請の用量を含む本剤の投与により有効性が示されたとの臨床報告も複数ある（2.5.4.1.2.、2.5.4.1.3.参照）。したがって、脳卒中後の痙縮のみならず、その他の原因疾患による痙縮についても同様の用法・用量とした。

2.5.4.2.3. 複数適応に投与する際の上限

海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計 360 単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましいが、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とした（1.8.1.参照）。

2.5.4.3. 耐薬性

本剤の有効成分は A 型ボツリヌス毒素であることから、本剤の投与を長期間繰り返した場合、体内の免疫応答により本剤に対する中和抗体が産生される可能性がある。国内 4 試験では本剤に対する抗体検査を実施しなかったが、海外 5 試験で本剤を投与された 449 例（上肢痙縮：380 例、下肢痙縮：69 例）に対し抗体検査を実施した結果、本剤に対する抗体陽性例が上肢痙縮で 2 例に認められた。このうち、1 例は、本剤投与初期は効果がみられたが、

その後本剤が奏功しなくなった。また、もう 1 例は投与前の抗体検査結果が得られていないが、投与初期からすべての投与時において本剤が奏功しなかったため、もともと耐性を有していた可能性が考えられた（2.7.3.5 参照）。

したがって、本剤の中和抗体が産生される可能性は否めないことから、添付文書（案）には、これまでどおり、中和抗体産生に関する使用上の注意を記載し注意を促すこととした（1.8.1.参照）。

2.5.4.4. 有効性の結論

国内で実施した検証的試験（509 試験）の成績より、脳卒中後の上肢痙縮患者に対する本剤 240U の有効性が以下のとおり示された。

- 手関節の痙縮の改善効果において、プラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 $[-10.567, -3.093]$ 、 $p < 0.001$ [t 検定]）。
- 手関節の痙縮改善効果は、投与後約 3 ヶ月間持続した。
- 上肢痙縮が改善された結果、上肢の位置異常や着衣動作などの日常生活動作も、プラセボに比べ改善した。
- 医師、被験者および理学／作業療法士からの機能障害度に関する全般的印象は、プラセボに比べ良好であった。
- 最大 4 回までの反復投与においても、各投与回で以上の評価項目の改善効果が示された。
- 本剤がリハビリテーションに対して有益性を与えたと評価された症例の割合は 83%（15/18 例）であった。

国内で実施した検証的試験（512 試験）の成績より、脳卒中後の下肢痙縮患者に対する本剤 300U の有効性が以下のとおり示された。

- 足関節の痙縮に対する改善効果を検討したところ、プラセボに対する優越性が検証された（95%信頼区間 $[-5.841, -1.016]$ 、 $p = 0.006$ [t 検定]）。
- 足関節の痙縮の改善効果は、投与後約 3 ヶ月間持続した。
- 最大 4 回までの反復投与においても、各投与回で足関節の痙縮の改善効果が示された。
- 歩行スケールおよび歩行速度は、プラセボと有意差を示さなかった。
- 機能障害度に関する全般的印象は、医師による評価ではプラセボに比べ良好であったが、被験者および理学／作業療法士による評価ではプラセボと有意差を示さなかった。
- 単回投与時に明確に有効性を示せなかった、歩行スケール、歩行速度および機能障害度に関する全般的印象については、反復投与を続けた結果、改善効果が示された。
- 本剤がリハビリテーションに対して有益性を与えたと評価された症例の割合は 91%（21/23 例）であった。

海外臨床報告より、頭部外傷、脊髄損傷およびその他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮について、脳卒中後の痙縮と同様に本剤の有効性が確認された。また、1 つの試験で複数の原因疾患による痙縮患者を対象に BTX が投与された臨床報告からも、同様に本剤の有効性が報告されている。

したがって、痙縮の原因疾患に限定することなく生じた痙縮に対して本剤を投与することは妥当であり、同様に有効性を示すと考ええる。

2.5.5. 安全性の概括評価

上肢痙縮または下肢痙縮を有する患者に本剤（BTX）を投与した際の安全性については、国内外 21 試験（表 2.5.5-1、表 2.5.5-2、表 2.5.5-3：以下、各試験番号は 3 桁または 3 桁/3 桁で記載）で脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮を有する患者を対象に本剤の安全性を検討し、国内 4 試験の成績を評価資料、海外併合データおよび現在実施中で海外併合データに含まれていない 057 試験（表 2.5.5-3）の中間成績を参考資料とした。

国内試験成績の主体は、プラセボを対照とした 2 つの検証的試験（上肢－BTX108509 試験：以下、509 試験、下肢－BTX108512 試験：以下、512 試験）の成績とし、当該 2 試験の有害事象発現状況を海外 16 試験の併合データと比較した。当該 2 試験は二重盲検期（以下、DB 期）とオープンラベル期（以下、OL 期）の 2 期構成であり初回投与から通算 48 週間評価した。なお、当該 2 試験では、投与量、投与部位が異なることから、上肢痙縮または下肢痙縮に分けて概括した。

また、脳卒中以外の原因疾患（頭部外傷、脊髄損傷、その他の疾患〔多発性硬化症など〕）に由来する痙縮患者、原因疾患を問わず痙縮を有する患者に本剤を投与した際の安全性は、2.5.4 で記載した海外臨床報告のうち、安全性について記載された臨床報告を概括した。

したがって、成人の痙縮患者に本剤を投与した際の安全性は、原因疾患別に分け以下の構成で概括する。

1. 脳卒中後の痙縮患者に対する安全性（臨床試験成績：2.5.5.1.1 参照）
 - 1) 評価資料：国内 4 試験（上肢－2 試験、下肢－2 試験）
 - 2) 参考資料：海外 17 試験（上肢－12 試験、下肢－4 試験、上肢および下肢－1 試験）
 - 海外併合データ¹⁾：試験を完了した 16 試験の安全性併合データを提示
 - 057 試験（対象：呼吸機能が低下した上肢痙縮患者）：現在実施中であるため海外併合データに含まれないが、呼吸機能に関する中間成績を概括
2. 脳卒中以外の原因疾患に由来する痙縮患者に対する安全性（海外臨床報告 5 報：2.5.5.1.2 参照）
 - 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮：2 報
 - その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮：3 報
3. 原因疾患を問わない痙縮患者に対する安全性（国内外臨床報告 19 報：2.5.5.1.3 参照）

1) 海外 030 試験は、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮を有する患者を対象に実施したが、海外併合データでは、上肢痙縮患者を対象とした試験として取り扱った。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた国内 4 試験の一覧（評価資料）

試験番号 (Study No.) [試験報告書添付場所]	試験デザイン		投与群、投与量 ¹	安全性 解析対象 例数	投与回数	評価期間	
＜対象：上肢痙縮患者＞							
910 試験 ² (191622-910) [5.3.5.1.1]	多施設共同 非盲検 ステップワイズ方式 3用量比較		300U 群 (STEP 3)：300 (270) U	6	18	単回	12 週間
			200U 群 (STEP 2)：200 (180) U	6			
			100U 群 (STEP 1)：100 (90) U	6			
509 試験 (BTX108509) [5.3.5.1.2：中間報告書] [5.3.5.1.17：最終報告書]	DB 期	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	BTX-240U 群：240 (200) U	51	109	単回	12 週間
			BTX-150U 群：150 (120) U	21			
			プラセボ-240U 群	26			
			プラセボ-150U 群	11			
	OL 期	多施設共同 非盲検非対照	BTX 継続/切替：240 (200) U	97	最大 3 回 ³	36 週間	
＜対象：下肢痙縮患者＞							
911 試験 ² (191622-911) [5.3.5.1.3]	多施設共同 非盲検 ステップワイズ方式 3用量比較		300U 群 (STEP 3)：300 (225) U	6	20	単回	12 週間
			200U 群 (STEP 2)：200 (150) U	7			
			100U 群 (STEP 1)：100 (75) U	7			
512 試験 (BTX108512) [5.3.5.1.4：中間報告書] [5.3.5.1.18：最終報告書]	DB 期	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	BTX-300U 群：300U	58	120	単回	12 週間
			-----	62			
	OL 期	多施設共同 非盲検非対照	BTX 継続/切替：300U	107	最大 3 回 ³	36 週間	

1 : 括弧内の投与量は、母指痙縮（上肢）または足部内反（下肢）が認められない場合。

2 : 910 試験、911 試験では、100U 群（STEP 1）の投与後 4 週までの安全性データを確認した上で 200U 群（STEP 2）の投与を開始するステップワイズ方式を採用し、300U 群（STEP 3）への移行も同様とした。

3 : 少なくとも 12 週間隔で再投与。

表 2.5.5-2 海外併合データに含まれる海外 16 試験の一覧（参考資料）（1/2）

試験番号 (Study No./地域) [試験報告書添付場所]	試験デザイン		投与群、投与量 ¹		安全性 解析対象 例数	投与回数	評価期間	
<対象：上肢痙縮患者>								
008 試験 (191622-008/米国) [5.3.5.1.5/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		240U 群：240 (200) U ----- プラセボ群		64 ----- 62	126	単回	12 週間
130 試験 (BTOX-130-8051/米国) [5.3.5.1.6/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		300U 群 ----- 150U 群 ----- 75U 群 ----- プラセボ群		10 ----- 9 ----- 10 ----- 10	39	単回	16 週間
133/134 試験 (BTOX-133/134-8051/米国) [5.3.5.1.7/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		360U 群 ----- 180U 群 ----- 90U 群 ----- プラセボ群		21 ----- 23 ----- 21 ----- 26	91	1～2 回 ³	24 週間
418/422 試験 (BTOX-418/422-8051/欧州) [5.3.5.1.8/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		360U 群 ----- 180U 群 ----- 90U 群 ----- プラセボ群		23 ----- 23 ----- 23 ----- 19	88	単回	12 週間
065 試験 (191622-065/米国) [5.3.5.1.9/ref]	DB 期	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	BTX 群：200～360U ----- プラセボ群		41 ----- 21	62	2 回 ³	24 週間
	OL 期	多施設共同 非盲検非対照	BTX 継続/切替：200～360U		51			
044 試験 (191622-044/米国) [5.3.5.1.10/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		治療 グループ	BTX 群：220, 240 (200) U ----- プラセボ群	22 ----- 8	61	2 回 ³	32 週間
			無治療グループ		31			
025 試験 ² (191622-025/米国) [5.3.5.2.1/ref]	多施設共同 非盲検非対照		200～240U ⁴		110		1～3 回 ³	42 週間
056 試験 (191622-056/米国, カナダ) [5.3.5.2.2/ref]	多施設共同 非盲検非対照		200～400U ⁴	250U≤群 ----- <250U 群	213 ----- 66	279	5 回 まで ³	54 週間
428/432 試験 ² (BTOX-428/432-8051/欧州) [5.3.5.2.3/ref]	多施設共同 非盲検非対照		最大 360U ⁴	高用量群：270～360U ----- 中用量群：130～<270U ----- 低用量群：<130U	56 ----- 10 ----- 0	66	単回	12 週間
416 試験 (OCUL-416-8051/ボ [®] ルトカ [®] ル) [5.3.5.2.4/ref]	多施設共同 非盲検非対照		25～150U		19		単回	3 ヶ月
417 試験 (BOTX-417-8051/ボ [®] ーランド [®]) [5.3.5.2.5/ref]	多施設共同 非盲検非対照		25～150U		24		単回	3 ヶ月

1：括弧内の投与量は母指痙縮（上肢）が認められない場合。

2：191622-025 試験の対象患者：191622-008 試験の完了例、428/432 試験の対象患者：418/422 試験の完了例。

3：少なくとも 12 週間隔で再投与

（065 試験では 12 または 18 週に再投与基準に合えば 2 回目投与可能。044 試験は治療グループにおける投与回数）。

4：医師の判断により投与量を調整。

表 2.5.5-2 海外併合データに含まれる海外 16 試験の一覧（参考資料）（2/2）

試験番号 (Study No./地域) [試験報告書添付場所]	試験デザイン		投与群、投与量 ¹		安全性 解析対象 例数	投与回数	評価期間
＜対象：痙縮（上肢／下肢）患者＞							
030 試験 (191622-030/米国) [5.3.5.1.16/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		360U 群	36	108	2 回 ²	最長 18 週間
			240U 群	36			
			プラセボ群	36			
＜対象：下肢痙縮患者＞							
702 試験 (BTOX-702-8051/豪州) [5.3.5.1.12/ref]	DB 期	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	BTX-300U 群：300U	28	85	単回	18～20 週間
			BTX-200U 群：200U	28			
			プラセボ-300U 群	15			
			プラセボ-200U 群	14			
	OL 期	多施設共同 非盲検非対照	BTX 継続/切替：200 または 300U ³	70	単回	12 週間	
138/139 試験 (BTOX-138/139-8051/米国) [5.3.5.1.13/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		4 U/kg 群：160～320U (200～400U)	33	96	1～2 回 ⁴	24 週間
			2 U/kg 群：80～160U (120～240U)	36			
			プラセボ群	27			
501 試験 (191622-501/欧州) [5.3.5.1.14/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較		4 U/kg 群：3.6～5.6 U/kg	45	131	単回	14 週間
			2 U/kg 群：1.8～3.3 U/kg	45			
			プラセボ群	41			
502 試験 ⁵ (191622-502/欧州) [5.3.5.1.15/ref]	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較		4 U/kg 群：3.6～5.6 U/kg	48	91	単回	12 週間
			2 U/kg 群：1.8～3.3 U/kg	43			

1：138/139 試験では体重により投与量が規定されており、括弧内は 2 回目の投与量（前脛骨筋または後脛骨筋を追加して投与した場合）。

2：12 週時に FEV₁ が正常予測値の 50% 以上である場合のみ 2 回目の投与可能。

3：医師の判断により投与量を調整。

4：12 または 18 週時に再投与基準に合えば 2 回目投与可能。

5：191622-502 試験の対象患者：191622-501 試験の完了例。

表 2.5.5-3 現在実施している海外 057 試験の概略（参考資料）

試験番号 (Study No./地域) [試験報告書添付場所]	試験デザイン	投与群、投与量	安全性 解析対象 例数		投与回数	評価期間
<対象：上肢痙縮患者>						
057 試験 (191622-057/米国, 欧州) [5.3.5.1.11/ref]	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	360U 群	35	99	反復 ¹	約 72 ヶ月 (実施中)
		240U 群	35			
		プラセボ群	29			

1：少なくとも 12 週間隔で再投与。

【評価項目】

国内 4 試験では有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図を評価項目とし、509 試験では肺機能検査も評価した。海外では、すべての試験で有害事象を評価項目としたが、その他の項目は各試験で異なり、臨床検査は 7 試験、バイタルサインは 9 試験、肺機能検査は 4 試験、12 誘導心電図は 1 試験で評価した。

2.5.5.1. 成人痙縮患者に対する安全性

2.5.5.1.1. 脳卒中後の痙縮患者に対する安全性（臨床試験成績）

2.5.5.1.1.1. 解析対象例数

国内4試験における本剤投与例は、上肢痙縮患者124例（509試験-DB期から投与：72例／OL期から投与：34例、910試験：18例）、下肢痙縮患者135例（512試験-DB期から投与：58例／OL期から投与：57例、911試験：20例）であり、計259例を安全性解析対象とした（表2.5.5-4）。海外併合データでは、本剤投与例を3用量グループ、すなわち高用量群（Upper）：250U以上、中用量群（Middle）：150U以上250U未満、低用量群（Lower）：150U未満に分け、上肢痙縮患者、下肢痙縮患者それぞれを対象にプラセボ対照／二重盲検比較試験への組み入れ症例を併合したDBPC（Double-Blind, Placebo-Controlled）解析対象、本剤を投与した全例を併合したAll-BTX解析対象の2つを用いて解析した（表2.5.5-5）。なお、海外併合データにおける本剤投与例（All-BTX解析対象）は、上肢痙縮患者770例、下肢痙縮患者266例、計1036例であった。

表 2.5.5-4 安全性解析対象例数：国内4試験

試験番号		症例数	BTX 投与			プラセボ投与 ¹	
【対象：上肢痙縮患者】							
<検証的試験：プラセボ対照、二重盲検比較>							
509 試験	DB 期	109	72	BTX-240U：51 BTX-150U：21		37	プラセボ-240U：26 プラセボ-150U：11
	OL 期 ²	97	240U→240U：43 150U→240U：20 プラセボ→240U：34				
<探索的試験：非盲検、3 用量比較>							
910 試験 ³		18	300U (STEP 3) 6	200U (STEP 2) 6	100U (STEP 1) 6		
【対象：下肢痙縮患者】							
<検証的試験：プラセボ対照、二重盲検比較>							
512 試験	DB 期	120	BTX-300U：58			プラセボ：62	
	OL 期 ²	107	300U→300U：50 プラセボ→300U：57				
<探索的試験：非盲検、3 用量比較>							
911 試験 ³		20	300U (STEP 3) 6	200U (STEP 2) 7	100U (STEP 1) 7		

1：比較するBTXの各用量群と同液量を各プラセボ群に投与。

2：投与群はDB期→OL期で表示。

3：910試験、911試験では、試験デザインとしてステップワイズ方式を採用し、100U群（STEP 1）の投与後4週までの安全性データを確認した上で200U群（STEP 2）の投与を開始し、300U群（STEP 3）への移行も同様とした。

表 2.5.5-5 安全性解析対象例数：海外併合データ

解析対象	BTX 投与				プラセボ 投与	合計
	Upper (250U~)	Middle (150~<250U)	Lower (<150U)	計		
【対象：上肢痙縮患者】						
DBPC 解析対象	124	184	54	362	182	544
All-BTX 解析対象	363	305	102	770		
【対象：下肢痙縮患者】						
DBPC 解析対象	86	90	37	213	97	310
All-BTX 解析対象	124	100	42	266		

Data Source：5.3.5.3.1/ref (ISS Tables)－Table 1-1.1, 1-1.2

2.5.5.1.1.2. 曝露状況

国内4試験における単回投与（または初回投与）での本剤曝露量は、上肢痙縮患者を対象とした910試験では300U群、200U群、100U群がそれぞれ285~300U、180~200U、90~100Uの範囲であり、509試験のDB期ではBTX-240U群、BTX-150U群がそれぞれ200~240U、120~150Uの範囲であった。また、下肢痙縮患者を対象とした911試験では300U群、200U群がそれぞれ225~300U、150~200Uの範囲、100U群は全例が100Uであり、512試験のDB期ではBTX-300U群全例が300Uであった（表2.5.5-6）。

本申請における2つの検証的試験（509試験、512試験）では、本剤投与回数4回の反復投与例が存在するが、509試験では本剤の1回投与が106例、2回投与が89例、3回投与が69例、4回投与が30例、最大投与量は240Uであり、512試験では1回投与が115例、2回投与が99例、3回投与が72例、4回投与が29例であり、全例が規定投与量どおりで最大投与量は300Uであった（表2.5.5-7）。

海外併合データにおける本剤の最大投与量は、上肢痙縮患者に600U、下肢痙縮患者に450Uであったが、両解析対象の3用量グループにおける本剤曝露量（中央値）は、投与回を通じて同様であった（表2.5.5-8）。

表 2.5.5-6 曝露状況（単回投与）：国内4試験

投与量 (U)	対象：上肢痙縮患者				
	910 試験			509 試験-DB 期	
	300U (STEP 3) (N=6)	200U (STEP 2) (N=6)	100U (STEP 1) (N=6)	BTX-240U (N=51)	BTX-150U (N=21)
中央値 (範囲)	300 (285~300)	200 (180~200)	100 (90~100)	240 (200~240)	150 (120~150)

投与量 (U)	対象：下肢痙縮患者			
	911 試験			512 試験-DB 期
	300U (STEP 3) (N=6)	200U (STEP 2) (N=7)	100U (STEP 1) (N=7)	BTX-300U (N=58)
中央値 (範囲)	300 (225~300)	200 (150~200)	100 (100~100)	300 (300~300)

Data Source : 5.3.5.1.1-表 12.1（要約統計量は Microsoft Excel を用いて集計）、5.3.5.1.2-Table 8.2.1 (SAC-1)

5.3.5.1.3-表 12.1（要約統計量は Microsoft Excel を用いて集計）、5.3.5.1.4-Table 8.2.1 (SAC-1)

・509試験、512試験ともにDB期における投与量は、液量からの換算値。

表 2.5.5-7 曝露状況（投与回別）：509試験、512試験（1/2）

投与回数／投与量 (U)		509 試験（対象：上肢痙縮患者）		
		240U→240U (N=51)	150U→240U (N=21)	プラセボ→240U (N=34)
1 回目	n	51	21	34
	中央値 (範囲)	240 (200~240)	150 (120~150)	240 (200~240)
2 回目	n	43	20	26
	中央値 (範囲)	240 (200~240)	240 (190~240)	240 (200~240)
3 回目	n	35	16	18
	中央値 (範囲)	240 (200~240)	240 (200~240)	240 (200~240)
4 回目	n	21	9	
	中央値 (範囲)	240 (200~240)	240 (200~240)	

表 2.5.5-7 曝露状況（投与回別）：509 試験、512 試験（2/2）

投与回数／投与量 (U)		512 試験（対象：下肢痙縮患者）	
		300U→300U (N=58)	プラセボ→300U (N=57)
1 回目	n	58	57
	中央値 (範囲)	300 (300~300)	300 (300~300)
2 回目	n	50	49
	中央値 (範囲)	300 (300~300)	300 (300~300)
3 回目	n	43	29
	中央値 (範囲)	300 (300~300)	300 (300~300)
4 回目	n	29	
	中央値 (範囲)	300 (300~300)	

Data Source : 5.3.5.1.2—Table 8.2.1 (SAC-2), 5.3.5.1.4—Table 8.2.1 (SAC-2), 5.3.5.1.17—Table 8.2.1 (SAC-3),
5.3.5.1.18—Table 8.2.1 (SAC-3)

- ・DB 期の初回投与から通算 48 週時までのデータを解析。
- ・509 試験、512 試験ともに投与量は、液量からの換算値。
- ・投与群は DB 期→OL 期で表示。

表 2.5.5-8 曝露状況：海外併合データ

投与回数	投与量 (U)	BTX 投与		
		Upper (250U~)	Middle (150~<250U)	Lower (<150U)
対象：上肢痙縮患者				
DBPC 解析対象		N=124	N=184	N=54
1 回目	n	124	184	54
	中央値 (範囲)	360 (250~400)	220 (150~240)	90 (58~92)
2 回目	n	43	60	23
	中央値 (範囲)	360 (260~360)	240 (180~240)	90 (15~100)
3 回目	n	2	1	4
	中央値 (範囲)	360 (360~360)	180 (180~180)	86 (60~90)
All-BTX 解析対象		N=363	N=305	N=102
1 回目	n	363	305	102
	中央値 (範囲)	360 (250~425)	200 (150~240)	90 (35~125)
2 回目	n	337	195	24
	中央値 (範囲)	360 (250~600)	220 (175~240)	90 (15~130)
3 回目	n	204	112	5
	中央値 (範囲)	392.5 (250~410)	200 (180~245)	90 (60~140)
4 回目	n	177	46	2
	中央値 (範囲)	395 (250~410)	200 (150~245)	112.5 (100~125)
5 回目	n	122	14	1
	中央値 (範囲)	400 (250~400)	200 (200~245)	100 (100~100)
対象：下肢痙縮患者				
DBPC 解析対象		N=86	N=90	N=37
1 回目	n	86	90	37
	中央値 (範囲)	300 (250~400)	200 (150~240)	120 (100~140)
2 回目	n	20	22	9
	中央値 (範囲)	320 (250~400)	200 (150~240)	140 (100~140)
All-BTX 解析対象		N=124	N=100	N=42
1 回目	n	124	100	42
	中央値 (範囲)	300 (250~450)	200 (150~240)	120 (100~140)
2 回目	n	92	52	15
	中央値 (範囲)	300 (250~400)	200 (150~240)	140 (100~140)

Data Source : 5.3.5.3.1/ref (ISS Tables)—Table 2-1.1, 2-1.2, 2-1.3, 2-1.4

- ・1 用量以上の投与例については、各用量に組み入れカウントした。

2.5.5.1.1.3. 人口統計学的特性

上肢痙縮患者を対象とした国内 2 試験における各群の開始時における人口統計学的特性は、年齢（中央値）が 54~65 歳、男性が半分以上を占めた（表 2.5.5-9）。

下肢痙縮患者を対象とした 2 試験では、年齢が 57~64 歳、911 試験の 100U 群のみ女性が多くを占めたため体重も軽量（中央値：49.0 kg）と推察されたが、その他の群では男性が多くを占めた（表 2.5.5-10）。

なお、国内 4 試験の人種はすべてアジア人（日本人）であった。

また、検証的試験である 509 試験、512 試験の OL 期開始時の人口統計学的特性は、先行した DB 期の開始時と大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-9 人口統計学的特性：910 試験、509 試験-DB 期（上肢痙縮患者）

試験番号		910 試験				509 試験-DB 期			
解析対象		SP(=FAS)				SP			
特性		300U (STEP 3) (N=6)	200U (STEP 2) (N=6)	100U (STEP 1) (N=6)	計 (N=18)	BTX- 240U (N=51)	BTX- 150U (N=21)	BTX 全体 (N=72)	プラセボ 全体 (N=37)
年齢(歳)	中央値	54	59.5	61	59	65	63	63	63
	範囲	22~69	55~69	46~71	22~71	45~80	34~77	34~80	36~79
	<60	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	9 (50%)	17 (33%)	8 (38%)	25 (35%)	10 (27%)
性別	60~	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	9 (50%)	34 (67%)	13 (62%)	47 (65%)	27 (73%)
	女性	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)	6 (33%)	15 (29%)	2 (10%)	17 (24%)	18 (49%)
性別	男性	3 (50%)	4 (67%)	5 (83%)	12 (67%)	36 (71%)	19 (90%)	55 (76%)	19 (51%)
体重(kg)	中央値	64.25	61.33	61.775	62.0	60.5	63.0	61.8	60.0
身長(cm)	中央値	162.0	161.0	162.25	161.0	164	162	164	157

Data Source : 5.3.5.1.1—表 11.2a, Listing 16.2.4, 5.3.5.1.2—Table 6.8.3 (SAC-1)

表 2.5.5-10 人口統計学的特性：911 試験、512 試験-DB 期（下肢痙縮患者）

試験番号		911 試験				512 試験-DB 期	
解析対象		SP(=FAS)				SP	
特性		300U (STEP 3) (N=6)	200U (STEP 2) (N=7)	100U (STEP 1) (N=7)	計 (N=20)	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)
年齢(歳)	中央値	62	57	61	61	63	64
	範囲	46~73	44~65	51~71	44~73	37~78	32~76
	<60	2 (33%)	4 (57%)	2 (29%)	8 (40%)	16 (28%)	19 (31%)
性別	60~	4 (67%)	3 (43%)	5 (71%)	12 (60%)	42 (72%)	43 (69%)
	女性	0	0	5 (71%)	5 (25%)	8 (14%)	16 (26%)
性別	男性	6 (100%)	7 (100%)	2 (29%)	15 (75%)	50 (86%)	46 (74%)
体重(kg)	中央値	62.925	62.0	49.0	62.0	66.0	64.0
身長(cm)	中央値	163.5	170.0	156.0	162	165	163

Data Source : 5.3.5.1.3—表 11.2a, Listing 16.2.4, 5.3.5.1.4—Table 6.8.3 (SAC-1)

海外併合データにおける人口統計学的特性は、下肢痙縮患者における DBPC 解析対象の低用量群で女性が多くを占めた以外は、上肢痙縮患者、下肢痙縮患者のいずれの解析対象でも同様であり、各用量グループの年齢（中央値）は 54~61 歳で、男性、白人が多くを占めた（表 2.5.5-11）。

表 2.5.5-11 人口統計学的特性：海外併合データ

		BTX 投与				プラセボ投与
		Upper (250U~)	Middle (150~<250U)	Lower (<150U)	計	
【対象：上肢痙縮患者】						
DBPC 解析対象		N=124	N=184	N=54	N=362	N=182
年齢 (歳)	中央値	60	60	57	59.5	61
	範囲	27~82	23~88	28~80	23~88	18~87
	<65	79 (63.7%)	117 (63.6%)	37 (68.5%)	233 (64.4%)	110 (60.4%)
	65~	45 (36.3%)	67 (36.4%)	17 (31.5%)	129 (35.6%)	72 (39.6%)
	性別	女性	53 (42.7%)	86 (46.7%)	17 (31.5%)	156 (43.1%)
	男性	71 (57.3%)	98 (53.3%)	37 (68.5%)	206 (56.9%)	98 (53.8%)
	人種	白人	104 (83.9%)	153 (83.2%)	43 (79.6%)	300 (82.9%)
黒人		13 (10.5%)	21 (11.4%)	11 (20.4%)	45 (12.4%)	29 (15.9%)
体重 (kg)	中央値	75.0	75.0	77.65	75.0	73.65
身長 (cm)	中央値	167.6	168.0	170.35	169.0	170.0
All-BTX 解析対象		N=363	N=305	N=102	N=770	
年齢 (歳)	中央値	58	60	56	59	
	範囲	21~88	18~88	22~80	18~88	
	<65	246 (67.8%)	193 (63.3%)	71 (71.0%)	510 (66.4%)	
	65~	117 (32.2%)	112 (36.7%)	29 (29.0%)	258 (33.6%)	
	性別	女性	164 (45.2%)	142 (46.6%)	29 (28.4%)	
男性		199 (54.8%)	163 (53.4%)	73 (71.6%)	435 (56.5%)	
人種	白人	307 (84.6%)	244 (80.0%)	91 (89.2%)	642 (83.4%)	
	黒人	38 (10.5%)	46 (15.1%)	11 (10.8%)	95 (12.3%)	
体重 (kg)	中央値	78.0	75.6	77.3	76.8	
身長 (cm)	中央値	170.2	170.0	171.0	170.2	
【対象：下肢痙縮患者】						
DBPC 解析対象		N=86	N=90	N=37	N=213	N=97
年齢 (歳)	中央値	56.5	54.5	55	56	55
	範囲	25~81	20~79	29~77	20~81	34~78
	<65	62 (72.1%)	66 (73.3%)	25 (67.6%)	153 (71.8%)	70 (72.2%)
	65~	24 (27.9%)	24 (26.7%)	12 (32.4%)	60 (28.2%)	27 (27.8%)
	性別	女性	24 (27.9%)	28 (31.1%)	20 (54.1%)	72 (33.8%)
男性		62 (72.1%)	62 (68.9%)	17 (45.9%)	141 (66.2%)	64 (66.0%)
人種	白人	81 (94.2%)	80 (88.9%)	32 (86.5%)	193 (90.6%)	91 (93.8%)
	黒人	2 (2.3%)	3 (3.3%)	3 (8.1%)	8 (3.8%)	4 (4.1%)
体重 (kg)	中央値	75.5	76.0	65.0	72.0	75.9
身長 (cm)	中央値	170.0	169.0	167.0	170.0	170.0
All-BTX 解析対象		N=124	N=100	N=42	N=266	
年齢 (歳)	中央値	57	54.5	54	56	
	範囲	25~81	20~79	29~77	20~81	
	<65	88 (71.0%)	72 (72.0%)	30 (71.4%)	190 (71.4%)	
	65~	36 (29.0%)	28 (28.0%)	12 (28.6%)	76 (28.6%)	
	性別	女性	33 (26.6%)	30 (30.0%)	23 (54.8%)	
男性		91 (73.4%)	70 (70.0%)	19 (45.2%)	180 (67.7%)	
人種	白人	119 (96.0%)	90 (90.0%)	36 (85.7%)	245 (92.1%)	
	黒人	2 (1.6%)	3 (3.0%)	4 (9.5%)	9 (3.4%)	
体重 (kg)	中央値	76.0	76.0	65.25	73.00	
身長 (cm)	中央値	170.0	169.0	167.3	170.0	

Data Source : 5.3.5.3.1/ref (ISS Tables) – Table 3-1.1, 3-1.2, 3-1.3, 3-1.4

2.5.5.1.1.4. 有害事象

本項では、(1) プラセボを対照とした2つの国内検証的試験（509試験、512試験）のDB期（初回投与から12週時まで）における有害事象、副作用（治験薬との因果関係を否定できない有害事象）の発現状況を概括し、また、(2) 当該2試験のDB期初回投与から通算24週時までの有害事象、副作用の発現状況を海外併合データと比較した。

(1) 発現状況

<対象：上肢痙縮患者>

509試験のDB期では、本剤2用量（各群の最大投与量：150, 240U）を投与した際の安全性をプラセボ投与と比較した。

DB期（初回投与から12週時まで）における有害事象の発現率は、BTX-240U群47%、BTX-150U群38%であり、プラセボ全体（57%）と比べて低率であった（表2.5.5-12）。本剤の各用量群で複数例（2例以上）に発現した有害事象は、BTX-240U群が鼻咽頭炎7例（14%）、四肢痛3例（6%）、血中CPK増加2例（4%）、BTX-150U群が鼻咽頭炎3例（14%）、上気道の炎症2例（10%）であった。また、重度の事象はBTX-240U群3例に発現し、その内訳は膿胸、顔面骨骨折、上腕骨骨折、脛骨骨折、外傷性頭蓋内出血、胸膜炎（各1例：重複例を含む）であったが、いずれの事象も担当医師により本剤との因果関係を否定された。

副作用の発現率は、BTX-240U群4%、BTX-150U群10%であり、プラセボ全体（8%）と同程度であった（表2.5.5-12）。本剤投与群における副作用は、BTX-240U群では血中CPK増加2例（4%）、注射部位内出血1例（2%）、BTX-150U群では関節痛、挫傷、転倒が各1例（5%）に発現し、いずれの事象も軽度であった。

表 2.5.5-12 有害事象・副作用発現状況：509試験-DB期（上肢痙縮患者）

基本語(PT)	BTX-240U (N=51)	BTX-150U (N=21)	BTX 全体 (N=72)	プラセボ全体 (N=37)
<本剤投与例で複数例（2例以上）に発現した有害事象>				
有害事象発現例数	24 (47%)	8 (38%)	32 (44%)	21 (57%)
鼻咽頭炎	7 (14%)	3 (14%)	10 (14%)	4 (11%)
四肢痛	3 (6%)	0	3 (4%)	0
上気道の炎症	1 (2%)	2 (10%)	3 (4%)	2 (5%)
血中 CPK 増加	2 (4%)	0	2 (3%)	1 (3%)
挫傷	1 (2%)	1 (5%)	2 (3%)	3 (8%)
関節痛	1 (2%)	1 (5%)	2 (3%)	0
<すべての副作用>				
副作用発現例数	2 (4%)	2 (10%)	4 (6%)	3 (8%)
血中 CPK 増加	2 (4%)	0	2 (3%)	0
注射部位内出血	1 (2%)	0	1 (1%)	0
関節痛	0	1 (5%)	1 (1%)	0
挫傷	0	1 (5%)	1 (1%)	0
転倒	0	1 (5%)	1 (1%)	0

Data Source：5.3.5.1.2—Table 8.3.2 (SAC-1), 8.4.2 (SAC-1)

・DB期（初回投与から12週時まで）にBTX全体で複数例（2例以上）に発現した有害事象、すべての副作用（治験薬との因果関係ありと判定された有害事象）を表示し、プラセボ全体でのみ発現した有害事象、副作用は非表示。

<対象：下肢痙縮患者>

512試験のDB期では、本剤1用量（300U）を投与した際の安全性をプラセボ投与と比較検討した。

DB期（初回投与から12週時まで）における有害事象の発現率は、BTX-300U群45%であり、プラセボ群（44%）と同程度であった（表2.5.5-13）。BTX-300U群に複数例（2例以上）に発現した有害事象は、鼻咽頭炎8例（14%）、筋痛、注射部位疼痛が各3例（5%）、狭心症2例（3%）であった。また、重度の事象は、腓骨骨折、狭心症が各1例、計2例に発現したが、いずれの事象も担当医師により本剤との因果関係を否定された。

副作用の発現率は、BTX-300U群12%であり、プラセボ群（11%）と同程度であった。BTX-300U群における副作用は、筋痛、注射部位疼痛が各3例（5%）、投与部位疼痛、関節捻挫が各1例（2%）に発現し、いずれの事象も軽度または中等度であった。

表 2.5.5-13 有害事象・副作用発現状況：512試験-DB期（下肢痙縮患者）

基本語 (PT)	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)
<本剤投与例で複数例（2例以上）に発現した有害事象>		
有害事象発現例数	26 (45%)	27 (44%)
鼻咽頭炎	8 (14%)	11 (18%)
筋痛	3 (5%)	2 (3%)
注射部位疼痛	3 (5%)	1 (2%)
狭心症	2 (3%)	0
<すべての副作用>		
副作用発現例数	7 (12%)	7 (11%)
筋痛	3 (5%)	2 (3%)
注射部位疼痛	3 (5%)	1 (2%)
投与部位疼痛	1 (2%)	0
関節捻挫	1 (2%)	0

Data Source：5.3.5.1.4－Table 8.3.2 (SAC-1), 8.4.2 (SAC-1)

- ・DB期（初回投与から12週時まで）にBTX-300U群で複数例（2例以上）に発現した有害事象、すべての副作用（治験薬との因果関係ありと判定された有害事象）を表示し、プラセボ群のみに発現した有害事象、副作用は非表示。

(2) 国内外データの比較

<対象：上肢痙縮患者>

上肢痙縮患者を対象とした国内 509 試験の DB 期初回投与から通算 24 週時までに認められたおもな有害事象、副作用の発現状況について、海外併合データと比較した結果の概略は以下のとおりであった（表 2.5.5-14）。

- 1) 本剤投与例全体の全有害事象、全副作用の発現率は、国内外で同程度であった。
 - ・全有害事象の発現率—国内 509 試験：62%、海外併合データ：69.4%
 - ・全副作用の発現率 —国内 509 試験：13%、海外併合データ：10.3%
- 2) 国内 509 試験の本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した有害事象は、白癬感染以外は海外でも認められるものであった。
- 3) 国内 509 試験の本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した副作用は、血中 CPK 増加、無力症（各 2 例, 2%）であり、当該 2 事象は海外で有害事象として認められるものの、副作用として認められるものではなかった。
 なお、当該 2 事象は既知の事象であり、国内添付文書中に CK（CPK）上昇、脱力（感）、倦怠（感）で記載されている。

また、DB 期初回投与から通算 48 週時までに認められたおもな有害事象、副作用の発現状況について、海外併合データと比較した結果の概略は以下のとおりであった（表 2.5.5-14）。

- 1) 本剤投与例全体の全有害事象の発現率は国内でわずかに高く、全副作用の発現率は国内外で同程度であった。
 - ・全有害事象の発現率—国内 509 試験：86%、海外併合データ：69.4%
 - ・全副作用の発現率 —国内 509 試験：16%、海外併合データ：10.3%
- 2) 国内 509 試験の本剤投与例全体で 3%以上に発現した有害事象は、白癬感染以外は海外でも認められるものであった。
- 3) 国内 509 試験の本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した副作用は、血中 CPK 増加（3 例, 3%）、末梢性浮腫、無力症（各 2 例, 2%）であった。血中 CPK 増加、無力症は海外で有害事象として認められるものの、副作用として認められるものではなかった。
 なお、当該 2 事象は既知の事象であり、国内添付文書中に CK（CPK）上昇、脱力（感）、倦怠（感）で記載されている。

なお、海外併合データでは、DBPC 解析対象の本剤投与例、計 362 例に発現したおもな有害事象（発現率上位 3 事象）は、四肢痛（6.1%）、頭痛（4.7%）、鼻咽頭炎（4.1%）であったが、これらはプラセボ投与でも比較的多くみられた事象であった（2.7.4.2.1.1.2 参照）。また、All-BTX 解析対象計 770 例に発現したおもな有害事象は、四肢痛（7.3%）、上気道感染（7.0%）、尿路感染（6.2%）であった（2.7.4.2.1.1.2 参照）。

一方、国内外試験ともに、上肢痙縮患者では感染症が高率に発現する傾向（鼻咽頭炎：国内 26%、海外 4.2%、上気道の炎症／上気道感染：国内 6%、海外 7.0%、尿路感染：海外 6.2%、など）を示したものの、「脳卒中後に感染症を合併することは稀ではなく、呼吸器感染症（22%）は尿路感染症（24%）についで多い」との報告[Langhorne, 2000]もあることから、本剤の投与により発現しやすいというよりは、むしろ脳卒中後の患者に合併して発現しやすい事象と考えた。

表 2.5.5-14 国内外データの比較（上肢痙縮患者）

基本語 (PT)	国内：509 試験				海外：併合データ		
	DB 期 (初回投与から 12 週時まで)		通算 24 週 (DB 期または OL 期)	通算 48 週 (DB 期または OL 期)	DBPC 解析対象		All-BTX 解析対象
	BTX 全体 (N=72)	プラセボ全体 (N=37)	BTX 全体 (N=106)	BTX 全体 (N=106)	BTX 全体 (N=362)	プラセボ (N=182)	BTX 全体 (N=770)
<有害事象>							
有害事象発現例数	32 (44%)	21 (57%)	66 (62%)	91 (86%)	231 (63.8%)	108 (59.3%)	534 (69.4%)
鼻咽頭炎	10 (14%)	4 (11%)	23 (22%)	28 (26%)	15 (4.1%)	6 (3.3%)	32 (4.2%)
挫傷	2 (3%)	3 (8%)	3 (3%)	11 (10%)	7 (1.9%)	2 (1.1%)	24 (3.1%)
湿疹	1 (1%)	0	6 (6%)	7 (7%)	0	0	1 (0.1%)
四肢痛	3 (4%)	0	5 (5%)	6 (6%)	22 (6.1%)	8 (4.4%)	56 (7.3%)
上気道の炎症 ¹	3 (4%)	2 (5%)	4 (4%)	5 (5%)	11 (3.0%)	8 (4.4%)	54 (7.0%)
関節痛	2 (3%)	0	3 (3%)	5 (5%)	11 (3.0%)	4 (2.2%)	24 (3.1%)
擦過傷	1 (1%)	1 (3%)	2 (2%)	5 (5%)	5 (1.4%)	3 (1.6%)	11 (1.4%)
背部痛	0	0	1 (<1%)	5 (5%)	7 (1.9%)	4 (2.2%)	18 (2.3%)
血中 CPK 増加	2 (3%)	1 (3%)	2 (2%)	4 (4%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1%)	4 (4%)	12 (3.3%)	2 (1.1%)	36 (4.7%)
関節捻挫	1 (1%)	0	2 (2%)	3 (3%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	3 (0.4%)
白癬感染	0	0	2 (2%)	3 (3%)	0	0	0
帯状疱疹	1 (1%)	2 (5%)	1 (<1%)	3 (3%)	2 (0.6%)	0	3 (0.4%)
便秘	1 (1%)	0	1 (<1%)	3 (3%)	5 (1.4%)	1 (0.5%)	16 (2.1%)
足部白癬	0	1 (3%)	0	3 (3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)
嘔吐	0	1 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)	5 (1.4%)	2 (1.1%)	11 (1.4%)
感覚鈍麻	0	1 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)	3 (0.8%)	2 (1.1%)	7 (0.9%)
上腕骨骨折	1 (1%)	0	2 (2%)	2 (2%)	0	2 (1.1%)	2 (0.3%)
過角化	0	0	2 (2%)	2 (2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
無力症	0	0	2 (2%)	2 (2%)	2 (0.6%)	1 (0.5%)	5 (0.6%)
<副作用>							
副作用発現例数	4 (6%)	3 (8%)	14 (13%)	17 (16%)	43 (11.9%)	22 (12.1%)	79 (10.3%)
血中 CPK 増加	2 (3%)	0	2 (2%)	3 (3%)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (<1%)	2 (2%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)
無力症	0	0	2 (2%)	2 (2%)	0	0	0

Data Source：5.3.5.1.2—Table 8.3.2, 8.4.2 (SAC-1), 8.12.2, 8.13.2 (SAC-2), 5.3.5.1.17—Table 8.12.2, 8.13.2 (SAC-3), 5.3.5.3.1/ref (ISS Tables)—Table 4-2.1.1, 4-2.2, 4-5.1, 4-5.2

- ・国内 509 試験の DB 期または OL 期（DB 期初回投与から通算 24 週時まで）に本剤投与例全体で複数例（2 例以上）、または DB 期または OL 期（DB 期初回投与から通算 48 週時まで）に本剤投与例全体で 3%以上に発現した有害事象、および本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した副作用（治験薬との因果関係ありと判定された有害事象）を表示。
- ・海外併合データにおける副作用は、「definitely：明らかに関連あり」、「probably：おそらく関連あり」、「possibly：関連あるかもしれない」、「reasonably：（合理的に判断し）関連あり」、「remotely：関連ないかもしれない」と判定された有害事象を集計。

1：海外併合データの有害事象名は Upper respiratory tract infection（上気道感染）で抽出。

<対象：下肢痙縮患者>

下肢痙縮患者を対象とした国内 512 試験の DB 期初回投与から通算 24 週時までに認められたおもな有害事象、副作用の発現状況について、海外併合データと比較した結果の概略は以下のとおりであった（表 2.5.5-15）。

- 1) 本剤投与例全体の全有害事象、全副作用の発現率は、海外に比べて国内で低率であった。
 - ・全有害事象の発現率—国内 512 試験：51%、海外併合データ：69.2%
 - ・全副作用の発現率 —国内 512 試験：13%、海外併合データ：21.4%
- 2) 国内 512 試験の本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した有害事象のうち、湿疹、狭心症、発熱、紅斑以外は海外でも認められるものであった。当該 4 事象は海外の上肢痙縮患者では有害事象として認められるものであった。
- 3) 国内 512 試験の本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した副作用は、注射（投与）部位疼痛（計 5 例, 4%）、筋痛（3 例, 3%）、肝機能異常（2 例, 2%）であったが、肝機能異常は海外で有害事象として認められるものの、副作用として認められなかった。

また、DB 期初回投与から通算 48 週時までに認められたおもな有害事象、副作用の発現状況について、海外併合データと比較した結果の概略は以下のとおりであった（表 2.5.5-15）。

- 1) 本剤投与例全体の全有害事象、全副作用の発現率は、国内外で同程度であった。
 - ・全有害事象の発現率—国内 512 試験：73%、海外併合データ：69.2%
 - ・全副作用の発現率 —国内 512 試験：16%、海外併合データ：21.4%
- 2) 国内 512 試験の本剤投与例全体で 3%以上に発現した有害事象のうち、湿疹、狭心症、発熱、足部白癬、血中 CPK 増加、紅斑以外は海外でも認められるものであった。当該 6 事象は海外の上肢痙縮患者では有害事象として認められるものであった。
- 3) 国内 512 試験の本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した副作用は、注射（投与）部位疼痛（計 5 例, 4%）、筋痛（3 例, 3%）、肝機能異常（2 例, 2%）であった。肝機能異常は海外で有害事象として認められるものの、副作用として認められるものではなかった。

なお、海外併合データでは、DBPC 解析対象で本剤を投与した計 213 例に発現したおもな有害事象（発現率上位 3 事象）は、転倒（7.5%）、四肢痛（7.0%）、関節痛（4.7%）であったが、これらはプラセボ投与でも比較的多くみられた事象であった（2.7.4.2.1.1.2 参照）。また、All-BTX 解析対象計 266 例に発現したおもな有害事象は四肢痛（8.6%）、転倒（7.5%）、注射部位疼痛（5.6%）であった（2.7.4.2.1.1.2 参照）。

表 2.5.5-15 国内外データの比較（下肢痙縮患者）（1/2）

基本語 (PT)	国内：512 試験				海外：併合データ		
	DB 期 (初回投与から 12 週時まで)		通算 24 週 (DB 期または OL 期)	通算 48 週 (DB 期または OL 期)	DBPC 解析対象		All-BTX 解析対象
	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)	BTX 全体 (N=115)	BTX 全体 (N=115)	BTX 全体 (N=213)	プラセボ (N=97)	BTX 全体 (N=266)
<有害事象>							
有害事象発現例数	26 (45%)	27 (44%)	59 (51%)	84 (73%)	140 (65.7%)	62 (63.9%)	184 (69.2%)
鼻咽頭炎	8 (14%)	11 (18%)	15 (13%)	25 (22%)	5 (2.3%)	7 (7.2%)	5 (1.9%)
挫傷	1 (2%)	1 (2%)	5 (4%)	10 (9%)	3 (1.4%)	1 (1.0%)	3 (1.1%)
湿疹	1 (2%)	1 (2%)	5 (4%)	8 (7%)	0	1 (1.0%)	0
筋痛	3 (5%)	2 (3%)	3 (3%)	6 (5%)	0	0	1 (0.4%)
背部痛	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	5 (4%)	7 (3.3%)	6 (6.2%)	10 (3.8%)
注射(投与)部位疼痛 ¹	4 (7%)	1 (2%)	5 (4%)	5 (4%)	7 (3.3%)	8 (8.2%)	15 (5.6%)
筋痙縮	1 (2%)	0	3 (3%)	4 (3%)	2 (0.9%)	4 (4.1%)	3 (1.1%)
便秘	1 (2%)	0	2 (2%)	4 (3%)	2 (0.9%)	2 (2.1%)	5 (1.9%)
上気道の炎症 ²	1 (2%)	0	2 (2%)	4 (3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)
関節痛	0	0	2 (2%)	4 (3%)	10 (4.7%)	2 (2.1%)	11 (4.1%)
尿路感染	1 (2%)	0	1 (<1%)	4 (3%)	5 (2.3%)	1 (1.0%)	7 (2.6%)
狭心症	2 (3%)	0	3 (3%)	3 (3%)	0	0	0
発熱	0	0	3 (3%)	3 (3%)	0	0	0
歩行障害	0	0	2 (2%)	3 (3%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	3 (1.1%)
肝機能異常 ³	0	0	2 (2%)	3 (3%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)
末梢性浮腫	1 (2%)	0	1 (<1%)	3 (3%)	9 (4.2%)	1 (1.0%)	12 (4.5%)
頭痛	1 (2%)	1 (2%)	1 (<1%)	3 (3%)	9 (4.2%)	1 (1.0%)	10 (3.8%)
足部白癬	0	0	1 (<1%)	3 (3%)	0	0	0
血中 CPK 増加	0	0	0	3 (3%)	0	0	0
紅斑	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	2 (2%)	2 (2%)	5 (2.3%)	1 (1.0%)	6 (2.3%)

(次ページへ続く)

表 2.5.5-15 国内外データの比較（下肢痙縮患者）（2/2）

基本語 (PT)	国内：512 試験				海外：併合データ		
	DB 期 (初回投与から 12 週時まで)		通算 24 週 (DB 期または OL 期)	通算 48 週 (DB 期または OL 期)	DBPC 解析対象		All-BTX 解析対象
	BTX-300U (N=58)	プラセボ (N=62)	BTX 全体 (N=115)	BTX 全体 (N=115)	BTX 全体 (N=213)	プラセボ (N=97)	BTX 全体 (N=266)
<副作用>							
副作用発現例数	7 (12%)	7 (11%)	15 (13%)	18 (16%)	35 (16.4%)	20 (20.6%)	57 (21.4%)
注射(投与)部位疼痛 ¹	4 (7%)	1 (2%)	5 (4%)	5 (4%)	7 (3.3%)	8 (8.2%)	15 (5.6%)
筋痛	3 (5%)	2 (3%)	3 (3%)	3 (3%)	0	0	1 (0.4%)
肝機能異常 ³	0	0	2 (2%)	2 (2%)	0	0	0

Data Source：5.3.5.1.4—Table 8.3.2, 8.4.2 (SAC-1), 8.12.2, 8.13.2 (SAC-2), 5.3.5.1.18—Table 8.12.2, 8.13.2 (SAC-3), 5.3.5.3.1/ref (ISS Tables)—Table 4-2.3.1, 4-2.4, 4-5.3, 4-5.4

- ・国内 512 試験の DB 期または OL 期（DB 期初回投与から通算 24 週時まで）に本剤投与例全体で複数例（2 例以上）、または DB 期または OL 期（DB 期初回投与から通算 48 週時まで）に本剤投与例全体で 3%以上に発現した有害事象、および本剤投与例全体で複数例（2 例以上）に発現した副作用（治験薬との因果関係ありと判定された有害事象）を表示。
- ・海外併合データにおける副作用は、「definitely：明らかに関連あり」、「probably：おそらく関連あり」、「possibly：関連あるかもしれない」、「reasonably：（合理的に判断し）関連あり」、「remotely：関連ないかもしれない」と判定された有害事象を集計。

1：国内 512 試験の DB 期に投与部位疼痛（基本語）が 1 例発現したが、本剤の投与が筋肉内注射であるため、「注射部位疼痛」と併合して記載。

2：海外併合データの有害事象名は Upper respiratory tract infection（上気道感染）で抽出。

3：海外併合データの有害事象名は Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）で抽出。

2.5.5.1.1.5. 死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象

本項では、国内4試験における本剤投与例のうち、死亡、重篤な有害事象あるいは試験中止に至った有害事象の発現状況について概括し、参考として海外併合データを要約した。

2008年12月申請時には、国内4試験のうち、509試験、512試験のOL期、通算24週時までの中間成績を用いて集計した。したがって、両試験の通算48週時までのデータを加えた最終成績を追記する。

2.5.5.1.1.5.1. 国内4試験（509試験、512試験：通算24週時まで）

(1) 死亡

国内では、509試験のOL期に150U→240U群1例が肺気腫により死亡した。当該1例（症例No. 000015：享年75歳、男性）は合併症として慢性気管支炎を有しており、DB期開始時にBTX-150U群に割り付けられ、本剤120U（母指関節の痙縮：無）を投与された。初回投与から64日目に慢性気管支炎が増悪（重篤）し、その後軽快したものの初回投与後111日目（2回目：200U投与後26日目）に肺気腫により死亡した。担当医師は「初回投与後105日目*の肺CTより、肺気腫は治験参加以前より発症していた。」とコメントし、治験薬（BTX）との因果関係なしと判定した。

【背景】	
・19■年4月に脳卒中発症し痙縮となったが無治療 ・合併症：高脂血症、多発性脳梗塞、便秘症、低カリウム血症、狭心症、不眠症、慢性気管支炎、変形性腰椎症、アレルギー性鼻炎、老人性掻痒症、両肩関節周囲炎、糖尿病、高血圧症、慢性結膜炎、慢性膀胱炎、内痔核、食物アレルギー（サバ）、薬物アレルギー（ミノマイシン）、左下肢閉塞性動脈硬化症	
【経過】	
20■年8月21日	: BTX 1回目（120U）を投与
初回投与後56日目*	: 感冒に罹患
初回投与後62日目*	: 感冒回復
初回投与後64日目*	: 胸部レントゲン撮影し、両肺野に軽度炎症性所見を認める。慢性気管支炎が増悪し重篤な有害事象と判断される。SPO ₂ ：97%。咳嗽あり。 ジェニナック（キノロン系経口合成抗菌剤）、SP トローチ処方。
初回投与後71日目*	: 咳嗽改善しないため、念のため入院。
初回投与後85日目*	: BTX 2回目（200U）を投与
初回投与後100日目*	: 咳嗽軽快し、フスコデ服薬止め。
初回投与後105日目*	: 胸部CTに両側肺野にびまん性病変あり、肺気腫と診断し治験を中止した。O ₂ 経鼻投与下でSPO ₂ ：90-93%、ときに80%台となる。呼吸苦著明、肺雑（音）あり。気管支拡張剤、ステロイド等投与するも改善みられず。徐々にSPO ₂ 低下、内臓虚血におちいっていった。
初回投与後110日目*	: 気管内挿管し人工呼吸器下に管理。
初回投与後111日目*	: 8時45分 死亡
【担当医師コメント】	
初回投与後105日目*肺CTより、肺気腫は治験参加以前より発症していたと判断。よって治験薬との因果関係はない	

なお、本申請では2つの検証的試験（509試験、512試験）で現在OL期を実施しているため中間成績を提出したが、2008年10月31日時点で得られている24週時以降のデータにおいて、509試験（対象：上肢痙縮患者）のプラセボ→240U群で1例の死亡（自殺）が確認されている。

当該1例（症例No. 000193：享年58歳、男性）は、DB期開始時（20■年12月7日）にプラセボ群に割り付けられ、OL期から本剤240U（母指関節の痙縮：有）を2回投与された（20■年2月29日、20■年7月18日）が、2回目投与後72日目*に所在不明の後、同日自殺し

* 新薬承認情報提供時に置き換え

ていることが確認された。担当医師は「元々の身体状況および会社営業面の不安等によると考えられ、本治験薬との因果関係はないと判断する。」とコメントしている。

また、海外併合データでは、試験期間中（または試験終了後 30 日以内）に本剤を投与した症例のうち、計 11 例（上肢：9 例、下肢：2 例）が死亡した（2.7.4.2.1.2.3 参照）。死亡した要因の内訳（重複発現例を含む）は、上肢痙縮患者では心停止、嚥下性肺炎が各 2 例、尿閉、胃腸出血、腓新生物、死亡（粘液栓による換気障害）、肺の悪性新生物、脳血管発作、急性呼吸不全、不整脈が各 1 例であり、下肢痙縮患者では 2 例ともに心筋梗塞であった。また、上記に示した試験期間外として、試験終了 47 日後（本剤の最終投与後 126 日目）にうつ血性心不全および腓炎により上肢痙縮患者 1 例が死亡し、治験薬投与前に下肢痙縮患者 1 例が死亡した。

海外の死亡例は、いずれも担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

（2）重篤な有害事象

国内 4 試験で本剤を投与した計 259 例のうち、重篤な有害事象は上肢痙縮患者 10 例に 15 事象、下肢痙縮患者 14 例に 16 事象、計 24 例に 31 事象発現した。その内訳（重複発現例を含む）は、骨折 4 例（顔面骨／上腕骨／脛骨／腓骨：各 1 例）、てんかん 3 例、脳梗塞、狭心症各 2 例、外傷性頭蓋内出血、損傷、転倒、痙攣、胸膜炎、慢性気管支炎（の増悪）、嚥下性肺炎、肺気腫、腸閉塞、嘔吐、出血性胃潰瘍、胃腸炎、急性心筋梗塞、筋力低下、背部痛、筋痛、前立腺癌、膿胸、うつ病、尿管結石が各 1 例であった。

そのうち、担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった事象は、上肢痙縮患者 1 例（509 試験-OL 期：150U→240U 群－筋力低下 1 例）、下肢痙縮患者 4 例（911 試験：300U 群－嘔吐 1 例、200U 群－てんかん、背部痛各 1 例、512 試験-DB 期：BTX-300U 群－筋痛 1 例）、計 5 例（5 事象）に認められた（表 2.5.5-16）。

表 2.5.5-16 本剤投与例に発現した重篤な副作用に対する担当医師コメント：国内試験

試験	投与群	症例 No.	有害事象名	治験薬との因果関係	担当医師コメントの要約
<対象：上肢痙縮患者>					
509 試験-OL 期	150U→240U	000163	筋力低下	あり	治験実施計画書の規定によりダントリウム（末梢性筋弛緩薬）を中止し、その3週後に本剤（低用量）を投与した。以後、症状出現。現状ではダントリウム中止および本剤（低用量）の投与の両者における原因が考えられる。
<対象：下肢痙縮患者>					
911 試験	300U	01-2301	嘔吐	否定できない	治験薬により消化管障害の副作用は報告されていることから因果関係は否定できない。
	200U	05-2201	てんかん	可能性あり	投与部位が下肢であり、直接脳への作用があったとは考えにくい。しかし、歩きやすくなったため歩行量が増えたこととてんかん発作の発生とは関係がある可能性は否定できない。
		01-2201	背部痛	可能性あり	腰痛は投与約2週間後に出現し、特に麻痺側の臀部中心に圧痛を認めたことから、薬理作用によるものではなく歩容の変化で2次的に出現した可能性がある。
512 試験-DB 期	BTX-300U	100097	筋痛	あり	右下肢筋痛症の原因検索のために血液検査、MRI 検査を行ったが異常なし。治験薬の施注に伴い筋力が低下したため、歩行に努力が必要となり、下腿深部の筋肉に負荷が加わり痛みを生じたものと解釈したため治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

なお、2つの検証的試験（509 試験、512 試験）は現在 OL 期を実施しているため、本申請では DB 期の初回投与から通算 24 週時までの中間成績を提示したが、2008 年 10 月 31 日時点で得られている 24 週時以降のデータにおいて、509 試験で 7 例、512 試験で 6 例の重篤な有害事象が確認されている²。509 試験では糖尿病の悪化、带状疱疹、排便失神、症候性てんかん、貧血、右大腿骨人工骨亜脱臼、自殺（死亡例）が各 1 例、512 試験では右大腿骨顆上骨折、腰椎圧迫骨折、躁状態（誇大的言動）、右大腿骨頸部骨折、胃ポリープ／大腸ポリープ、左眼窩底骨折が各 1 例に発現したが、いずれも担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

また、海外併合データでは、DBPC 解析対象の本剤投与群全体での重篤な有害事象発現率は、上肢痙縮患者 9.9%（36/362 例）、下肢痙縮患者 10.8%（23/213 例）であり、それぞれプラセボ投与（8.2%, 10.3%）と同程度であった（2.7.4.2.1.3.3 参照）。また、All-BTX 解析対象を用いた場合では、上肢痙縮患者 13.6%（105/770 例）、下肢痙縮患者 11.3%（30/266 例）であり、複数例（2 例以上）に発現したおもな重篤な有害事象（発現率上位 3 事象）は、上肢痙縮患者では痙攣（14 例, 1.8%）、脳血管発作（8 例, 1.0%）、肺炎（7 例, 0.9%）、下肢痙縮患者では心筋梗塞（4 例, 1.5%）、てんかん（3 例, 1.1%）、脳血管発作、痙攣（各 2 例, 0.8%）であった（2.7.4.2.1.3.3 参照）。担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は、上肢痙縮患者ではうつ病 1 例、下肢痙縮患者では筋力低下、関節痛各 1 例、計 3 例に認められた。

2) 2008 年 10 月 31 日時点で得られている 24 週時以降に確認された重篤な有害事象は、症例報告書の固定が完了していないため、MedDRA コードが確定した事象名ではない。

(3) 試験中止に至った有害事象：

国内4試験において本剤を投与した計259例のうち、試験中止に至った有害事象は上肢痙縮患者10例に13事象、下肢痙縮患者6例に7事象、計16例に20事象発現した。その内訳（重複発現例を含む）は、骨折5例（鎖骨／顔面骨／上腕骨／脛骨／腓骨：各1例）、脳梗塞2例、狭心症、外傷性頭蓋内出血、胸膜炎、肺気腫、汎血球減少症、急性心筋梗塞、筋力低下、筋痛、前立腺癌、膿胸、廃用症候群、歩行障害、摂食障害が各1例であった。

そのうち、担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった事象は、上肢痙縮患者2例（509試験-OL期：プラセボ→240U群－汎血球減少症1例、150U→240U群－筋力低下1例）、下肢痙縮患者1例（512試験-DB期：BTX-300U群－筋痛1例）、計3例（3事象）に認められた。

また、海外併合データでは、試験中止に至った有害事象の発現率は、上肢または下肢痙縮患者におけるDBPC解析対象、All-BTX解析対象のいずれを用いて集計した場合でも、各投与群で類似していた（2.7.4.2.1.4.3参照）。All-BTX解析対象を用いて集計した結果、試験中止に至った有害事象の発現率は、上肢痙縮患者で2.1%（16/770例）、下肢痙縮患者で1.1%（3/266例）であった。担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった事象は、上肢痙縮患者では筋力低下2例、下肢痙縮患者では注射部位疼痛1例、計3例（3事象）に認められた。

2.5.5.1.1.5.2. 国内4試験（509試験、512試験：通算48週時まで）

(1) 死亡

国内4試験では、509試験-OL期（対象：上肢痙縮患者）に150U→240U群1例が肺気腫により、プラセボ→240U群1例が自殺既遂により死亡した。

以下に死亡した2例について記載する。

- 肺気腫：死亡（症例 No. 000015：享年75歳、男性、150U→240U群）

当該1例は合併症として慢性気管支炎を有しており、DB期開始時にBTX-150U群に割り付けられ、本剤120U（母指関節の痙縮：無）を投与された。初回投与から64日目に慢性気管支炎が増悪（重篤）し、その後軽快したものの初回投与後111日目（2回目：200U投与後26日目）に肺気腫により死亡した。

担当医師は「初回投与後105日目*の肺CTより、肺気腫は治験参加以前より発症していた。」とコメントし、本剤との因果関係なしと判定した。

【背景】	
・19■年4月に脳卒中発症し痙縮となったが無治療 ・合併症：高脂血症、多発性脳梗塞、便秘症、低カリウム血症、狭心症、不眠症、慢性気管支炎、変形性腰椎症、アレルギー性鼻炎、老人性掻痒症、両肩関節周囲炎、糖尿病、高血圧症、慢性結膜炎、慢性膀胱炎、内痔核、食物アレルギー（サバ）、薬物アレルギー（ミノマイシン）、左下肢閉塞性動脈硬化症	
【経過】	
20■年8月21日	: BTX1回目（120U）を投与
初回投与後56日目*	: 感冒に罹患
初回投与後62日目*	: 感冒回復
初回投与後64日目*	: 胸部レントゲン撮影し、両肺野に軽度炎症性所見を認める。慢性気管支炎が増悪し重篤な有害事象と判断される。SPO ₂ : 97%。咳嗽あり。ジェニナック（キノロン系経口合成抗菌剤）、SPトローチ処方。
初回投与後71日目*	: 咳嗽改善しないため、念のため入院。
初回投与後85日目*	: BTX2回目（200U）を投与
初回投与後100日目*	: 咳嗽軽快し、フスコデ服薬止め。
初回投与後105日目*	: 胸部CTに両側肺野にびまん性病変あり、肺気腫と診断し治験を中止した。O ₂ 経鼻投与下でSPO ₂ : 90-93%、ときに80%台となる。呼吸苦著明、肺雑（音）あり。気管支拡張剤、ステロイド等投与するも改善みられず。徐々にSPO ₂ 低下、内臓虚血に陥っていった。
初回投与後110日目*	: 気管内挿管し人工呼吸器下に管理。
初回投与後111日目*	: 8時45分 死亡
【担当医師コメント】	
初回投与後105日目*肺CTより、肺気腫は治験参加以前より発症していたと判断。よって治験薬との因果関係はない。	

- 自殺既遂：死亡（症例 No. 000193：享年58歳、男性、プラセボ→240U群）

当該1例はDB期開始時にプラセボ群に割り付けられ、OL期から本剤240U（母指関節の痙縮：有）を2回投与された。本剤240Uの2回目の投与72日後（初回の治験薬/プラセボ投与から296日後）に所在不明の後、同日自殺していることが確認された。

担当医師は「元々の身体状況および会社営業面の不安等によると考えられる。」とコメントし、本剤との因果関係なしと判定した。

また、海外併合データでは、試験期間中（または試験終了後30日以内）に本剤を投与した症例のうち、計11例（上肢：9例、下肢：2例）が死亡した（2.7.4.2.1.2.3参照）。死亡した要因の内訳（重複発現例を含む）は、上肢痙縮患者では心停止、嚥下性肺炎が各2例、尿

* 新薬承認情報提供時に置き換え

閉、胃腸出血、腭新生物、死亡（粘液栓による換気障害）、肺の悪性新生物、脳血管発作、急性呼吸不全、不整脈が各1例であり、下肢痙縮患者では2例ともに心筋梗塞であった。また、上記に示した試験期間外として、試験終了47日後（本剤の最終投与後126日目）にうつ血性心不全および肺炎により上肢痙縮患者1例が死亡し、治験薬投与前に下肢痙縮患者1例が死亡した。

海外の死亡例は、いずれも担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

(2) 重篤な有害事象

国内4試験で本剤を投与した計259例のうち、重篤な有害事象は上肢痙縮患者17例に22事象、下肢痙縮患者19例に23事象、計36例に45事象発現した。その内訳（重複発現例を含む）は、骨折8例（顔面骨2例、上腕骨／脛骨／腓骨／大腿骨頸部／大腿骨／脊椎圧迫：各1例）、てんかん4例、脳梗塞、狭心症が各2例、外傷性頭蓋内出血、損傷、転倒、痙攣、胸膜炎、慢性気管支炎（の増悪）、嚥下性肺炎、肺気腫*、腸閉塞、嘔吐、出血性胃潰瘍、胃腸炎、急性心筋梗塞、筋力低下、背部痛、筋痛、前立腺癌、膿胸、うつ病、尿管結石、糖尿病、失神、貧血、带状疱疹、人工骨頭関節脱臼、自殺既遂*、躁病、結腸ポリープ、胃ポリープが各1例であった（*：死亡例）。

そのうち、担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった事象は、上肢痙縮患者1例（509試験-OL期：150U→240U群－筋力低下1例）、下肢痙縮患者4例（911試験：300U群－嘔吐1例、200U群－てんかん、背部痛各1例、512試験-DB期：BTX-300U群－筋痛1例）、計5例（5事象）に認められた（表2.5.5-17）。

表 2.5.5-17 本剤投与例に発現した重篤な副作用に対する担当医師コメント：国内試験

試験	投与群	症例 No.	有害事象名	治験薬との因果関係	担当医師コメントの要約
<対象：上肢痙縮患者>					
509試験-OL期	150U→240U	000163	筋力低下	あり	治験実施計画書の規定によりダントリウム（末梢性筋弛緩薬）を中止し、その3週後に本剤（低用量）を投与した。以後、症状出現。現状ではダントリウム中止および本剤（低用量）の投与の両者における原因が考えられる。
<対象：下肢痙縮患者>					
911試験	300U	01-2301	嘔吐	否定できない	治験薬により消化管障害の副作用は報告されていることから因果関係は否定できない。
	200U	05-2201	てんかん	可能性あり	投与部位が下肢であり、直接大脳への作用があったとは考えにくい。しかし、歩きやすくなったため歩行量が増えたこととてんかん発作の発生とは関係がある可能性は否定できない。
		01-2201	背部痛	可能性あり	腰痛は投与約2週間後に出現し、特に麻痺側の臀部中心に圧痛を認めたことから、薬理作用によるものではなく歩容の変化で2次的に出現した可能性がある。
512試験-DB期	BTX-300U	100097	筋痛	あり	右下肢筋痛症の原因検索のために血液検査、MRI検査を行ったが異常なし。治験薬の施注に伴い筋力が低下したため、歩行に努力が必要となり、下腿深部の筋肉に負荷が加わり痛みを生じたものと解釈したため治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

また、海外併合データでは、DBPC 解析対象の本剤投与群全体での重篤な有害事象発現率は、上肢痙縮患者 9.9% (36/362 例)、下肢痙縮患者 10.8% (23/213 例) であり、それぞれプラセボ投与 (8.2%, 10.3%) と同程度であった (2.7.4.2.1.3.3 参照)。また、All-BTX 解析対象を用いた場合では、上肢痙縮患者 13.6% (105/770 例)、下肢痙縮患者 11.3% (30/266 例) であり、複数例 (2 例以上) に発現したおもな重篤な有害事象 (発現率上位 3 事象) は、上肢痙縮患者では痙攣 (14 例, 1.8%)、脳血管発作 (8 例, 1.0%)、肺炎 (7 例, 0.9%)、下肢痙縮患者では心筋梗塞 (4 例, 1.5%)、てんかん (3 例, 1.1%)、脳血管発作、痙攣 (各 2 例, 0.8%) であった (2.7.4.2.1.3.3 参照)。担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は、上肢痙縮患者ではうつ病 1 例、下肢痙縮患者では筋力低下、関節痛各 1 例、計 3 例に認められた。

(3) 試験中止に至った有害事象：

国内 4 試験において本剤を投与した計 259 例のうち、試験中止に至った有害事象は上肢痙縮患者 12 例に 16 事象、下肢痙縮患者 11 例に 12 事象、計 23 例に 28 事象発現した。その内訳 (重複発現例を含む) は、骨折 10 例 (鎖骨/顔面骨/上腕骨/脛骨/腓骨/橈骨/尺骨/大腿骨頸部/大腿骨/脊椎圧迫：各 1 例)、脳梗塞 2 例、狭心症、外傷性頭蓋内出血、胸膜炎、肺気腫*、汎血球減少症、急性心筋梗塞、筋力低下、筋痛、前立腺癌、膿胸、廃用症候群、歩行障害、摂食障害、自殺既遂*、躁病、大腸癌が各 1 例であった (*：死亡例)。

そのうち、担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった事象は、上肢痙縮患者 2 例 (509 試験-OL 期：プラセボ→240U 群－汎血球減少症 1 例、150U→240U 群－筋力低下 1 例)、下肢痙縮患者 1 例 (512 試験-DB 期：BTX-300U 群－筋痛 1 例)、計 3 例 (3 事象) に認められた。

また、海外併合データでは、試験中止に至った有害事象の発現率は、上肢または下肢痙縮患者における DBPC 解析対象、All-BTX 解析対象のいずれを用いて集計した場合でも、各投与群で類似していた (2.7.4.2.1.4.3 参照)。All-BTX 解析対象を用いて集計した結果、試験中止に至った有害事象の発現率は、上肢痙縮患者で 2.1% (16/770 例)、下肢痙縮患者で 1.1% (3/266 例) であった。担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった事象は、上肢痙縮患者では筋力低下 2 例、下肢痙縮患者では注射部位疼痛 1 例、計 3 例 (3 事象) に認められた。

2.5.5.1.1.6. 用法・用量と安全性の関連性

国内では、2つの探索的試験（910試験、911試験）で本剤3用量（各群の最大投与量：100, 200, 300U）の安全性を少数例かつ非盲検下で瀬踏みに検討することから開始した。

これら2試験での有害事象の発現率は、910試験では全体で78%であり、100U群は他の2群と比べ低率であるものの発現例数の差は1例であった。また、911試験では全体で95%であり、200U群の1例を除く全例に発現した。したがって、当該2試験ともに、各用量群の有害事象の発現状況は同程度と考える（表2.5.5-18）。

副作用の発現率は、910試験では全体で44%であり、注射部位出血が2例に認められた以外はいずれも単独発現例であった。また、911試験では全体で45%であり、注射部位疼痛3例、重篤（頭重感）2例以外はいずれも単独発現例であった。

重篤な有害事象は910試験では認められなかったが、911試験では全体で4例に発現し、そのうち、300U群に発現した嘔吐（重度）、200U群に発現した背部痛（中等度）、てんかん（重度）の各1例は担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった。

表 2.5.5-18 有害事象発現状況：910試験、911試験

【910試験（上肢痙縮患者）】				
項目	300U (N=6)	200U (N=6)	100U (N=6)	計 (N=18)
有害事象	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)	14 (78%)
副作用	3 (50%)	3 (50%)	2 (33%)	8 (44%)
重篤な有害事象	0	0	0	0
【911試験（下肢痙縮患者）】				
項目	300U (N=6)	200U (N=7)	100U (N=7)	計 (N=20)
有害事象	6 (100%)	6 (86%)	7 (100%)	19 (95%)
副作用	3 (50%)	3 (43%)	3 (43%)	9 (45%)
重篤な有害事象	2 (33%)	2 (29%)	0	4 (20%)

Data Source：5.3.5.3.2/ref—Table 2.7.4.7-1, 2.7.4.7-6, 2.7.4.7-33, 2.7.4.7-34

引き続き実施した2つの検証的試験（509試験、512試験）では、DB期（初回投与から12週時まで）に本剤の安全性をプラセボと比較した。509試験では910試験の対象筋であった肘関節屈筋を外し本剤2用量（各群の最大投与量：150, 240U）、512試験では1用量（300U）を用いて検討した。

当該2試験のDB期（初回投与から12週時まで）での本剤投与による有害事象、副作用の発現率は、プラセボ投与と同程度か、プラセボ投与より低率であった（表2.5.5-19）。一方、重篤な有害事象は、509試験のBTX-240U群で4例、512試験のBTX-300U群で5例に発現し、プラセボ投与と比べて高頻度に発現した。その内訳は、509試験のBTX-240U群では、顔面骨骨折、上腕骨骨折、脛骨骨折、外傷性頭蓋内出血、胸膜炎、膿胸、てんかんが各1例（重複発現例を含む）に発現した。512試験のBTX-300U群では狭心症2例、出血性胃潰瘍、腓骨骨折、筋痛が各1例に発現し、このうち、BTX-300U群に発現した筋痛（中等度）1例は担当医師により本剤との因果関係を否定されなかった。

表 2.5.5-19 有害事象発現状況：509 試験-DB 期、512 試験-DB 期

【509 試験（上肢痙縮患者）】			
項目	BTX-240U (N=51)	BTX-150U (N=21)	プラセボ全体 (N=37)
有害事象	24 (47%)	8 (38%)	21 (57%)
副作用	2 (4%)	2 (10%)	3 (8%)
重篤な有害事象	4 (8%)	1 (5%)	1 (3%)
【512 試験（下肢痙縮患者）】			
項目	BTX-300U (N=58)		プラセボ (N=62)
有害事象	26 (45%)		27 (44%)
副作用	7 (12%)		7 (11%)
重篤な有害事象	5 (9%)		1 (2%)

Data Source：5.3.5.1.2－Table 8.3.2 (SAC-1), 8.4.2 (SAC-1), 8.16 (SAC-1)

5.3.5.1.4－Table 8.3.2 (SAC-1), 8.4.2 (SAC-1), 8.16 (SAC-1)

・DB 期（初回投与から 12 週時まで）の発現状況

911 試験で発現した 3 つの重篤な副作用のうち、嘔吐は非臨床試験（動物試験）で本剤の腸管平滑筋への影響は確認されていないことから（1.13.1－ホ.Ⅱ.4 参照）、嘔吐の後に発現した脳梗塞の前駆症状の可能性も考えられた。背部痛は本剤投与後の対象肢の改善による 2 次的な発現の可能性が考えられること、てんかんは当該患者が合併症として症候性てんかんを有していたこと、てんかんの再発は遅発性（14 日以降）に発症した患者に多いとの報告 [Berges, 2000; Bladin, 2000]、急性期に痙攣を起こした症例の 32%に晩発性てんかんを認めたという報告もあることから、本剤の薬理作用ではないと考える。

また、509 試験の BTX-240U 群、512 試験の BTX-300U 群では、重篤な有害事象がプラセボ投与群に比べて高率に発現したが、胸膜炎、狭心症、出血性胃潰瘍は、担当医師により合併症あるいは併用薬剤によるものと判断されており、骨折（顔面骨／上腕骨／脛骨／腓骨）、外傷性頭蓋内出血は、本剤投与後の対象肢の改善による 2 次的な発現の可能性あるいは高齢者に発現しやすい可能性が考えられること、てんかんは 911 試験での考察で前述したとおりであり、いずれも本剤の薬理作用ではないと考える。512 試験の BTX-300U 群で発現した筋痛は担当医師により本剤との因果関係を否定されなかったが、BTX-300U 群 3 例、プラセボ群 2 例で副作用と判断されていることを踏まえると、本剤に特有の事象ではないと考える。

以上の 4 試験の結果から、上肢痙縮患者に対し本剤 240U まで、下肢痙縮患者に対し本剤 300U までの用量では、全身に重大な影響を与えるものではなかった。用量の増加により重篤な有害事象が高率に発現する傾向もみられたが、本剤投与後の対象肢の改善による 2 次的な発現の可能性、脳卒中を含む合併症あるいは併用薬剤による可能性、高齢者に発現しやすい可能性が考えられた。なお、上記の用量では、本剤の用量増加により個々の事象の発現率が著明に高くなることはなかった。

2.5.5.1.1.7. 反復投与時の有害事象

2つの国内検証的試験（509試験、512試験）での反復投与データ（DB期の初回投与から通算48週時まで）を解析した結果、両試験ともに本剤の投与回別の全有害事象の発現率は、投与4回目で低かった以外は、各投与回で同程度であった（表2.5.5-20、表2.5.5-21）。また、各有害事象でも、投与回数の増加に伴い著しく発現率が増加する傾向は認められなかった。

なお、海外併合データでは、All-BTX解析対象に最大5回の本剤反復投与例が含まれることから、投与回別の有害事象を集計したが、全有害事象の発現率、各事象の発現率ともに各投与回で同程度であった（2.7.4.2.1.1.2 参照）。

**表 2.5.5-20 BTXのいずれかの投与回で複数例（2例以上）に発現した有害事象
（投与回別）：509試験（上肢痙縮患者）**

基本語 (PT)	BTX 投与			
	1回目 (N=106)	2回目 (N=89)	3回目 (N=69)	4回目 (N=30)
有害事象発現例数	57 (54%)	44 (49%)	36 (52%)	8 (27%)
鼻咽頭炎	16 (15%)	11 (12%)	6 (9%)	0
湿疹	4 (4%)	3 (3%)	0	0
四肢痛	4 (4%)	2 (2%)	0	0
上気道の炎症	4 (4%)	0	1 (1%)	0
挫傷	3 (3%)	3 (3%)	6 (9%)	0
関節痛	2 (2%)	1 (1%)	2 (3%)	0
血中 CPK 増加	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0
白癬感染	2 (2%)	0	1 (1%)	0
関節捻挫	2 (2%)	0	0	1 (3%)
糖尿病	2 (2%)	0	0	0
擦過傷	1 (<1%)	4 (4%)	1 (1%)	0
嘔吐	1 (<1%)	2 (2%)	0	0
带状疱疹	1 (<1%)	0	2 (3%)	0
背部痛	0	2 (2%)	2 (3%)	1 (3%)
末梢性浮腫	0	2 (2%)	2 (3%)	0
創傷	0	2 (2%)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (1%)	2 (3%)	0
足部白癬	0	0	2 (3%)	1 (3%)

Data Source : 5.3.5.1.17-Table 8.11 (SAC-3)

・DB 期にプラセボ投与で発現した事象は含まれていない。

**表 2.5.5-21 BTX-300U のいずれかの投与回で複数例（2 例以上）に発現した有害事象
（投与回別）：512 試験（下肢痙縮患者）**

基本語 (PT)	BTX 投与			
	1 回目 (N=115)	2 回目 (N=99)	3 回目 (N=72)	4 回目 (N=29)
有害事象発現例数	52 (45%)	42 (42%)	31 (43%)	10 (34%)
鼻咽頭炎	9 (8%)	12 (12%)	9 (13%)	2 (7%)
湿疹	5 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (3%)
注射部位疼痛	4 (3%)	0	0	0
筋痛	3 (3%)	0	2 (3%)	1 (3%)
狭心症	3 (3%)	0	0	0
挫傷	2 (2%)	4 (4%)	5 (7%)	1 (3%)
背部痛	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (3%)
尿路感染	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0
上気道の炎症	2 (2%)	0	1 (1%)	1 (3%)
インフルエンザ	2 (2%)	0	0	0
紅斑	2 (2%)	0	0	0
関節痛	1 (<1%)	3 (3%)	1 (1%)	0
便秘	1 (<1%)	2 (2%)	1 (1%)	0
筋痙縮	1 (<1%)	2 (2%)	1 (1%)	0
歩行障害	1 (<1%)	2 (2%)	0	0
頭痛	1 (<1%)	0	2 (3%)	0
末梢性浮腫	1 (<1%)	0	2 (3%)	0
発熱	0	3 (3%)	0	0
歯周炎	0	2 (2%)	0	0
嵌入爪	0	2 (2%)	0	0
高脂血症	0	2 (2%)	0	0
血中 CPK 増加	0	0	3 (4%)	0
背部損傷	0	0	2 (3%)	0

Data Source : 5.3.5.1.18—Table 8.11 (SAC-3)

・DB 期にプラセボ投与で発現した事象は含まれていない。

2.5.5.1.1.8. 臨床検査

国内 4 試験のうち本剤 3 用量を漸踏み的に探索した 910 試験では、用量に依存した単球増加を認めたものの（2.7.4.3.1.1 参照）、当該試験が少数例での探索試験であること、残りの 3 試験では本剤が単球を増加させる傾向を認めなかったことから、臨床上重要な異常変動ではないと考える。その他の臨床検査項目では、各試験ともに本剤投与後の著明な変動（中央値）は認められず、また、本剤投与により基準範囲からの増加あるいは減少が一定方向に認められると考えられる項目はなかった（2.7.4.3.2.1 参照）。

一方、本剤投与例で有害事象と判断された臨床検査値異常は各試験で数例認められたが、担当医師により副作用と判断された臨床検査値異常は計 14 例に発現した（2.7.4.3.3.1 参照）。そのうち、複数例（2 例以上）に発現した異常は、血中 CPK 増加 6 例（上肢：4 例、下肢 2 例）、肝機能異常 4 例（ALT、AST、 γ -GTP の増加：上肢－1 例、下肢－3 例）に認められた以外は、いずれも単独発現例であった。

なお、海外併合データでは、いずれの検査項目も臨床的に意義のある変動は認められなかった（2.7.4.3.1.2 参照）。

2.5.5.1.1.9. バイタルサイン、12 誘導心電図

本剤投与群でバイタルサイン（血圧、脈拍数）の著明な変動（中央値）は、国内 4 試験では認められなかった。一方、本剤投与例で有害事象と判断されたバイタルサイン異常は、910 試験の 200U 群に脈拍異常、100U 群に血圧上昇、509 試験の BTX-240U 群に血圧上昇、プラセボ→240U 群に高血圧が各 1 例に認められたが、いずれも担当医師により本剤との因果関係なしと判定された（2.7.4.4.1.1 参照）。

12 誘導心電図では、本剤投与例で異常所見が認められる症例、有害事象と判断された心臓障害が認められる症例（910 試験：100U 群－右脚ブロック 1 例、200U 群－心室性期外収縮／第一度房室ブロック 1 例、911 試験：100U 群－心房細動 1 例、509 試験：240U→240U 群－急性心筋梗塞 1 例、150U→240U 群－不整脈 1 例、512 試験：300U→300U 群－狭心症 2 例、プラセボ→300U 群－狭心症 1 例、心房細動 2 例）も存在したが、いずれの所見、いずれの事象も担当医師により「臨床上問題なし」あるいは「治験薬との因果関係なし」と判定された（2.7.4.4.2.1 参照）。

なお、海外併合データでは、本剤投与群で臨床的に意義のあるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.4.1.2 参照）。

2.5.5.1.1.10. その他の安全性に関する情報

(1) 肺機能への影響

本剤（他のボツリヌス毒素を含む）を投与することにより肺機能低下が懸念される[Lange, 1994; Tacket, 1989]ため、国内 1 試験（509 試験）、海外 4 試験（133/134 試験、138/139 試験、030 試験、057 試験）で本剤投与後の肺機能への影響を検討した（2.7.4.4.3 参照）。

国内 509 試験では、12 週時、48 週時に肺機能パラメーター（FEV₁、FVC）を測定したが、ベースラインからの著明な減少は認められなかった。また、DB 期（初回投与から 12 週時まで）での本剤投与群の呼吸器系の有害事象発現率（BTX-240U 群 4%、BTX-150U 群 14%）は、プラセボ全体（11%）と同程度であった。DB 期の初回投与から通算して 48 週時までのデータを解析した結果では、本剤投与例で呼吸器系の有害事象が 7 例（7%）に発現した。そのうち、肺機能に関する有害事象は、慢性気管支炎、肺気腫、胸膜炎、拘束性肺疾患、嚥下性肺炎が各 1 例（1%未満）に発現し、拘束性肺疾患のみ担当医師により本剤との因果関係ありと判定された。

海外 4 試験（最大投与量：400U）では、いくつかの測定時の肺機能パラメーターが、プラセボ投与と比べて本剤投与により有意に変動したが、ベースラインからの著明な減少は認められなかった。また、030 試験では呼吸機能正常（FEV₁ ≥ 50%）の上肢痙縮患者を対象として PI_{max}（最大吸気圧）の変化量（中央値）を測定したが、すべての測定時で本剤投与がプラセボ投与と比べて高値であり、いくつかの測定時で本剤投与による肺機能への影響がプラセボ投与と非劣性であった。さらに、057 試験では呼吸機能が低下（FEV₁：40~80%）した上肢痙縮患者を対象として肺機能パラメーター（FEV₁、FVC）を測定したが、プラセボ投与と本剤投与の間にパラメーター変化率の有意な差は認められなかった。

以上、国内外 5 試験の結果から、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮を有する患者に、今回申請する用量（上肢痙縮：最大 240U、下肢痙縮：最大 300U）で本剤を投与しても肺機能低下を引き起こす可能性は低いと考えた。

(2) 全身作用（遠隔筋に対する影響）

投与部位から離れた遠隔部位において、ボツリヌス毒素の作用が発現する可能性が考えられることから、関連する 40 の有害事象について検討した（2.7.4.2.1.5.2 参照）。その結果、国内 4 試験で本剤を投与した 259 例において、便秘 9 例（上肢：3 例、下肢：6 例）、発声障害 2 例（上肢：2 例）、筋力低下、嚥下性肺炎、眼瞼下垂が各 1 例に発現したが、高率に発現するものではなかった。なお、便秘、嚥下性肺炎、眼瞼下垂は、担当医師により本剤との因果関係が否定された。また、発声障害を発現した 2 例は、基礎疾患（投与前から喉の締め付け感）も疑われる症例あるいは軽度で処置なく消失した症例であり、筋力低下を発現した 1 例は併用薬の中止も関連性が疑われる症例であった。

海外併合データでは、本剤投与例に便秘、筋力低下、呼吸困難が比較的多く認められ、All-BTX 解析対象での当該 3 事象の発現例は、上肢痙縮患者では便秘 16 例（2.1%）、筋力低下 24 例（3.1%）、呼吸困難 9 例（1.2%）、下肢痙縮患者では便秘 5 例（1.9%）、筋力低

下および呼吸困難が各3例（1.1%）であった。当該3事象の発現率はDBPC解析対象ではプラセボ投与と同程度であり、用量の増加に伴い発現率が高くなるものではなかった。

なお、ボツリヌス毒素の遠隔筋に対する影響については、現行の国内添付文書に注意を記載しているが、神経学的障害のある患者（嚥下困難などを有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者など）に本剤を投与した場合、重篤な嚥下障害、呼吸不全や呼吸抑制、会話障害、呼吸困難などの遠隔部位での作用に関するリスクが上昇する可能性が否定できない。したがって、本申請における添付文書（案）において、「神経学的障害のある患者（嚥下困難などを有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者など）」への注意を追加し、注意喚起を行うこととした（1.8.1 参照）。

（3）薬物相互作用

本申請にあたり、本剤の薬物相互作用に関する新たな試験は実施していない。

（4）妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用

国内外の各試験では妊婦、産婦、授乳婦が組み入れられることはなく、本剤を投与した後にも、妊婦、産婦、過量投与例、乱用あるいは依存性を示す症例が確認されることはなかった。したがって、当該情報に関する新たなデータは得られていない。

（5）自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内4試験における鎮静作用（傾眠）は911試験（対象：下肢痙縮患者）で本剤300Uを投与した1例に発現したにすぎなかったが、509試験（対象：上肢痙縮患者）の通算48週までのデータを解析した結果、OL期に本剤240Uを投与した1例で発現した。したがって、国内4試験での鎮静作用（傾眠）は計2例（0.8%）に発現したにすぎなかった。

海外併合データでは、上肢痙縮患者での鎮静作用（傾眠）の発現率は、DBPC解析対象を用いた場合、本剤投与0.3%（1/362例）、プラセボ投与0.5%（1/182例）であり、All-BTX解析対象を用いた場合でも0.5%（4/770例）であった。また、下肢痙縮患者での鎮静作用（傾眠）発現率は、DBPC解析対象を用いた場合、本剤投与0.5%（1/213例）、プラセボ投与0%であり、All-BTX解析対象を用いた場合でも0.4%（1/266例）であった。

したがって、国内外のデータから本剤による鎮静作用はほとんどないと推察した。

一方、国内では低率ではあるものの、筋力低下（1例）の発現が確認されている。なお、海外では筋力低下が比較的多く認められたが、発現率はプラセボ投与と同程度であった。

なお、自動車運転及び機械操作に対する影響については、現行の国内添付文書に注意を記載しており、本申請における添付文書（案）においても引き続き同様の注意喚起を行うこととした（1.8.1 参照）。

2.5.5.1.2. 脳卒中以外の原因疾患に由来する痙縮患者に対する安全性（臨床報告）

脳卒中以外の原因疾患に由来する成人の痙縮患者に本剤を投与した際の安全性は、2.5.4.1.2 に示した臨床報告のうち安全性が記載されている報告を概括した。

2.5.5.1.2.1. 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者に対する安全性

頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮の治療に本剤を用いた際の安全性は、以下の2報に記載されている（表 2.5.5-22）。

当該2報では、頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者計22例に対し、上肢痙縮には最大300U、下肢痙縮には最大400Uを投与されたが、安全性に特段問題となる事象は報告されていない。

表 2.5.5-22 頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者に対する安全性の概略

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	安全性概略
Al-Khodairy (1998)	症例報告 (2 年)	脊髄損傷 (1)	【投与部位：下肢】腓腹筋および他の下肢筋 【安全性概略】 計8回投与(腓腹筋および他の下肢筋に各回総量100~400U)したが、副作用または全身および遠隔筋に対する影響は認められなかった。
Yablon (1996)	非盲検 (12 ヶ月)	頭部外傷 (21)	【投与部位：上肢】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、二頭筋、上腕筋 【安全性概略】 1筋あたりの投与量20~40U(2~3ヵ所に投与)、総投与量100~200U(平均180U, 最大300U)を手首あるいは指の屈筋に投与し、1例に一過性の軽微な腫脹が発現したが投与10日後に消失した。他の患者には有害事象は発現しなかった。

2.5.5.1.2.2. その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者に対する安全性

その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮の治療に本剤を用いた際の安全性は、以下の3報に記載されている（表 2.5.5-23）。

当該3報ではその他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者計19例に対し、上肢痙縮には最大160U、下肢痙縮には最大400U投与されたが、安全性に特段問題となる事象は報告されていない。

表 2.5.5-23 その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者に対する安全性の概略

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	安全性概略
Link (1999)	非盲検 (6 週)	多発性硬化症 (15)	【投与部位：下肢】 外側および内側広筋、下腿三頭筋、後脛骨筋、半膜様筋、半腱様筋のうち1つ以上の筋 【安全性概略】 多発性硬化症に由来する下肢痙縮患者10例に200U、5例に400Uを投与したが全15例から副作用の報告はなかった。
Polo (1994)	無作為化 二重盲検 (1~2 週)	進行性核上性 麻痺 (2)	【投与部位：上肢】 二頭筋、腕橈骨筋 【安全性概略】 二頭筋に100Uまたは80U、腕橈骨筋に60Uまたは40U投与(患者あたり最大160U)したが副作用は認められなかった。
Borg-Stein (1993)	非盲検 (3、40 週)	多発性硬化症 (2)	【投与部位：下肢】 大腿の内転筋あるいはハムストリングス 【安全性概略】 大腿の内転筋群あるいはハムストリングスに数回投与(50~100U)した結果、特段問題となる副作用は認められなかった。

2.5.5.1.3. 原因疾患を問わない痙縮患者に対する安全性（臨床報告）

原因疾患を問わず、様々な原因疾患による痙縮患者に本剤を用いた際の安全性は、以下の19報に記載されている（表 2.5.5-24）。

当該19報では様々な原因疾患による痙縮患者計689例に対し、上肢痙縮には最大417U（群平均）、片側下肢痙縮には最大500U、両側下肢痙縮には最大610Uを投与されたが、脳卒中、頭部外傷または脊髄損傷、その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者に投与した臨床報告と同様、安全性に特段問題となる事象は報告されていない。

表 2.5.5-24 原因疾患を問わない痙縮患者に対する安全性の概略（1/3）

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	安全性概略
Bergfeldt (2009)	非盲検 (12 週)	脳卒中 (27) ----- 脳性麻痺 (7) ----- 頭部外傷 (2) ----- 遺伝性の痙性対麻痺患者 (2) ----- 原因不明、その他 (3)	【投与部位：上肢および下肢】記載なし 【安全性概略】 初回投与量として上肢および下肢に平均 236U (75~400U)が投与された。 手首および手指に投与を受けた脳卒中後の痙縮患者の3例では、投与筋に中程度から重度の一時的な筋力低下が発現した。発作および脳卒中がそれぞれ1例に認められた。
Esquenazi (2008)	非盲検 (12 週)	脳卒中 頭部外傷 (15)	【投与部位：上肢】二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋 【安全性概略】 120~200U が投与されたが、有害事象は認められなかった。
Opava (2007)	非盲検 (3 週)	多発性硬化症 (12) ----- 脊髄損傷 (8)	【投与部位：下肢】大腿内転筋、膝および足の屈筋 【安全性概略】 下肢に 100~300U が投与されたが、有害事象として多発性硬化症患者の1例において BTX 投与後 24 時間以内に一時的なインフルエンザ様症状および発熱が認められた。他の患者では認められなかった。
Dénes (2007)	非盲検 (12 週)	脳卒中 (8) ----- 頭部外傷 (5)	【投与部位：上肢】詳細不明 【安全性概略】 上肢に 100U が投与されたが、局所的または他の合併症は認められなかった。
Bergfeldt (2006)	非盲検 (12 週)	脳性麻痺 (41) ----- 脳卒中 (39) ----- 頭部外傷 (15) ----- 無酸素性脳症 (2) ----- レット症候群 (1) ----- 腫瘍 (1) ----- 原因不明の対麻痺 (1)	【投与部位：上肢および下肢】上肢および下肢の40の筋(1症例あたり3~5ヵ所)に投与。16例の患者は上肢および下肢の両方に投与。 【安全性概略】 初回投与量として上肢および下肢に平均 230U (25~500U)が投与された。 9例に一時的な有害事象が認められた。件数としては筋力低下6件、腱炎3件、神経痛1件、便秘1件、発作1件であった。
Lim (2006)	非盲検 (6 週)	脳卒中、頸髄障害 など (7)	【投与部位：主に下肢】長指屈筋、短指屈筋、長母指屈筋、短母指屈筋など 【安全性概略】 鉤爪趾の改善を目的として 40~90U (各筋に 10~35U)、その他痙縮治療として 30~110U (各筋に 20~30U)投与がされたが、試験期間中に有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-24 原因疾患を問わない痙縮患者に対する安全性の概略 (2/3)

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	安全性概略
Verplancke (2005)	二重盲検 (12 週)	頭部外傷 (6) 脳外科的手術 (4) 無酸素性脳症 (2)	【投与部位：下肢】 腓腹筋、ヒラメ筋 【安全性概略】 腓腹筋、ヒラメ筋を対象として 200U が投与されたが、有害事象としてグループ I (理学療法群) およびグループ II (下肢ギプス包帯 + BTX プラセボ) にそれぞれ深部静脈血栓症および距骨下関節の軟部組織拘縮が認められ、本試験から 2 例脱落した。グループ III (下肢ギプス包帯 + BTX) はインフルエンザ様症状が 1 例に認められたが、BTX は忍容性が良好であった。
Munin (2004)	非盲検 (記載なし)	脳卒中 (12) 頭部外傷 (5)	【投与部位：上肢および下肢】 浅指屈筋など 【安全性概略】 浅指屈筋に平均 101U 投与された。必要に応じ、他の上肢または下肢の筋に追加投与 (平均総投与量: 282U) されたが、有害事象は認められなかった。
Francisco (2002)	無作為化対照 (12 週)	非出血性脳卒中 (10) 頭部外傷 (3)	【投与部位：上肢】 橈側/尺側手根屈筋および浅/深指屈筋の 2 ヶ所に投与。必要に応じて上腕二頭筋、上腕三頭筋、円回内筋、上腕筋、腕橈骨筋、長母指屈筋および虫様筋にも投与 【安全性概略】 高液量群 (1.2mL/筋: 60U)、低液量群 (0.6mL/筋: 60U)。総投与量として高液量群 417U、低液量群 432U が投与されたが、副作用は発現しなかった。
Suputtitada (2002)	非盲検 (24 週)	脳卒中 (14) 頭部外傷 (6)	【投与部位：下肢】 長母趾伸筋、短趾屈筋、長母趾屈筋 【安全性概略】 長母趾伸筋 (50~95U)、短趾屈筋 (25~85U) または長母趾屈筋 (45~95U) に筋肉内投与されたが、有害事象は発現しなかった。
Turhanoglu (2002)	非盲検 (12 週)	脳卒中 (14) 多発性硬化症 (5) 横断性脊髄炎 (4)	【投与部位：上肢および下肢】 上腕二頭筋、上腕筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、腓腹筋、ヒラメ筋、大内転筋、長内転筋 【安全性概略】 80~400U が投与されたが、副作用は認められなかった。
Wissel (2000)	非盲検 (記載なし)	脳卒中 (29) 脳性麻痺 (9) 頭部外傷 (8) 脊髄損傷 (5) 脳脊髄炎 (3) 低酸素性脳障害 (2) その他 (4)	【投与部位：上肢および下肢】 臨床評価に基づいて選択 【安全性概略】 合計 165.7U ± 108.2 (30~400U) が投与されたが、重篤な有害事象は認められなかった。重篤でない可逆性の副作用は 4 例 (6.7%) で認められた。その内訳は、局所痛と血腫 (2 例、軽度および中等度)、軽度の局所的脱力 (1 例)、両手の浮腫 (1 例) であった。これらの副作用は投与後 12 日以内に発現し、平均 11.1 日 (範囲: 2~28 日) 持続した。
Wissel (1999)	非盲検 (詳細不明)	脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、その他の上位運動ニューロン病変 (204)	【投与部位：上肢および下肢】 詳細不明 【安全性概略】 平均 3.3 の筋 (1~14 筋) に平均 181.2U (15~600U) が筋肉内投与された。軽度から中等度の可逆的な有害事象が 5.9% の患者で発現した。全身性または重度の副作用は発現しなかった。
Barnes (1997)	非盲検 (24 週)	多発性硬化症、脳卒中 (29)	【投与部位：上肢および下肢】 中指屈筋 (9 例)、二頭筋 (4 例)、腓腹筋および後脛骨筋 (6 例)、内転筋 (10 例) 【安全性概略】 50~150U が投与された。有害事象として、数日間持続するインフルエンザ様症状に似た事象が 1 例に認められたが、BTX は良好な忍容性を示した。

表 2.5.5-24 原因疾患を問わない痙縮患者に対する安全性の概略 (3/3)

著者 (年)	試験デザイン (期間)	原因疾患 (BTX 投与例数)	安全性概略
Pierson (1996)	非盲検 (4~24 ヶ月)	閉鎖性頭部損傷 (17) 脳卒中 (17) 無酸素性脳損傷 (1) 頭部外傷 (銃創) (1) 脊髄損傷 (3)	【投与部位：上肢および下肢】上肢には平均 2.4 の筋肉、下肢には平均 1.7 の筋肉に投与 【安全性概略】 1 筋あたり 30~245U を上肢 23 例および下肢 17 例に筋肉内投与された (1 肢あたりの平均投与量: 180U)。軽微な注射部位内出血が 2 例に発現したものの、重大な副作用は認められなかった。
Pullman (1996)	非盲検 (~8 年)	ジストニア (136) パーキンソン病／ 本態性または小脳 性振戦 (37) 痙縮 (14)	【投与部位：上肢および下肢】主要手関節屈筋/伸筋、浅指屈筋および示指伸筋、後/前脛骨筋、下肢内転筋および趾屈筋/伸筋 【安全性概略】 上肢には主要手関節屈筋/伸筋、浅指屈筋および示指伸筋 (手: 7.3±5.9U、腕: 29.8±26.0U)、下肢には後/前脛骨筋、下肢内転筋および趾屈筋/伸筋 (足: 59.6±25.8U、脚: 81.0±40.3U) に投与され、一過性の注射部位疼痛 37 例 (19.8%)、一過性の軽度発疹 2 例 (1.1%) が発現したが、重篤な副作用は発現しなかった。ジストニア患者の 41 例 (21.9%) および振戦患者の 22 例 (11.8%) に投与筋または隣接筋での過度の脱力が認められた。
梶 (1996)	非盲検 (記載なし)	痙性対麻痺(4)、多 発性硬化症(4)、脳 性麻痺(4)、脳卒中 (3) BTX 投与はこれら の中の 10 例のみ	【投与部位：上肢および下肢】上腕二頭筋、前腕屈筋群、内転筋群、内側ハムストリング、大腿四頭筋、後脛骨筋、下腿三頭筋 【安全性概略】 1 筋あたり 30~150U、1 回あたり最大 300U が投与された。随伴症状・副作用としては、軽い感冒様症状 1 例、筋の過度の脱力 1 例がみられたが、いずれも軽微なものであった。
Dunne (1995)	非盲検 (記載なし)	脳卒中 (19) 遺伝性家族性の痙 性不全対麻痺 (6) 多発性硬化症 (4) フリードライヒ運 動失調 (3) 低酸素性脳障害 (2) 脳性麻痺 (2) 運動ニューロン疾 患 (2) 頭部外傷 (1) 脊髄損傷 (1)	【投与部位：上肢および下肢】20 の筋が対象 【安全性概略】 上肢痙縮患者 13 例、下肢痙縮患者 27 例の計 40 例が含まれた。平均総投与量は上肢が 175U (70~270U)、片側下肢が 221U (100~500U)、両側下肢が 321U (190~610U) であった。有害事象は 19 例で報告され、注射時疼痛 19 例、軽度の投与筋の症候性脱力 1 例、注射部位の局所感染 1 例であったが、いずれも軽度から中等度であり、重度または全身性の副作用の発現はなかった。
Grazko (1995)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー (記載なし)	脳卒中 (3) 多発性硬化症 (5) 周生期低酸素症 (1) 頭部外傷 (3)	【投与部位：上肢および下肢】二頭筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、橈側手根伸筋、尺側手根伸筋、深指屈筋、浅指屈筋など 【安全性概略】 上肢痙縮患者 4 例、下肢痙縮患者 8 例の計 12 例への平均総投与量は 138U (25~250U) であった。全身性副作用および重篤な筋力低下は発現しなかった。

2.5.5.2. 世界における市販後使用経験

本剤は、1989年12月29日に米国で斜視および眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2008年10月現在70ヵ国以上で承認されており、その適応も斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症および顔面の表情皺など、多岐にわたっている。そのうち、今回追加効能としての承認申請を行った「上肢痙縮及び下肢痙縮」については、各国で成人あるいは小児、上肢あるいは下肢、痙縮の原因疾患などの承認状況が異なっているものの、すでに、英国、ドイツ、フランスおよびカナダをはじめ、世界60ヵ国以上（成人適応；50ヵ国以上、小児適用；60ヵ国以上）で「痙縮」の治療に対して上市されている。米国での承認以降2008年4月30日までの世界におけるBOTOX®の総出荷量は14,958,024バイアルであった。適応別の出荷バイアル数は不明であるため、上肢痙縮および下肢痙縮の適応のみの使用患者数を算出することは困難であるが、BOTOX®の推奨用量（適応により1.25~360U）および平均投与間隔（12週間、多汗症においては約7ヵ月）から推察すると、BOTOX®全体としては934,877~8,798,838人年（patient-years）に使用されたと考えられる。

米国における承認以降2008年6月30日までに、海外において痙縮の適応に対する本剤の使用により認められた重篤な有害事象は成人（年齢不明を含む）において88例388件、18歳未満の小児において78例221件報告された。報告数の多い有害事象についてはいずれも本剤の申請時の使用上の注意（案）に記載し注意喚起を行っている。

なお、米国における承認以降2008年6月30日現在までに、安全性の理由によるA型ボツリヌス毒素製剤の製造販売承認申請の棄却、販売の一時中止、販売制限、あるいは有効性および安全性の理由による販売中止などの規制上の措置は講じられていない。

申請以降の海外における市販後データ

本剤は、1989年12月に米国で斜視及び眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2010年3月現在80ヵ国以上で承認されており、その適応も斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症および顔面の表情皺など、多岐にわたっている。そのうち、今回追加効能としての承認申請を行った「上肢痙縮及び下肢痙縮」については、各国で成人あるいは小児、上肢あるいは下肢、痙縮の原因疾患などの承認状況が異なっているものの、すでに、英国、米国、ドイツ、フランスおよびカナダをはじめ、世界70ヵ国以上（成人適応；60ヵ国以上、小児適用；70ヵ国以上）で「痙縮」の治療に対して上市されている。

全世界から集積された安全性情報が分析され、新たに明らかになった安全性プロファイルは中核安全性情報（CSI）に反映される。申請日（2008年12月26日）以降、CSIが1回改訂された（2010年2月）。以下に主な改訂内容を示す。

なお、米国における承認以降2010年5月31日現在までに、安全性の理由によるA型ボツリヌス毒素製剤の製造販売承認申請の棄却、販売の一時中止、販売制限、あるいは有効性および安全性の理由による販売中止などの規制上の措置は講じられていない。

＜Warnings and Precautions（警告）の項の改訂（下線部：追記）＞

遠隔部位での作用が基礎疾患を有する患者および高用量の投与で発現リスクが増加することを追記した。胸部周辺へ投与する際の注意喚起を行った。

Warnings and Precautions

既存の神経筋疾患：

筋萎縮性側索硬化症や運動ニューロパチーなどの末梢性運動ニューロパチー、あるいは重症筋無力症やイトン・ランバート症候群などの神経筋接合部疾患を有する患者には慎重に投与すること。神経筋接合部疾患を有する患者では、本剤の通常用量において、重度の嚥下障害や呼吸障害を含む臨床的に重大な全身性作用のリスクが高まる可能性がある。

神経筋接合部疾患を有する患者（疾患を未認識の患者を含む）の中には、本剤の通常用量において、高感受性の全身性作用を示す例がまれにあった。いくつかの症例では嚥下障害は数ヵ月継続し、経胃栄養を必要とした。

小児脳性麻痺または成人の痙縮などの神経筋疾患を有する患者では、高用量の投与により臨床的に重大な全身性作用のリスクが高まる可能性がある。

遠隔部位での作用：

市販後の報告から、本剤および他のボツリヌス毒素製剤が投与部位から離れた部位で作用し、ボツリヌス毒素の作用と一致する症状を引き起こす可能性が示唆された。投与数時間後から数週間後に報告されているボツリヌス毒素の作用と一致する症状には、筋力低下、下垂、複視、霧視、顔面麻痺、嚥下障害、会話障害、便秘、嚥下性肺炎、呼吸困難および呼吸障害などが含まれる。これらの症状の発現リスクは痙縮に対して治療中の小児でもっとも高いと考えられる。しかし、これらの症状は痙縮や他の疾患に対して治療中の成人を含む、特に、これらの症状を発現しやすい基礎疾患または併存疾患を有する患者および高用量投与で発現する可能性がある。嚥下障害や呼吸困難は死亡のおそれにつながる可能性があり、死亡例も報告されているが、本剤との関連性は明らかではない。

全般：

注射予定部位に炎症がある場合、あるいは対象筋に過度の脱力あるいは萎縮がある場合に本剤を使用する際は注意すること。

他の注射と同様、注射により、限局性の疼痛、炎症、錯感覚、感覚鈍麻、圧痛、腫脹/浮腫、紅斑、限局性の感染、出血あるいは挫傷が起こる可能性がある。注射針による疼痛あるいは不安が、一過性で症候性の失神、低血圧などの血管迷走神経性反応につながる。解剖構造上損傷を受けやすい部位の周辺に注射する際には注意すること。

胸部周辺へのボトックスの投与後に、注射手技に関連する気胸が報告されている。胸部周辺、特に肺尖への投与は注意すること。

<Pediatric Use の項の改訂>

集積された安全性情報をもとに改訂された。

Pediatric Use :

重度の小児脳性麻痺患者において本剤投与後に嚥下性肺炎による死亡例がまれに報告されている。これらの症例と本剤との関連性は明らかではない。市販後の報告から、遠隔部位への作用が脳性麻痺のような基礎疾患もある小児で 8U/kg を超える量を投与された場合にまれに報告されている。顕著な神経学的な衰弱、嚥下障害または嚥下性肺炎または肺疾患の既往のある小児患者には慎重に投与すること。

<Post-marketing Experience の項の改訂（下線部：追記）>

新たな事象を追記した。

Post-marketing Experience :

本剤治療後に嚥下障害、肺炎あるいはその他の顕著な衰弱による死亡例がまれに報告されている。

蕁麻疹、軟部組織の浮腫、呼吸困難を含む過敏性症状のほかにも、アナフィラキシーや血清病などの重篤あるいは即時型の過敏症反応がまれに報告されている。これらの症状のいくつかは、本剤単独投与かそれとも類似の反応を引き起こす他の薬剤との併用で報告されている。1%リドカイン 5mL で希釈した本剤を注射した後、アナフィラキシーが発現し死に至った例が 1 例報告されている。この原因が本剤によるものか、リドカインによるものか、あるいは両薬剤によるものかは特定されていない。

本剤投与後、不整脈、心筋梗塞を含む心血管系の有害事象についてもまれに報告されており、一部では致死的な転帰に至っている。これらの症例の中には、心臓血管疾患などのリスクファクターを有していたものもあった。

本剤の投与後、発作の発現あるいは再発が、主として素因のある患者において報告されている。

眼瞼痙攣に対する本剤の投与後、きわめてまれに閉塞隅角緑内障が報告されている。

本剤の販売開始以降、Warnings and Precautions および Adverse Reactions の項に加え、適応に関わらず以下の有害事象が報告されている：脱神経性萎縮/筋萎縮、呼吸抑制/呼吸不全（治療用）、嚥下性肺炎（治療用）、構語障害、斜視、末梢性ニューロパシー、腹痛、下痢、嘔吐、発熱、食欲不振、霧視、視覚障害、聴力低下、耳鳴、回転性めまい、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、腕神経叢障害、神経根障害、失神、感覚鈍麻、倦怠感、筋痛、重症筋無力症、錯感覚、多形紅斑、そう痒症、乾癬様皮膚炎、多汗症、睫毛眉毛脱落症を含む脱毛症。

2.5.5.3. 安全性の結論

国内4試験では、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮を有する成人患者計259例に本剤を投与したが、本剤の安全性について新たに注意喚起を促すような事象、異常変動の発現は認められなかった。

2つの国内検証的試験では、上肢痙縮患者（509試験）に最大240U、下肢痙縮患者（512試験）に300U投与したが、DB期（初回投与から12週時まで）にプラセボ投与で認められず、本剤投与で複数例（2例以上）に認められた副作用は、509試験のBTX-240U群2例に発現した「血中CPK増加」のみであった。本事象は既存の国内添付文書中にも提示していることから、本申請において新たに注意喚起を促すものではなかった。さらに、本剤の初回投与から24週時までのデータを中間解析したが、反復投与することにより発現率が著明に増加すると考えられる有害事象は認められていなかったが、48週時までのデータ（最大4回投与）を解析した結果でも同様に、発現率が著明に増加すると考えられる有害事象は認められなかった。

参考とした海外併合データでは、脳卒中後の上肢痙縮または下肢痙縮を有する成人患者計1036例（上肢痙縮患者770例：最大600U、下肢痙縮患者266例：最大450U）に本剤を投与したが、用量の増加に伴い高率に発現すると考えられる有害事象は認められなかった。また、本剤を最大5回反復投与したが、全有害事象の発現率、各事象の発現率ともに各投与回で同程度であった。

また、本剤（他のボツリヌス毒素を含む）を投与することにより肺機能低下、全身作用（遠隔筋への影響）の発現が懸念されるとの報告もあるが、肺機能低下は国内外ともに肺機能パラメーター（FEV₁、FVC）の著明な減少は認められず、全身作用（遠隔筋への影響）は、国内では便秘、無力症が複数例（2例以上）に発現したが、その他の事象は単独発現例であり高率に発現するものではなかった。また、海外では便秘、筋力低下、呼吸困難が比較的多く認められたが、その発現率はプラセボ投与と同程度であった。したがって、国内外の試験成績から今回申請する用量では、本剤投与により懸念されるこれらの症状が発現する可能性は低いと考える。

一方、脳卒中以外の原因疾患に由来する上肢痙縮または下肢痙縮を有する成人患者に本剤を投与した臨床報告が存在するが、頭部外傷または脊髄損傷に由来する痙縮患者計22例に対し、上肢痙縮には最大300U、下肢痙縮には最大400U、その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者計19例に対し、上肢痙縮には最大160U、下肢痙縮には最大400U投与されたが、安全性に特段問題となる事象は報告されていない。また、原因疾患を限定することなく、様々な原因疾患による痙縮患者に本剤を投与した臨床報告も存在し、計689例に対し上肢痙縮には最大417U（群平均）、片側下肢痙縮には最大500U、両側下肢痙縮には最大610Uが投与されたが、上述した頭部外傷または脊髄損傷、その他の疾患（多発性硬化症など）に由来する痙縮患者に投与した場合と同様、安全性に特段問題となる事象は報告されていない。

以上、2つの国内検証的試験、海外併合データおよび臨床報告を踏まえると、今回申請する本剤の用量（上肢痙縮：最大 240U、下肢痙縮：最大 300U）は、日本人の成人痙縮患者に対し忍容性を有する用量であると考ええる。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

現在、本邦では、従来からの痙縮治療として、経口筋弛緩剤による薬物療法、神経ブロック療法あるいはバクロフェン髄注などが考慮され、併せて理学療法、作業療法、装具療法などのリハビリテーションが実施され、症状のコントロールが行われている[川手, 2007]。

従来からの痙縮治療法の欠点として、以下があげられる。

- 経口筋弛緩剤では、希望する部位のみに選択的に作用させることが困難であり、継続的な服用が必要
- 神経ブロック療法では、注入後の薬物の広がりによる標的神経以外の神経への波及による異常感覚、疼痛の発現や神経組織周辺の線維化
- バクロフェン髄注では、異物植え込みによる感染症やカテーテルのトラブルなどの手術手技の問題、死亡に至る重篤な副作用
- 脳神経外科的治療あるいは整形外科的治療では、侵襲性の大きさ

これら従来からの痙縮治療法の欠点を解決する新たな治療法が待ち望まれている。また、2.5.1でも述べたとおり、痙縮が主に可逆的かつ局所性である場合には本剤が最適な治療選択となるが、本邦では現在保険適応外の治療法であり、早期の保険適応が求められている。ボツリヌス毒素による痙縮治療は海外で広く行われており、本邦においても早期承認を求める声が高まっている。

2.5.6.1. 本剤のベネフィット

従来からの痙縮治療における現状を踏まえ、本剤の上肢痙縮および下肢痙縮に対するベネフィットとして、以下のものがあげられる。

【ベネフィット】

1. 本剤は局所投与製剤であるため、局在性緊張亢進を来している筋に対し、直接的に筋弛緩作用を発揮することにより、上肢痙縮および下肢痙縮を改善する。
 - 手関節における MAS の変化量に基づく AUC を解析した結果、本剤 240U はプラセボに対して有意な改善（群間差：-6.830）を示した（509 試験）。
 - 足関節における MAS の変化量に基づく AUC を解析した結果、本剤 300U はプラセボに対して有意な改善（群間差：-3.428）を示した（512 試験）。
2. 筋弛緩作用により機能障害の改善がみられており、上肢の位置異常の改善、自分で服の着替えができるようになるなど、日常生活が向上する。

- 本剤 240U の投与により、肢位の改善を示す DAS は、投与後 12 週時までのすべての期間において、また、着衣動作については投与後 6、8、12 週時において、プラセボに比較して有意な改善が認められた（509 試験）。
 - 手の衛生状態および疼痛を示す DAS は改善傾向を示したものの、プラセボに比較して有意な改善はみられなかった（509 試験）。歩行スケールおよび歩行速度についても改善傾向は示したものの、プラセボに比較して有意な改善は認められなかった（512 試験）。しかしながら、反復投与を続けた結果、いずれも改善効果を示した。
3. 筋弛緩作用により肢位や機能障害が改善するため、より高いリハビリテーションの効果が期待される。
- 509 試験および 512 試験において、オープンラベル期にリハビリテーションを変更した症例のうち「本剤が有益である」と評価された割合はそれぞれ 83%、91%であり、本剤はリハビリテーションがしやすくなるなどの有益性を有していると推察された。
4. 単回の投与で長期間（約 3 ヶ月）の持続的な効果を有する。
- 有効性の持続に関し、MAS がベースラインから 1 段階以上改善し、再びベースライン値に戻った時点までの投与時からの期間（効果持続期間）の中央値は、手関節、足関節ともに 12 週間であった（509 試験および 512 試験）。
5. 経口筋弛緩剤では全身性の脱力や眠気などの副作用のために治療が困難であった痙縮患者、認知障害や覚醒レベルが低下している痙縮患者に新たな治療の選択肢を提供する。
6. 長期間に渡り繰り返し投与された場合でも効果が減弱せず、優れた安全性プロファイルと忍容性を持つ。
- 最大 4 回までの反復投与においても、各投与回で手関節および足関節の痙縮の改善効果が示された（509 試験および 512 試験）。
 - 有害事象発現率はおおむね各投与回で同程度であり、各事象の発現率についても投与回数の増加に関連した特定の傾向は認められなかった（509 試験および 512 試験）。

本剤は、痙縮が可逆的かつ局所性である場合では待望の治療法となり、上肢および下肢痙縮患者に大きな福音をもたらす。上肢においては医師および患者、下肢においては医師の機能障害に対する全般的印象がプラセボ投与に比べて改善する傾向がみられた（509 試験および 512 試験）。また、すべての有効性の評価指標において反復投与を続けた結果、改善傾向

を示した。痙縮の起因筋肉への直接的な筋弛緩作用により肢位や機能障害が改善するため、徐々にリハビリテーションがより円滑に実施可能になると考えられる。その結果、徐々に介護への依存度が減少し、患者本人のみならず、家族や介護者の負担軽減も期待される。

2.5.6.2. 本剤のリスク

2.5.6.2.1. 中和抗体の産生

本剤の有効成分は A 型ボツリヌス毒素であることから、本剤の投与を長期間繰り返した場合、体内の免疫応答により本剤に対する中和抗体が産生される可能性がある。

国内では上肢痙縮または下肢痙縮を対象とした中和抗体検査は実施されていないが、2008 年 6 月 18 日現在、承認が得られている眼瞼痙攣、片側顔面痙攣および痙性斜頸の 3 疾患についての使用成績調査にて 73,855 例を対象とし、担当医師から抗体測定試験を依頼された効果が減弱した症例や無効例 133 例に対し mouse protection assay 法を用いて本剤に対する抗体検査を行った。その結果、陽性と判定された症例は 4 例（すべて痙性斜頸）であった。

海外 5 試験では、本剤を投与され、抗体検査を実施した 449 例（上肢痙縮：380 例、下肢痙縮：69 例）に対し、本剤に対する抗体陽性例が上肢痙縮で 2 例に認められた。このうち、1 例は、本剤投与初期は効果がみられたが、その後本剤が奏功しなくなった。

したがって、本剤の中和抗体が産生される可能性は否めないことから、添付文書（案）には、これまでどおり、中和抗体産生に関する使用上の注意を記載し注意を促すこととした（1.8.1.参照）。

2.5.6.2.2. 遠隔筋に対する影響

海外では、本剤を含むボツリヌス毒素製剤（Botox[®], Dysport[®], NeuroBloc[®], Vistabel[®]）の投与後に、筋力低下、嚥下障害、嚥下性肺炎を含め、毒素が遠隔筋に影響したと考えられる重篤な事象がまれに報告されており、一部では致死的な転帰に至っている。これらの症例の多くは本剤の治療用適応に対し添付文書の推奨用量を上回る用量が使用されていた。また、本剤においても死亡例が報告されたものの、局所的な毒素の拡散と考えられる症例、患者の合併症や症例経過などの情報が不足している症例であった。

国内 4 試験で本剤を投与した 259 例中、遠隔部位での作用の可能性のある因果関係を否定できない有害事象として発声障害 2 例、筋力低下 1 例が発現したが、発声障害は基礎疾患も疑われる症例あるいは軽度で処置なく消失した症例であり、筋力低下は併用薬の中止も関連性が疑われる症例であった（2.5.5.1.1.10 参照）。

ボツリヌス毒素の遠隔筋に対する影響については、現行の国内添付文書に注意を記載しているが、神経学的障害のある患者（嚥下困難などを有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者など）に本剤を投与した場合、重篤な嚥下障害、呼吸不全や呼吸抑制、会話障害、呼吸困難などの遠隔部位での作用に関するリスクが上昇する可能性が否定できない。

したがって、本申請における添付文書（案）において「神経学的障害のある患者（嚥下困難などを有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者など）」への注意を追記し、注意喚起を行うこととした（1.8.1 参照）。

2.5.6.2.3. 転倒に対する影響

上肢痙縮および下肢痙縮患者において、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により転倒等が起こりやすくなる可能性があることから、本申請における添付文書（案）の「重要な基本的注意」に「患者またはそれに代わる適切な者に対する同意文書に追記する内容」として本内容を記載し、新たに注意喚起を行うこととした（1.8.1.参照）。

2.5.6.3. 結論

本剤は、本邦初の痙縮の起因筋肉へ局所投与する抗痙縮薬であり、筋肉への直接的な筋弛緩作用により、経口製剤を使用できない患者に対しても使用できる。また、肢位もしくは機能障害が改善することにより、より高いリハビリテーションの効果を得ることが可能となり、日常生活動作（ADL）の改善が期待できる。

一方、本剤の反復投与時のリスクとして、中和抗体の産生による効果の減弱があるが、中和抗体の産生の可能性については、既存の添付文書内の重要な基本的注意の項に再度明記し注意を促した。さらに、再投与可能までの期間を3ヵ月と設定することにより短期の間隔の再投与を避け、添付文書どおり適切に使用することによりこれらリスクは最小にできると考えられた。また、投与筋以外の遠隔筋への影響と考えられる事象の発現も考えられるため、同様に添付文書の重要な基本的注意の項に明記し注意を促した。

以上より、本剤の添付文書に記載された用法・用量の範囲内で使用する限り、安全性プロファイルには特段の影響はないと推察するとともに、本剤の投与により得られるベネフィットは予想されるリスクを大きく上回るものと判断した。

なお、本剤の痙縮への適応に関しては、本剤がまだ痙縮には承認取得されておらず、国内臨床試験でのエビデンスがないにもかかわらず、すでに脳卒中治療ガイドライン 2009[篠原, 2009]にて痙縮による関節可動域制限に対し、グレード A（行うよう強く勧められる）にて推奨されている。本剤は上肢痙縮および下肢痙縮に対して医療ニーズの高い薬剤であると考えられる。

2.5.7. 参考文献

Ackland GL, Fox R. Low-dose propofol infusion for controlling acute hyperspasticity after withdrawal of intrathecal baclofen therapy. *Anesthesiology*. 2005;103:663-5.

Al-Khodairy AT, Gobelet C, Rossier AB. Has botulinum toxin type A a place in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients?. *Spinal Cord*. 1998;36:854-8.

Barnes MP. Experience of botulinum toxin in the management of spasticity. *Eur J Neurol*. 1997;4 (suppl 2):S33-6.

Ben SD, Denys P, Bussel B. Botulinum toxin and spinal cord injury. *Ann Readapt Med Phys*. 2003;46:296-8.

Berges S, Moulin T, Berger E, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol*. 2000;43:3-8.

Bergfeldt U, Borg K, Kullander K, et al. Focal spasticity therapy with botulinum toxin: effects on function, activities of daily living and pain in 100 adult patients. *J Rehabil Med*. 2006;38:166-71.

Bergfeldt U, Sköld C, Julin P. Short form 36 assessed health-related quality of life after focal spasticity therapy. *J Rehabil Med*. 2009;41:279-81.

Bianchi L, Monaldi F, Paolucci S, et al. Quantitative analysis of the pendulum test: Application to multiple sclerosis patients treated with botulinum toxin. *Funct Neurol*. 1999;14:79-92.

Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617-22.

Bogey RA, Geis CC, Bryant PR, et al. Stroke and neurodegenerative disorders. 3. Stroke: Rehabilitation Management. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85 (3 Suppl 1):S15-20.

Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67:206-7.

Borg-Stein J, Pine ZM, Miller JR, et al. Botulinum toxin for the treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993;72:364-8.

Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth scale and the Disability assessment scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:1349-54.

Brin MF, the Spasticity Study Group. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Muscle Nerve*. 1997;20 Suppl 6:S208-20.

- Burchiel KJ, Hsu FPK. Pain and spasticity after spinal cord injury. *Spine*. 2001;26:S146-60.
- Catz A, Barkol H, Steinberg F, et al. Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions. *Eura Medicophys*. 2007;43:319-25.
- Cava TJ. Botulinum toxin management of spasticity in upper motor neuron lesions. *Eur J Neurol*. 1995;2:57-60.
- de Boer KS, Rozing PM, Arendzen JH. Treatment of recurrent posterior dislocation of the shoulder in cerebral palsy by injection with botulinum toxin A into the M. subscapularis. *Clin Rehabil*. 2004;18:764-6.
- Dénes Z, Fehér M, Várkonyi A. Treatment of spastic upper limb with botulinum toxin. *Ideggyogy Sz*. 2007;60:245-50.
- Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:232-5.
- Esquenazi A, Mayer N, Garreta R. Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87:305-11.
- Ferrapie AL, Vieillard A, Saint-Cast Y, et al. Botulinum toxin injections and hypertonic upper limbs. Which functional results?. *Ann Readapt Med Phys*. 2005;48:172-9.
- Fock J, Galea MP, Stillman BC, et al. Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2004;18:57-63.
- Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, et al. Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections. *Anesthesiology*. 2004;100:1582-94.
- Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:355-63.
- Galber DA, Jeffery DR. *Clinical evaluation and management of spasticity*. Totowa: Humana Press; 2002.
- Giladi N, Gurevich T, Shabtai H, et al. The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J Neurol*. 2001;248:572-6.
- Gill CE, Andrade EO, Blair CR, et al. Combined treatment with BTX-A and ITB for spasticity: Case report. *Tennessee Medicine*. 2007;Oct:41-4.

- Giovannelli M, Borriello G, Castri P, et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2007;21:331-7.
- Göktepe S, Kiliç M, Gündüz Ş, et al. The effect of botulinum toxin and phenol injections on lower extremity spasticity in spinal cord injury. *J Rheum Med Rehab*. 2002;13:113-7.
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology*. 1995;45:712-7.
- Guo Y, Shin K. Unique use of botulinum toxin to decrease adductor tone and allow surgical excision of vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:100-3.
- Jabbari B, Maher N, Difazio MP. Botulinum toxin A improved burning pain and allodynia in two patients with spinal cord pathology. *Pain Med*. 2003;4:206-10.
- Kerty E, Stien R. Treatment of spasticity with botulinum toxin A. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1997;117:2022-4.
- Lance JW. *Spasticity: disordered motor control, Symposium synopsis*. Chicago:Year Book Medical Publishers; 1980.
- Lange DJ. Systemic effects of botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, editor. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York:Marcel Dekker, 1994:109-18.
- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000;31:1223-9.
- Lim ECH, Ong BKC, Seet RCS. Botulinum toxin-A injections for spastic toe clawing. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:43-7.
- Link A, Kabus C, Haas J. An open label study in multiple sclerosis for treatment of spasticity with botulinum toxin A. *Mov Disord*. 2000(a);15 Suppl 2:48.
- Link A, Kabus C, Haas J. Botulinum toxin A: Does the high dose therapy cause fatigue in multiple sclerosis patients?. *Mov Disord*. 2000(b);15 Suppl 2:48.
- Link A, Kabus C, Haas J. Use of spasmography to assess the effects of botulinum toxin type A in patients with lower-limb spasticity. *Eur J Neurol*. 1999;6 Suppl 4:S69-73.
- Little JW, Massagli TL. Chapter 40 Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In: *Rehabilitation Medicine Principles and Practice Third edition*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998:997-1013.

- Logan LR, Klamar K, Leon J, et al. Autologous blood injection and botulinum toxin for resistant plantar fasciitis accompanied by spasticity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85:699-703.
- Marciniak C, Rader L, Gagnon C. The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87:312-7.
- Mayer NH. Clinicophysilogic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve*. 1997;20 Suppl 6:S1-13.
- Moore P, Naumann M. *Handbook of botulinum toxin treatment*. second edition ed. Malden: Blackwell Science Ltd; 2003.
- Munin MC, Navalgund BK, Levitt DA, et al. Novel approach to the application of botulinum toxin to the flexor digitorum superficialis muscle in acquired brain injury. *Brain Inj*. 2004;18:403-7.
- Opara J, Hordyńska E, Swoboda A. Effectiveness of botulinum toxin A in the treatment of spasticity of the lower extremities in adults -preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2007;3:277-85.
- Palmer DT, Horn LJ, Harmon RL. Botulinum toxin treatment of lumbrical spasticity. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998;77:348-50.
- Pierson SH, Katz DI, Tarsy D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: Functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:717-21.
- Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin-A improves the rigidity of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1994;35:237-9.
- Pullman SL, Greene P, Fahn S, et al. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. *Arch Neurol*. 1996;53:617-24.
- Richardson D, Sheean G, Werring D, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:499-506.
- Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al. Extrafusar and intrafusar muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve*. 1996;19:488-96.
- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:924-7.
- Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. *Drug Safety*. 2006;29:31-48.
- Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology*. 2008;70:1691-8.

- Sobolewski P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegląd Lekarski*. 2007;64 Suppl 2:3-7.
- Steward O. 機能的神経科学. 東京:シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社; 2004.
- Suputtitada A. Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:770-5.
- Tacket CO, Rogawski MA. Botulism. In: Simpson LL, editor. *Botulinum neurotoxin and tetanus toxin*. San Diego:Academic Press, 1989:351-78.
- Turhanoglu AD, Karabulut Z, Bayram H, et al. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity –An open label study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2002;16:51-6.
- Turkel C, Bowen B, Liu J et al. Pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:786-92.
- Turner-Stokes L, Ward A. *Guidelines for the use of botulinum toxin (BTX) in the management of spasticity in adults*. London:Royal College of Physicians; 2002.
- Verplancke D, Snape S, Salisbury CF. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil*. 2005;19:117-25.
- Ward AB. A summary of spasticity management - a treatment algorithm. *Eur J Neurol*. 2002;9 Suppl 1:48-52.
- Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil*. 2002;16:515-22.
- Wilson DJ, Childers MK, Cooke DL, et al. Kinematic changes following botulinum toxin injection after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1997;11:157-67.
- Wissel J, Müller J, Dressnandt J, et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:44-9.
- Wissel J, Müller J, Heinen F, et al. Sicherheit und verträglichkeit einer einmaligen botulinum toxin typ A-Behandlung bei 204 patienten mit spastizität und lokalen assoziierten störungen. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111(20):837-42.
- Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, et al. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: An open-labeled trial. *Neurology*. 1996;47:939-44.
- Zafonte RD, Munin MC. Phenol and alcohol blocks for the treatment of spasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001;12:817-32.

梶 龍兒, 目崎 高広, 村瀬 永子 ら. ボツリヌストキシンと MAB 法による痙縮の治療の現状. *臨床神経*. 1996;36:1334-5.

厚生労働省. 5 主要な傷病の総患者数, 東京; 2005. 平成 17 年患者調査の概況.

篠原 幸人, 小川 彰, 鈴木 則宏 ら. *脳卒中治療ガイドライン 2009*. 東京:協和企画; 2009.

正門 由久. 痙縮(1)-その病態生理-. *臨床脳波*. 2006(a);48:169-77.

正門 由久. 痙縮(2)-その評価とマネジメント-. *臨床脳波*. 2006(b);48:241-7.

石川 友衛. 痙縮-臨床リハビリテーションでの神経生理学研究の応用-. *理学療法*. 1998;15:685-92.

川手 信行, 水間 正澄. 痙縮のコントロール. *総合リハ*. 2007;35:1193-8.

川手 信行. 内反尖足が強い片麻痺を呈する脳梗塞患者のリハビリテーション. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 2000;9:464-8.

大江 千廣, 大本 堯史, 板倉 徹 ら. *定位・機能神経外科治療ガイドライン*. 東京:協和企画; 2007.

中西 亮二, 山永 裕明, 出田 透. 痙縮の薬物療法. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 1993;2:530-5.

長岡 正範, 角田 尚幸. 痙縮の神経機構. *BRAIN and NERVE*. 2008;60:1399-408.

田中 勵作. 痙縮の神経機構-再訪. *リハビリテーション医学*. 1995;32:97-105.

平 孝臣, 赤川 浩之, 岡田 芳和 ら. 本邦における痙縮の疫学的調査. *リハビリテーション医学*. 2000;37:863.

平山 恵造. *神経症候学*. 東京:文光堂; 1974.

平山 恵造. *臨床神経内科学*. 改訂 5 版. 東京:南山堂; 2006.

目崎 高広, 梶 龍兒, 木村 淳. 痙縮. *神経治療*. 1997;14:35-8.

目崎 高広. ボツリヌス治療の最前線. *Clinical Neuroscience*. 2007;25:716-7.

里吉 宮二郎, 祖父江 逸郎, 津山 直一. *痙性麻痺*. 東京:医歯薬出版株式会社; 1975.