

審査報告書

令和元年 11 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一般名] A 型ボツリヌス毒素
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部、新薬審査第三部
[審査結果]

別紙 1 及び 2 のとおり、提出された資料から、本品目の「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」及び「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」に対する有効性、並びに最大 400 単位投与の上肢痙縮に対する有効性は示され、いずれも認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

(下線部追加)

[用法及び用量]

【眼瞼痙攣】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の

2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【片側顔面痙攣】

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

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 8 週以上とすること。

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

【痙性斜頸】

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

- ・初回投与の場合には合計で 30~60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 8 週以上とすること。

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

【上肢痙縮】

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 240400 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 240400 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投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋: 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、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投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋: 腓腹筋 (内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。

初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与

は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。

【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位（10～15ヵ所）に1～2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は16週以上とすること。

【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
- (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
- (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
- (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。

ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、

3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
5. 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和元年 10 月 11 日

本申請における、OAB 及び NDO に係る効能・効果について、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位

[一 般 名] A 型ボツリヌス毒素

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日

[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性排尿筋過活動

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量] 【既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

【既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性排尿筋過活動】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	59
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	59

[略語等一覧]

別記 1 のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする注射剤であり、本邦において、1996年10月に眼瞼痙攣を効能・効果として承認されて以降、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害の効能・効果で承認されている。

OABは「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴う。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されている（Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-78）。本邦ではOABを効能・効果として抗コリン薬及び β_3 アドレナリン受容体作動薬が承認され、広く使用されているが、これらの薬剤で十分に効果が認められない患者及び副作用によりこれらの薬剤の投与を中止しなければならない患者が一定数存在する。

NDOは神経学的疾患に起因する排尿筋の過活動と定義され（Neurourol Urodyn 2010; 29: 213-40）、蓄尿期における排尿筋の不随意収縮により尿失禁を生じ得る疾患である。NDOの原因疾患は多岐にわたり、主に脊髄損傷、多発性硬化症及び二分脊椎等の脊髄障害並びに脳卒中やパーキンソン病等の脳障害が挙げられる（Urol Clin North Am 2017; 44: 463-74）。本邦では抗コリン薬等の投与が行われるが、これらの薬剤で十分に効果が認められない患者及び副作用によりこれらの薬剤の投与を中止しなければならない患者が一定数存在する。

海外では、抗コリン薬で十分に効果が認められない又は副作用により抗コリン薬が投与できないOAB及びNDO患者に対する本剤の投与がそれぞれ2013年及び2011年に米国で承認されて以降、2019年8月現在、それぞれ欧米を含む92カ国及び91カ国で承認されている。

本邦では、以上の状況を踏まえ、日本排尿機能学会より本剤の「抗コリン薬で効果不十分又は忍容性のない成人患者における切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿症状を伴うOABの治療」及び「抗コリン薬でコントロール不十分な、特定神経疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症等）により生じた神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁の治療」に係る開発要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本剤の医療上の必要性は高いと判断され、2015年5月に厚生労働省から申請者に対し開発要請（2015年5月21付医政研発0521第1号及び薬食審査発0521第1号）がなされた。これを受け、本邦における本剤のOAB及びNDOに係る開発がなされ、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、OAB及びNDOに係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

OAB及びNDOに係る本申請は、新投与経路医薬品に係るものであるが、品質に関する資料は提出されていない。

2.R 機構における審査の概略

申請者は、以下のように説明した。OAB及びNDOに係る申請は、本薬の既承認の効能・効果と投与方法及び投与組織が大きく異なるため、新投与経路医薬品に係るものとして申請したが、標的筋肉内に注射針を用いて薬液を投与する方法は既承認の効能・効果と同一である。本剤には、既に筋肉内に投与する注射剤として必要な品質管理が規定されていることを踏まえると、製剤の品質について、OAB及びNDOに係る投与においても既承認の効能・効果と同一の管理を行うことで適切に担保可能と考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、新たな資料は提出されていないが、OAB 及び NDO に係る投与において必要な品質は、現時点の管理により担保可能と判断する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

OAB 及び NDO に係る本申請は、新投与経路医薬品に係るものであるが、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、OAB における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁並びに NDO における尿失禁の改善に寄与する本薬の薬理作用について、以下のように説明した。標的組織に投与された本薬は、コリン作動性神経終末における SNAP-25 を阻害し、アセチルコリンの遊離を抑制することが知られている (Eur Neurol. 2005; 53: 3-9)。また、本薬はラット摘出膀胱平滑筋標本においてアセチルコリンを介した神経伝達を抑制することで、電場刺激により誘発される筋収縮を抑制するとの報告 (J Pharmacol Exp Ther. 2010; 334: 1080-6) がある。OAB 及び NDO では排尿筋の不随意収縮が一因となり症状を呈すると考えられており (過活動膀胱診療ガイドライン)、本薬を OAB 又は NDO 患者の排尿筋内に投与することにより、コリン作動性神経からのアセチルコリン遊離抑制を介して排尿筋の麻痺が誘導されることで、排尿筋の過活動状態を抑制し、OAB 及び NDO の諸症状の改善を示すことが期待できると考える。

機構は、OAB 及び NDO に係る申請にあたり、新たな薬理試験成績は提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、本薬のアセチルコリン遊離抑制作用により OAB 及び NDO の症状が改善することが期待できるものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

OAB 及び NDO に係る本申請は、新投与経路医薬品に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済み (2001 年 6 月 20 日承認) であるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤については、これまでに、骨格筋内への投与である既承認の効能・効果における開発時の安全性評価において広範な毒性試験が実施されている。しかしながら、OAB 及び NDO に係る臨床使用での投与部位は既承認の効能・効果とは異なる骨盤腔内の筋肉 (平滑筋である排尿筋) であることから、本剤投与による直接作用に基づく影響及び誤投与により曝露される可能性がある骨盤腔内の膀胱周囲の臓器/組織に対する安全性を評価することを目的として、単回投与毒性試験 (排尿筋内及び膀胱周囲臓器) 及び反復投与毒性試験 (排尿筋内) が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

雌雄カニクイザルを用いて、本薬を排尿筋内又は膀胱周囲臓器に投与したときの急性毒性が評価された (表1)。雌サルで本剤36単位/kgまでの用量を排尿筋内に、6単位を子宮にそれぞれ単回投与したとき、並びに雄サルで本剤40単位 (6.8単位/kg) を前立腺部尿道及び直腸、又は膀胱壁 (底部) 及び左精嚢にそれぞれ単回投与したときの忍容性はいずれも良好であった。

表 1 単回投与毒性試験

試験系	投与経路又は投与部位	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料 CTD
雌 カニクイ ザル	排尿筋内	0 ^a 、12、24、36 単位/kg ^b	36：体重減少（4/5 例） 局所：いずれの群でも所見なし	>36 単位/kg	4.2.3.1
	膀胱周囲（子宮）	0 ^a 、6 単位 ^c	所見なし		
雄 カニクイ ザル	前立腺部尿道 及び直腸	0 ^a 、40 単位（6.8 単位/kg） ^d	膀胱結石（1/4 例） 局所：所見なし	>6.8 単位/kg	4.2.3.1
	膀胱壁（底部） 及び左精囊		全身、局所とも所見なし		

a：0.9% NaCl

b：本薬濃度 0、60、120 及び 180 単位/mL の被験液を調製し、排尿筋内 3 カ所（背面及び背側面）に合計 0.6 mL（0.2 mL/site）を投与した。

c：本薬濃度 0 及び 30 単位/mL の被験液を調製し、0.2 mL を投与した。

d：本薬濃度 0 及び 50 単位/mL の被験液を調製し、投与部位それぞれに 0.4 mL を投与した。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 9 カ月間排尿筋内投与試験が実施された（表 2）。主な所見は眼瞼下垂、呼吸困難、横隔膜及び大腿部の骨格筋病変、並びに筋線維の変性及び再生であった。これらの所見は本薬の薬理作用が過剰に発現したものと考えられたが、24 単位/kg 投与群で認められた骨格筋筋線維の変性及び再生は休薬後にも完全な回復性が示されなかったことから、本薬の全身に対する無毒性量は 12 単位/kg と判断された。投与局所については最高用量まで毒性は認められなかったことから、本薬の局所に対する無毒性量は 36 単位と判断された。これらの用量は、予定最大臨床用量（4 単位/kg、5.4 単位）の 3 倍（全身）及び 5.4 倍（局所）であった。

表 2 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	排尿筋内	9 カ月間 （約 3 カ月間 隔で 4 回） + 休薬 6 カ月間	0 ^a 、12、24、 36 単位/kg ^{b,c}	死亡 ^d ：24（雄1/4例）、36（雄3/4例、雌3/4例）、 眼瞼下垂 ^e 、呼吸困難 ^e 、体温低下 ^e ≥12：眼瞼下垂 ^e 、呼吸困難 ^e 、骨格筋筋線維の変 性及び再生（大腿筋及び横隔膜） ^e 、膀胱リンパ球 及び混合炎症細胞浸潤 ^f 回復性：あり（24単位/kg投与群で認められた骨格 筋病変以外）	全身： 12 単位/kg 局所： 36 単位	4.2.3.2

a：0.9% NaCl

b：本薬濃度 0、60、120 及び 180 単位/mL の被験液を調製し、排尿筋内 3 カ所（膀胱底部の背側面）に合計 0.6 mL（0.2 mL/site）を投与した。

c：早期死亡がみられたため、36 単位/kg 投与群は 16 週目で投与を中止した。

d：死亡例では全例で眼瞼下垂、活動性低下、呼吸困難等が認められた。

e：本薬の膀胱周囲への拡散又は全身循環への血行性拡散により過剰な薬理作用が発現したことによるものと申請者は判断した。

f：対照群との比較から、主に投与手技に関連した所見と申請者は判断した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、以下の検討結果を除き、非臨床毒性の評価において、本薬の OAB 及び NDO に係る臨床使用に関して特段の問題は認められないと判断する。

5.R.1 本剤投与による遠隔筋への影響について

機構は、以下のように考える。本薬の排尿筋内投与後の呼吸や筋肉に対する影響は、膀胱から全身循環に血行性に拡散した本薬の薬理作用が過剰に発現したものである旨の申請者の説明は妥当であり、既承認の用法・用量での使用においても遠隔筋への影響が知られていることから、実臨床において、本薬を排尿筋内に投与する際にも遠隔筋への影響には注意が必要と判断する。本薬をヒトの排尿筋内に投与した際の遠隔筋への影響については、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況等も踏まえて引き続き検討する必要がある（7.1.R.3.4 及び 7.2.R.4.5）。

5.R.2 本剤投与による膀胱結石について

機構は、雄サルの膀胱周囲臓器（前立腺部尿道及び直腸）に本薬を単回投与した際に認められた膀胱結石について、その発現機序及び本薬の臨床使用において安全性上の懸念とならないのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の単回投与毒性試験で認められた膀胱結石について詳細な分析をしておらず発現機序は不明である。他の効能・効果の開発に際して実施したカニクイザルを用いた9カ月間前立腺内反復投与試験（報告書番号：TX05055）においても膀胱結石が認められており（中用量：12単位/kg投与群で1/6例、高用量：20単位/kg投与群で2/6例）、本剤投与との関連性は否定できないと考えた。当該反復投与試験において認められた膀胱結石はカルシウム由来であったが、結石が認められた個体の血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では異常は認められなかったことから、腎障害及び代謝障害に起因するものではないと判断した。一方で、当該反復投与試験ではタンパク様物質からなる分泌物を伴う精嚢の拡張、精細管腔内における分泌物の貯留及び石灰化病変が本剤の用量依存的に認められ、精嚢で認められたものと同様の分泌物を含む凝固物が膀胱で認められた個体も確認された。以上より、前立腺内反復投与試験で認められた膀胱結石の形成には、前立腺に近接する腺管及び膀胱頸部の平滑筋弛緩による精嚢貯留分泌物の膀胱への逆流及び停滞が関与している可能性があると考えた。排尿筋内投与で実施した毒性試験では膀胱結石が認められておらず、OAB患者及びNDO患者を対象とした国内外の臨床試験において発現した膀胱結石1例は本剤との因果関係が否定されていることから、臨床使用においては排尿筋内の適切な部位に本剤が投与されれば、膀胱周囲臓器に投与した毒性試験で認められたような膀胱結石が発現する可能性は低く、本剤の臨床使用において安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の雄サルを用いた単回及び反復排尿筋内投与試験において膀胱結石は認められていないこと、並びに膀胱三角部を避けて適切に排尿筋内に本剤を投与した海外臨床試験で認められた膀胱結石はその症例経過や既往等の情報を踏まえると、本剤との因果関係が否定されている旨の申請者の説明は妥当と判断できることから、排尿筋内の適切な部位に本剤が投与された場合、本剤投与による膀胱結石の発現の懸念は示されていないと判断する。しかしながら、本剤をサルの前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内に投与した際に認められた膀胱結石の発現機序についての申請者の説

明を踏まえると、上記のように本剤が適切な部位に投与されなかった際にはヒト（男性）においても毒性試験と同様の機序で膀胱結石が誘発される可能性が否定できないことから、当該毒性試験の結果は、添付文書で適切に情報提供する必要があると判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

OAB 及び NDO に係る本申請は、新投与経路医薬品に係るものであるが、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤を排尿筋内に投与したときの薬物動態について、以下のように説明した。本剤の既承認の効能・効果での投与方法である骨格筋内への投与では、非臨床試験の結果から、本薬は一定時間筋肉内に留まり、投与部位では未変化体のみが存在すること、及び投与局所から血中に移行した場合、本薬はプロテアーゼにより分解され、尿中に排泄されることが示されている（初回承認時資料）。本申請での投与方法は平滑筋である排尿筋内への局所投与であるが、筋肉は連続内皮構造を有しており、本薬のような高分子タンパク質を骨格筋及び平滑筋のいずれの筋肉内に投与した場合においても、投与局所から血中への移行は限定的であると考えられることから、本剤を排尿筋内に投与したときの薬物動態は、既承認の効能・効果での投与方法である骨格筋内に本剤を投与したときと同様と考える。

機構は、OAB 及び NDO に係る申請にあたり、新たな試験成績は提出されていないものの、高分子タンパク質という本薬の特徴と申請者の説明を踏まえると、本剤を排尿筋内に投与したときの薬物動態は、既に評価されている本剤を骨格筋に投与したときの薬物動態と同様であると推定できるものと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験成績として、表 3 に示す国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 2 試験成績が提出された。

表3 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	204947	III	抗コリン薬又はβ ₃ アドレナリン受容体作動薬で十分に管理できない尿失禁を有する日本人 OAB 患者	250 例	<ランダム化二重盲検比較期> 本剤 100 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与 <非盲検非対照期> 本剤 100 単位を排尿筋内に投与 (投与間隔：12 週以上)	有効性 安全性
		204948	III	抗コリン薬又はβ ₃ アドレナリン受容体作動薬で十分に管理できない尿失禁を有する日本人 NDO 患者	21 例	<ランダム化二重盲検比較期> 本剤 200 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与 <非盲検非対照期> 本剤 200 単位を排尿筋内に投与 (投与間隔：12 週以上)	有効性 安全性
	海外	191622-515	III	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有する外国人 NDO 患者	416 例	<第 1 治療期> 本剤 200 単位、300 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与 <第 2 治療期> 本剤 200 単位又は 300 単位を排尿筋内に投与 (投与間隔：12 週以上)	有効性 安全性
		191622-516	III	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有する外国人 NDO 患者	275 例	<第 1 治療期> 本剤 200 単位、300 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与 <第 2 治療期> 本剤 200 単位又は 300 単位を排尿筋内に投与 (投与間隔：12 週以上)	有効性 安全性

7.1 OAB 患者を対象とした臨床試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (204947 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2016 年 8 月 10 日～2018 年 11 月 12 日)

抗コリン薬又は β₃ アドレナリン受容体作動薬で十分に管理できない尿失禁を有する日本人 OAB 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化二重盲検比較期及び非盲検非対照期からなる臨床試験が国内 53 施設で実施された (目標症例数：各群 120 例、計 240 例)。

主な組入れ基準は、以下の基準を満たす 20 歳以上の日本人 OAB 患者とされた。

- スクリーニング期開始前 6 カ月以上にわたり尿失禁を伴う OAB の症状を有し、抗コリン薬又は β₃ アドレナリン受容体作動薬で OAB の症状を十分に管理できない¹⁾
- スクリーニング期の連続 3 日間において、切迫性尿失禁が 3 回以上で切迫性尿失禁なしの日が 1 日以下、かつ 1 日あたりの排尿回数が平均 8 回以上
- スクリーニング期の残尿量が 100 mL を超えない

1) 至適用量で 4 週間以上投与しても十分な効果が得られず尿失禁する、又は 2 週間以上投与した場合に副作用により減量若しくは投与中止した被験者。

用法・用量は、本剤 100 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与（1 カ所 0.5 mL、計 20 カ所に分割投与）とされた²⁾。治験薬投与 12 週以降に再投与基準³⁾を満した患者は非盲検非対照期に移行し本剤の再投与が可能とされ、再投与回数は最大 2 回とされた。なお、ランダム化二重盲検比較期と非盲検非対照期を併せて 48 週間とされた。

被験者は、スクリーニング期の排尿日誌記録期間（任意の連続 3 日間）における切迫性尿失禁回数（10 回以上、9 回以下）により層別割付された。

ランダム化された 250 例（プラセボ群 125 例、本剤群 125 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（1 例、1 例）を除いた 248 例（124 例、124 例）が SPDB 及び FAS1 とされた。FAS1 が有効性の主要な解析対象集団とされた。

FAS1 からランダム化二重盲検比較期に試験中止された 14 例（5 例、9 例）を除いた 234 例（119 例、115 例）のうち、196 例（108 例、88 例）が非盲検非対照期に移行し、本剤が投与され、FAS2 とされた。FAS2 のうち、99 例（56 例、43 例）にさらに本剤が投与され、FAS3 とされた。また、ランダム化された 250 例のうち、本剤 100 単位の投与回数が 1 回以上であった 232 例を SP1、2 回以上であった 144 例を SP2、3 回であった 43 例を SP3 とされた。

有効性については、早期中止例を除く全ての患者が治験薬 1 回目投与後 24 週時の来院を完了した時点で評価が行われた（データカットオフ日：■■■■年■月■日）。主要評価項目である「治験薬 1 回目投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数⁴⁾のベースラインからの変化量」は表 4 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 4 治験薬 1 回目投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS1)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン (回) ^a	6.12±3.868 (124)	7.00±4.777 (124)
12 週時 (回) ^a	5.23±4.257 (122)	3.60±4.217 (122)
変化量 (回) ^{b,d}	-1.26±0.375	-3.41±0.381
変化量のプラセボとの差 (回) ^{c,d}	—	-2.15 [-3.13, -1.17]
p 値 ^d (プラセボ群との比較)	—	<0.001

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、施設、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定)

2) 治験薬投与 1～3 日前までに抗菌薬を開始し、治験薬投与後 1～3 日間継続した。また、治験薬投与開始前 3 日間は抗血小板薬、抗凝固療法又は抗凝固作用を有する薬剤は休止した。

3) 主な再投与基準は、以下のとおりとされた。

- ・被験者が再投与を希望する。
- ・連続 3 日間のうち、切迫性尿失禁が 2 回以上、かつ切迫性尿失禁なしの日が 1 日以下。
- ・残尿量が 200 mL 未満。
- ・本試験への参加以降に膀胱結石が生じていない。

4) 排尿日誌により収集した 3 日間の合計回数より算出した 1 日平均回数とされた。

副次評価項目とされた治験薬 1 回目投与後 12 週時における 1 回排尿量⁵⁾、1 日あたりの切迫性尿失禁回数⁴⁾、1 日あたりの排尿回数⁴⁾ 及び 1 日あたりの尿意切迫感回数⁴⁾ のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。

表 5 治験薬 1 回目投与後 12 週時における 1 回排尿量、1 日あたりの切迫性尿失禁回数、1 日あたりの排尿回数及び 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量 (FAS1)

		プラセボ群	本剤群
1 回排尿量 (mL)	ベースライン ^a	130.49±48.981 (124)	132.09±50.840 (124)
	12 週時 ^a	129.22±49.859 (122)	161.73±64.406 (122)
	変化量 ^{b,d}	-0.17±4.321	29.55±4.383
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,d}	—	29.73 [18.53, 40.92]
1 日あたりの切迫性尿失禁回数 (回)	ベースライン ^a	5.71±3.536 (124)	6.55±4.722 (124)
	12 週時 ^a	5.05±4.132 (122)	3.43±4.217 (122)
	変化量 ^{b,e}	-1.02±0.363	-3.13±0.370
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,e}	—	-2.11 [-3.06, -1.15]
1 日あたりの排尿回数 (回)	ベースライン ^a	12.72±3.346 (124)	12.20±3.711 (124)
	12 週時 ^a	12.34±3.981 (122)	10.23±3.646 (122)
	変化量 ^{b,d}	-0.42±0.306	-1.87±0.311
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,d}	—	-1.45 [-2.24, -0.66]
1 日あたりの尿意切迫感回数 (回)	ベースライン ^a	9.55±4.174 (124)	9.18±4.778 (124)
	12 週時 ^a	8.47±5.060 (122)	5.77±4.713 (122)
	変化量 ^{b,d}	-1.17±0.419	-3.40±0.429
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,d}	—	-2.23 [-3.31, -1.15]

a: 平均値±標準偏差 (例数)

b: 最小二乗平均値±標準誤差

c: 最小二乗平均値 [95%CI]

d: 投与群、施設、時点、スクリーニング期の排尿日誌記録期間 (任意の連続 3 日間) における切迫性尿失禁回数 (10 回以上、9 回以下)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定)

e: 投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日あたりの切迫性尿失禁回数、ベースラインの 1 日あたりの切迫性尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM (被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定)

また、反復投与時の有効性について、治験薬 1~3 回目投与後の 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数⁴⁾、1 回排尿量⁵⁾、1 日あたりの切迫性尿失禁回数⁴⁾、1 日あたりの排尿回数⁴⁾ 及び 1 日あたりの尿意切迫感回数⁴⁾ のベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであった。

5) 3 日間の排尿日誌記入期間のうちいずれか 1 日、24 時間にわたり各排尿時の尿量を測定して算出した総排尿量を、尿量を測定できた排尿回数で除することにより 1 回排尿量が算出された。

表6 治験薬1~3回目投与後12週時における1日あたりの尿失禁回数、1回排尿量、1日あたりの切迫性尿失禁回数、1日あたりの排尿回数及び1日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量

	評価時期		プラセボ群 ^a	本剤群 ^a
1日あたりの尿失禁回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	6.12±3.868 (124)	7.00±4.777 (124)
		12週時	5.23±4.257 (122)	3.60±4.217 (122)
		変化量	-0.92±3.411 (122)	-3.40±4.387 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	6.40±3.937 (108)	7.60±4.920 (88)
		12週時	2.63±3.629 (106)	3.13±3.322 (85)
		変化量	-3.78±3.787 (106)	-4.49±4.114 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	7.08±3.908 (56)	8.66±5.275 (43)
		12週時	3.50±3.865 (53)	3.98±3.747 (41)
		変化量	-3.52±3.686 (53)	-4.60±4.504 (41)
1回排尿量 (mL)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	130.49±48.981 (124)	132.09±50.840 (124)
		12週時	129.22±49.859 (122)	161.73±64.406 (122)
		変化量	-1.63±34.478 (122)	29.22±46.437 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	131.04±50.276 (108)	130.42±49.193 (88)
		12週時	158.18±74.131 (106)	153.57±58.378 (85)
		変化量	26.80±49.810 (106)	23.96±51.840 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	124.87±45.516 (56)	120.93±46.294 (43)
		12週時	149.06±54.371 (53)	139.41±54.430 (41)
		変化量	24.67±39.554 (53)	17.33±45.658 (41)
1日あたりの切迫性尿失禁回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	5.71±3.536 (124)	6.55±4.722 (124)
		12週時	5.05±4.132 (122)	3.43±4.217 (122)
		変化量	-0.70±3.237 (122)	-3.11±4.300 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	5.99±3.606 (108)	7.20±4.928 (88)
		12週時	2.53±3.593 (106)	2.97±3.267 (85)
		変化量	-3.46±3.567 (106)	-4.24±4.085 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	6.67±3.750 (56)	8.25±5.483 (43)
		12週時	3.28±3.756 (53)	3.63±3.771 (41)
		変化量	-3.32±3.586 (53)	-4.53±4.624 (41)
1日あたりの排尿回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	12.72±3.346 (124)	12.20±3.711 (124)
		12週時	12.34±3.981 (122)	10.23±3.646 (122)
		変化量	-0.41±2.680 (122)	-2.00±3.447 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	12.72±3.366 (108)	12.43±3.597 (88)
		12週時	10.48±3.419 (106)	10.45±3.322 (85)
		変化量	-2.23±3.177 (106)	-2.00±2.557 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	13.11±3.443 (56)	12.89±4.235 (43)
		12週時	11.13±3.506 (53)	10.94±4.233 (41)
		変化量	-1.98±2.863 (53)	-2.02±2.173 (41)
1日あたりの尿意切迫感回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	9.55±4.174 (124)	9.18±4.778 (124)
		12週時	8.47±5.060 (122)	5.77±4.713 (122)
		変化量	-1.08±3.821 (122)	-3.39±4.466 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	9.60±3.930 (108)	9.43±4.748 (88)
		12週時	5.47±5.035 (106)	5.80±4.622 (85)
		変化量	-4.10±4.128 (106)	-3.67±3.577 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	10.07±4.123 (56)	10.14±5.366 (43)
		12週時	6.87±4.856 (53)	6.51±5.894 (41)
		変化量	-3.30±3.321 (53)	-3.63±4.093 (41)

平均値±標準偏差 (例数)

a : ランダム化二重盲検比較期における投与群、b : FAS1、c : FAS2、d : FAS3

安全性について、ランダム化二重盲検比較期における有害事象の発現割合はプラセボ群 58% (72/124例)、本剤群 74% (92/124例) であり、いずれかの群で3%以上発現した有害事象は表7のとおりであった。

表7 いずれかの群で3%以上発現した有害事象の発現割合（SPDB）

	プラセボ群 (124例)	本剤群 (124例)
上咽頭炎	10 (13)	18 (22)
尿路感染	8 (10)	18 (22)
排尿困難	2 (3)	11 (14)
膀胱炎	2 (2)	7 (9)
尿閉	2 (2)	6 (7)
残尿量増加	0 (0)	6 (7)
インフルエンザ	<1 (1)	3 (4)
血尿	3 (4)	2 (3)
頭痛	3 (4)	2 (3)

% (例数)

また、反復投与時の安全性について、本剤1、2及び3回目投与における有害事象の発現割合⁶⁾は、それぞれ72% (167/232例)、67% (96/144例)及び67% (29/43例)であり、いずれかの投与期間で3%以上発現した有害事象は、表8のとおりであった。

表8 いずれかの投与期間で3%以上発現した有害事象の発現割合

	本剤1回目投与 ^a (232例)	本剤2回目投与 ^b (144例)	本剤3回目投与 ^c (43例)
尿路感染	22 (52)	24 (34)	33 (14)
上咽頭炎	16 (36)	13 (19)	12 (5)
排尿困難	8 (18)	6 (8)	7 (3)
膀胱炎	6 (13)	10 (14)	7 (3)
尿閉	5 (11)	2 (3)	0 (0)
残尿量増加	4 (10)	5 (7)	7 (3)
血尿	3 (6)	3 (4)	5 (2)
背部痛	3 (8)	3 (4)	0 (0)
湿疹	3 (6)	1 (2)	0 (0)
インフルエンザ	3 (8)	<1 (1)	0 (0)
帯状疱疹	1 (3)	0 (0)	5 (2)

% (例数)

a : SP1、b : SP2、c : SP3

ランダム化二重盲検比較期及び非盲検非対照期において死亡は認められなかった。ランダム化二重盲検比較期において、重篤な有害事象はプラセボ群6例（乳癌、変形性関節症、急性胆管炎、大腿骨骨折、肺炎、甲状腺機能低下症・リンパ腫・急性腎盂腎炎各1例）、本剤群8例（構語障害、膀胱出血、腰部脊柱管狭窄症、肩回旋筋腱板症候群、脳梗塞・蕁麻疹、慢性副鼻腔炎、黄斑線維症、卵巣癌各1例）に認められ、本剤群で認められた構語障害及び膀胱出血各1例については治験薬投与との因果関係は否定されなかった。また、非盲検非対照期において、重篤な有害事象は11例（脊椎圧迫骨折2例、大動脈瘤、頭位性回転性めまい、変形性関節症・腎結石症、パーキンソニズム、膵癌、間質性肺疾患、寛骨臼骨折・坐骨骨折、関節炎、大腸ポリープ・胃癌各1例）に認められ、間質性肺疾患については治験薬投与との因果関係は否定されなかった。ランダム化二重盲検比較期において、試験中止に至った有害事象

6) 反復投与時の安全性評価は、本剤の投与回数毎に評価され、評価期間は本剤の投与から次回の本剤投与前又は試験終了時までとされた。なお、ランダム化二重盲検比較期にプラセボが投与された症例では、非盲検非対照期における本剤の初回投与後を本剤1回目投与時、本剤再投与後を本剤2回目投与時として安全性を評価した。

はプラセボ群 2 例（乳癌、甲状腺機能低下症・リンパ腫・急性腎盂腎炎各 1 例）、本剤群 1 例（排尿困難 1 例）に認められ、本剤群で認められた排尿困難については治験薬投与との因果関係が否定されなかった。また、非盲検非対照期において、試験中止に至った有害事象は 3 例（パーキンソニズム、膵癌、寛骨臼骨折・坐骨骨折各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

なお、試験期間を通して、本薬に対する中和抗体の発現はいずれの症例においても認められなかった。

7.2 NDO 患者を対象とした臨床試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（204948 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2016 年 10 月 11 日～2018 年 12 月 20 日）

抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬で十分に管理できない尿失禁を有する日本人 NDO 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化二重盲検比較期及び非盲検非対照期からなる臨床試験が国内 12 施設で実施された（目標症例数：各群 15 例、計 30 例）。

主な組入れ基準は、以下を満たす 20 歳以上の日本人 NDO 患者とされた。

- ・ スクリーニング期開始前 6 カ月以上にわたり神経損傷レベル（脊髄が損傷している高さを椎体の高さで示したもの。頸髄は C1-C8、胸髄は T1-T12 で示される。）C5 以下で症状が安定している脊髄損傷⁷⁾又はスクリーニング期開始前 3 カ月以上にわたり症状が安定している多発性硬化症（スクリーニング期の EDSS スコアが 6.5 以下）による NDO を有し、スクリーニング期開始前 3 カ月以上にわたり尿失禁を発現している
- ・ スクリーニング期又は治験薬投与開始前の尿流動態検査により、排尿筋不随意収縮が確認される
- ・ スクリーニング期の連続 3 日間において、尿失禁が 6 回以上で尿失禁なしの日が 1 日以下である
- ・ 抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬で尿失禁を十分に管理できない⁸⁾
- ・ 自排尿（CIC との併用含む）の被験者は、スクリーニング期又は治験薬投与前の残尿量が 200 mL を超えない

用法・用量は、本剤 200 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与（1 カ所 1.0 mL、計 30 カ所に分割投与）とされた⁹⁾。治験薬投与 12 週以降に再投与基準¹⁰⁾ を満たした患者は非盲検非対照期に移行した上で、本剤の再投与が可能とされ、再投与回数は最大 2 回とされた。なお、ランダム化二重盲検比較期と非盲検非対照期を併せて 48 週間とされた。

7) 試験開始時点では神経損傷レベル T1 以下の脊髄損傷による NDO 患者を組入れ対象としていたが、試験途中で神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷による NDO 患者を組入れ対象として追加した。

8) 至適用量（NDO に係る効能・効果が未承認の場合には OAB の承認用量）で 4 週間以上投与しても十分な効果が得られず尿失禁が認められる、又は 2 週間以上投与した場合に副作用により減量若しくは投与中止した被験者。

9) 治験薬投与 1～3 日前までに抗菌薬を開始し、治験薬投与後 1～3 日間継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与 5 日間以上前から開始し、治験薬投与後 3 日間以上継続した。また、治験薬投与開始前 3 日間は抗血小板薬、抗凝固療法又は抗凝固作用を有する薬剤は休止した。

10) 主な再投与基準は、以下のとおりである。

- ・ 被験者が再投与を希望する。
- ・ 連続 3 日間のうち、尿失禁が 4 回以上、かつ尿失禁なしの日が 1 日以下。
- ・ 自排尿（CIC との併用含む）の被験者は、残尿量が 200 mL 未満。
- ・ 本試験への参加以降に膀胱結石が生じていない。

被験者は、NDOの原因疾患（神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷¹¹⁾、神経損傷レベル T1 以下の脊髄損傷、多発性硬化症）により層別割付された。

ランダム化された 21 例¹²⁾（プラセボ群 10 例、本剤群 11 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、SPDB 及び FAS1 とされた。FAS1 が有効性の主要な解析対象集団とされた。

ランダム化二重盲検比較期で試験中止された症例はなく、FAS1 のうち、16 例（10 例、6 例）が非盲検非対照期に移行し、本剤が投与され、FAS2 とされた。FAS2 のうち、8 例（5 例、3 例）にさらに本剤が投与され、FAS3 とされた。また、ランダム化された 21 例のうち、本剤 200 単位の投与回数が 1 回以上であった 21 例を SP1、2 回以上であった 11 例を SP2、3 回であった 3 例を SP3 とされた。

有効性について、最後の被験者が少なくとも 24 週間の評価を受けた来院日の後に評価が行われた（データカットオフ日：■■■■年■月■日）。主要評価項目とされた「治験薬 1 回目投与後 6 週時における 1 日あたりの尿失禁回数⁴⁾のベースラインからの変化量」は表 9 のとおりであった。

表 9 治験薬 1 回目投与後 6 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS1)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン (回) ^a	5.17±2.626 (10)	3.91±2.034 (11)
6 週時 (回) ^a	4.90±4.987 (10)	0.79±1.098 (11)
変化量 (回) ^{b,d}	-0.18±0.957	-3.20±0.911
変化量のプラセボとの差 (回) ^{c,d}	-	-3.02 [-5.85, -0.19]

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定)

また、反復投与時の有効性について、治験薬 1~3 回目投与後 6 週時における 1 日あたりの尿失禁回数⁴⁾のベースラインからの変化量は、表 10 のとおりであった。

表 10 治験薬 1~3 回目投与後 6 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量

評価時期	プラセボ群 ^a	本剤群 ^a
治験薬 1 回目投与 ^b	ベースライン (回)	5.17±2.626 (10)
	6 週時 (回)	4.90±4.987 (10)
	変化量 (回)	-0.27±3.321 (10)
治験薬 2 回目投与 ^c	ベースライン (回)	5.17±2.626 (10)
	6 週時 (回)	2.00±3.794 (10)
	変化量 (回)	-3.17±2.602 (10)
治験薬 3 回目投与 ^d	ベースライン (回)	5.80±2.873 (5)
	6 週時 (回)	1.93±3.593 (5)
	変化量 (回)	-3.87±1.865 (5)

平均値±標準偏差 (例数)

a : ランダム化二重盲検比較期における投与群、b : FAS1、c : FAS2、d : FAS3

11) 試験途中で神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷による NDO 患者を組入れ対象として追加したことに伴い、割付因子に追加した。

12) 本試験は、実施可能性を考慮し、目標被験者数を 30 例として開始されたが、種々の組入れ促進策を講じたものの、被験者の組入れが困難な状況であったため、目標被験者数に到達する前に被験者の組入れが終了された。

安全性について、ランダム化二重盲検比較期における有害事象の発現割合はプラセボ群 50% (5/10 例)、本剤群 73% (8/11 例) であり、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象の発現割合 (SPDB)

	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (11 例)
尿路感染	0 (0)	18 (2)
湿疹	0 (0)	18 (2)
褥瘡性潰瘍	20 (2)	9 (1)

% (例数)

また、反復投与時の安全性について、本剤 1、2 及び 3 回目投与の有害事象の発現割合⁶⁾は、それぞれ 67% (14/21 例)、82% (9/11 例) 及び 100% (3/3 例) であり、いずれかの投与期間で 2 例以上発現した有害事象は、表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの投与期間で 2 例以上発現した有害事象の発現割合

	本剤 1 回目投与 ^a (21 例)	本剤 2 回目投与 ^b (11 例)	本剤 3 回目投与 ^c (3 例)
尿路感染	24 (5)	27 (3)	67 (2)
褥瘡性潰瘍	10 (2)	18 (2)	0 (0)
発熱	10 (2)	9 (1)	33 (1)
上咽頭炎	10 (2)	9 (1)	0 (0)
自律神経異常反射	10 (2)	9 (1)	0 (0)
血尿	10 (2)	0 (0)	33 (1)
湿疹	10 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : SP1、b : SP2、c : SP3

ランダム化二重盲検比較期及び非盲検非対照期において死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、ランダム化二重盲検比較期においてプラセボ群 1 例 (イレウス 1 例)、本剤群 1 例 (虫垂炎 1 例) に認められ、非盲検非対照期において 1 例 (褥瘡性潰瘍 1 例) に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

なお、試験期間を通して、本薬に対する中和抗体の発現はいずれの症例においても認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験 (191622-515 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 2006 年 9 月 8 日～2010 年 5 月 4 日)

抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有する外国人 NDO 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化二重盲検比較試験が海外 100 施設で実施された (目標症例数: 各群 135 例、計 405 例)。

主な組入れ基準は、以下を満たす 18～80 歳の外国人 NDO 患者とされた。

- スクリーニング期開始前 6 カ月以上にわたり神経損傷レベル T1 以下で症状が安定している脊髄損傷又はスクリーニング期開始前 3 カ月以上にわたり症状が安定している多発性硬化症 (スクリーニング期の EDSS スコアが 6.5 以下) による NDO を有し、スクリーニング期開始前 3 カ月以上にわたり尿失禁 (1 週間の尿失禁が 14 回以上で尿失禁なしの日が 2 日以下) を発現している

- 抗コリン薬で症状を十分に管理できない¹³⁾
- 自排尿（CIC との併用含む）の被験者は、残尿量が 200 mL を超えない

用法・用量は、本剤 200 単位、本剤 300 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与（1 カ所 1.0 mL ずつ、計 30 カ所に分割投与）とされた¹⁴⁾。治験薬投与 12 週以降に再投与基準¹⁵⁾を満した患者は、第 2 治療期に移行した上で本剤の再投与が可能とされ、再投与回数は最大 1 回とされた。第 2 治療期の本剤の用量は、本剤群に割り付けられた患者では第 1 治療期と同一とされ、プラセボ群に割り付けられた患者では予め無作為に割り付けられていた本剤 200 単位又は本剤 300 単位が投与された。なお、観察期間は第 2 治療期に移行しなかった患者では治験薬 1 回目投与後 52 週間、第 2 治療期に移行した患者では治験薬 1 回目投与後 64 週間とされた。

被験者は、NDO の原因疾患（脊髄損傷、多発性硬化症）及びスクリーニング時における抗コリン薬の使用の有無により層別割付された。ランダム化された 416 例（プラセボ群 149 例、本剤 200 単位群 135 例、本剤 300 単位群 132 例、以下同順）が ITT とされ、そのうち治験薬を投与されなかった 9 例（4 例、0 例、5 例）を除いた 407 例（145 例、135 例、127 例）が安全性解析対象集団とされた。ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。また、第 1 治療期を完了した 329 例（第 1 治療期における投与群、以下同様：プラセボ群 119 例、本剤 200 単位群 109 例、本剤 300 単位群 101 例、以下同順）のうち、240 例（97 例、74 例、69 例）が第 2 治療期に移行し、本剤 200 単位又は 300 単位が投与された。

有効性について、主要評価項目とされた「治験薬 1 回目投与後 6 週時における 1 週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量」は表 13 のとおりであり、本剤 200 単位群及び本剤 300 単位群ともにプラセボ群との間に有意差が認められた。

表 13 治験薬 1 回目投与後 6 週時における 1 週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量 (ITT : LOCF)

	プラセボ群	本剤 200 単位群	本剤 300 単位群
ベースライン (回) ^a	28.3±15.82 (149)	32.3±22.76 (135)	31.1±17.02 (132)
6 週時 (回) ^a	19.4±17.35 (149)	11.2±19.79 (135)	8.4±12.51 (132)
ベースラインからの変化量 (回) ^{b,d}	-10.6±1.45	-19.9±1.58	-22.9±1.57
変化量のプラセボとの差 (回) ^{c,d}	-	-9.29 [-13.16, -5.42]	-12.34 [-16.26, -8.41]
p 値 ^d	-	<0.001	<0.001

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、原因疾患（脊髄損傷、多発性硬化症）、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無、治験責任医師を因子とし、ベースラインの 1 週間あたりの尿失禁回数を共変量とした共分散分析。Hochberg 法により検定の多重性を調整

また、治験薬 1 及び 2 回目投与後 6 週時における 1 週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量は、表 14 のとおりであった。

13) 至適用量で 4 週間以上投与しても十分な効果が得られない、又は忍容できない副作用が認められる被験者。

14) 治験薬投与 1～3 日前までに抗菌薬を開始し、治験薬投与後 3 日間以上継続した。ただし、尿培養検査結果が陽性で尿路感染が示唆された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与 5 日間以上前から開始し、治験薬投与後 3 日間以上継続した。治験薬投与日に尿路感染の症状がないこととした。

15) 主な再投与基準は、以下のとおりである。

- 被験者が再投与を希望する。
- 1 週間あたりの尿失禁回数の減少率がベースライン時の 50%未満。
- 本試験への参加以降に膀胱結石が生じていない。

表 14 治験薬 1 及び 2 回目投与後 6 週時における、1 週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量 (ITT)

評価時期		本剤 200 単位群	本剤 300 単位群
治験薬 1 回目投与	ベースライン (回)	32.3±22.76 (135)	31.1±17.02 (132)
	6 週時 (回)	10.9±19.96 (129)	6.9±11.10 (117)
	変化量 (回)	-20.7±22.64 (129)	-24.5±17.00 (117)
治験薬 2 回目投与	ベースライン (回)	31.1±17.81 (74)	30.9±16.11 (69)
	6 週時 (回)	12.5±24.93 (66)	6.6±11.57 (65)
	変化量 (回)	-18.4±23.02 (66)	-24.3±16.82 (65)

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、第 1 治療期における有害事象の発現割合はプラセボ群 73.8% (107/145 例)、本剤 200 単位群 83.7% (113/135 例)、本剤 300 単位群 80.3% (102/127 例) であり、いずれかの群で 3%以上発現した有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 3%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (145 例)	本剤 200 単位群 (135 例)	本剤 300 単位群 (127 例)
尿路感染	33.8 (49)	48.9 (66)	50.4 (64)
尿閉	3.4 (5)	20.0 (27)	17.3 (22)
多発性硬化症再発 ^a	2.1 (3)	0.7 (1)	9.4 (12)
筋力低下	2.8 (4)	3.0 (4)	7.1 (9)
悪心	2.1 (3)	4.4 (6)	6.3 (8)
下痢	2.8 (4)	5.9 (8)	5.5 (7)
頭痛	2.8 (4)	3.0 (4)	5.5 (7)
高血圧	0 (0)	2.2 (3)	5.5 (7)
膀胱痛	1.4 (2)	1.5 (2)	5.5 (7)
血尿	2.8 (4)	5.2 (7)	4.7 (6)
膀胱炎	2.1 (3)	4.4 (6)	4.7 (6)
鼻咽頭炎	2.8 (4)	3.0 (4)	4.7 (6)
便秘	3.4 (5)	4.4 (6)	3.9 (5)
インフルエンザ	2.1 (3)	1.5 (2)	3.9 (5)
気管支炎	0.7 (1)	1.5 (2)	3.9 (5)
発熱	3.4 (5)	7.4 (10)	3.1 (4)
疲労	4.1 (6)	5.9 (8)	3.1 (4)
上気道感染	2.8 (4)	3.7 (5)	3.1 (4)
うつ病	2.1 (3)	2.2 (3)	3.1 (4)
中枢神経系機能検査異常	1.4 (2)	1.5 (2)	3.1 (4)
頻尿	0.7 (1)	1.5 (2)	3.1 (4)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	3.1 (4)
外陰腔真菌感染 ^b	2.7 (2)	7.6 (6)	3.5 (3)
排尿困難	3.4 (5)	4.4 (6)	1.6 (2)
背部痛	0.7 (1)	3.7 (5)	1.6 (2)
不眠症	0 (0)	3.0 (4)	1.6 (2)
腎結石症	2.1 (3)	3.7 (5)	0.8 (1)
精巣上体炎 ^b	0 (0)	3.6 (2)	2.4 (1)
転倒	1.4 (2)	3.0 (4)	0.8 (1)
褥瘡性潰瘍	0.7 (1)	3.0 (4)	0.8 (1)

% (例数)

a : 発現割合は各群の安全性解析対象集団全体に対する割合として算出

b : 発現割合は各群の男性又は女性の被験者数に対する割合として算出

また、第2治療期における有害事象の発現割合は、本剤200単位群71.6%（53/74例）、本剤300単位群65.2%（45/69例）、プラセボ/本剤200単位群76.5%（39/51例）、プラセボ/本剤300単位群71.7%（33/46例）であり、いずれかの群で3%以上、かつ2例以上発現した有害事象は表16のとおりであった。

表16 いずれかの群で3%以上、かつ2例以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤200単位群 (74例)	本剤300単位群 (69例)	プラセボ/ 本剤200単位群 (51例)	プラセボ/ 本剤300単位群 (46例)
尿路感染	40.5 (30)	33.3 (23)	49.0 (25)	45.7 (21)
中枢神経系機能検査異常	4.1 (3)	8.7 (6)	7.8 (4)	8.7 (4)
下痢	1.4 (1)	5.8 (4)	0 (0)	2.2 (1)
自律神経異常反射	0 (0)	5.8 (4)	0 (0)	2.2 (1)
筋力低下	6.8 (5)	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)
尿閉	5.4 (4)	4.3 (3)	15.7 (8)	8.7 (4)
高血圧	2.7 (2)	4.3 (3)	2.0 (1)	6.5 (3)
鼻咽頭炎	1.4 (1)	4.3 (3)	2.0 (1)	0 (0)
外陰膺真菌感染 ^a	2.3 (1)	7.0 (3)	0 (0)	0 (0)
無力症	1.4 (1)	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)
皮膚潰瘍	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)
卵巣嚢胞 ^a	0 (0)	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)
うつ病	5.4 (4)	2.9 (2)	3.9 (2)	4.3 (2)
頻尿	0 (0)	2.9 (2)	3.9 (2)	4.3 (2)
膀胱炎	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	4.3 (2)
上気道感染	1.4 (1)	1.4 (1)	3.9 (2)	0 (0)
尿中白血球陽性	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	4.3 (2)
血尿	2.7 (2)	0 (0)	2.0 (1)	4.3 (2)
疲労	2.7 (2)	0 (0)	3.9 (2)	2.2 (1)
処置による疼痛	2.7 (2)	0 (0)	3.9 (2)	2.2 (1)
残尿	1.4 (1)	0 (0)	2.0 (1)	8.7 (4)
筋骨格痛	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)
悪心	1.4 (1)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	4.3 (2)
皮膚感染	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	4.3 (2)
手根管症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)
発熱	0 (0)	0 (0)	5.9 (3)	0 (0)
腎嚢胞	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)

% (例数)

a: 発現割合は各群の女性の被験者数に対する割合として算出

死亡が、第1治療期において本剤300単位群1例に、第2治療期においてプラセボ/本剤200単位群1例に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、第1治療期においてプラセボ群14例（多発性硬化症再発3例、尿路感染2例、胃炎、腱断裂、てんかん、代謝性脳症、膀胱炎・肺炎、中枢神経系膿瘍・硬膜外膿瘍、熱傷・蜂巣炎、尿路性敗血症・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、慢性腎不全・慢性骨髄炎・慢性閉塞性肺疾患・酸素飽和度低下・骨髄炎各1例）、本剤200単位群17例（褥瘡性潰瘍、足関節部骨折各2例、糞塊、虫垂炎、焼痂、前腕骨折、下肢骨折、肥満、水腎症、精巣上体炎、椎間板突出・腹圧性尿失禁、脊椎すべり症・椎間孔狭窄、尿路感染・褥瘡性潰瘍、大腸菌性敗血症・尿路感染、尿路感染・脳振盪・精神状態変化・非心臓性胸痛各1例）、本剤300単位群23例（多発性硬化症再発7例、尿路感染2例、死亡、蜂

単炎、腎盂腎炎、椎間板突出、基底細胞癌、乳癌、血尿、尿閉、尿管結石・肺塞栓症・菌血症、多発性硬化症再発・腸閉塞、細菌性尿路感染・好中球減少症、下痢・多発性硬化症再発、ブドウ球菌性菌血症・医療機器関連敗血症、多発性硬化症再発・医薬品副作用各1例)に認められ、プラセボ群で認められた膀胱炎1例、本剤300単位群で認められた血尿及び尿閉各1例については治験薬投与との因果関係は否定されなかった。また、第2治療期において、本剤200単位群5例(狭心症、不全対麻痺、人工流産、尿路感染・多発性硬化症再発、貧血・十二指腸潰瘍各1例)、本剤300単位群8例(痔出血、骨痛、四肢拘縮、高血圧、多発性硬化症再発、うつ病、喘息、錯乱状態・骨髄炎・尿路感染・無力症各1例)、プラセボ/本剤200単位群7例(直腸癌、扁平上皮癌、多発性硬化症再発、血尿、褥瘡性潰瘍、尿路感染・非心臓性胸痛、大うつ病・自殺念慮・薬物毒性各1例)、プラセボ/本剤300単位群5例(尿路感染2例、腸炎、臍ヘルニア、筋痙直各1例)に認められ、プラセボ/本剤200単位群で認められた血尿1例については治験薬投与との因果関係は否定されなかった。

試験中止に至った有害事象が、第1治療期においてプラセボ群1例(インフルエンザ1例)、本剤200単位群2例(焼痂、水腎症各1例)、本剤300単位群5例(死亡、尿路感染、乳癌、膀胱痛、膀胱結石各1例)に、第2治療期においてプラセボ/本剤200単位群2例(大うつ病・自殺念慮・薬物毒性、直腸癌各1例)、プラセボ/本剤300単位群1例(尿路感染1例)に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

なお、試験期間を通して、本薬に対する中和抗体の発現はいずれの症例においても認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験(191622-516試験、CTD 5.3.5.1、実施期間2007年5月27日～2010年4月8日)

抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有する外国人 NDO 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、ランダム化二重盲検比較試験が海外 81 施設で実施された(目標症例数:各群 87 例、計 261 例)。

主な組入れ基準は、以下を満たす 18～80 歳の外国人 NDO 患者とされた。

- スクリーニング期開始前 6 カ月以上にわたり神経損傷レベル T1 以下で症状が安定している脊髓損傷又はスクリーニング期開始前 3 カ月以上にわたり症状が安定している多発性硬化症(スクリーニング期の EDSS スコアが 6.5 以下)による NDO を有し、スクリーニング期開始前 3 カ月以上にわたり尿失禁(1 週間の尿失禁が 14 回以上で尿失禁なしの日が 2 日以下)を発現している
- 抗コリン薬で症状を十分に管理できない¹³⁾
- 自排尿(CIC との併用含む)の被験者は、残尿量が 200 mL を超えない

用法・用量は、本剤 200 単位、本剤 300 単位又はプラセボを排尿筋内に 1 回投与(1 カ所 1.0 mL ずつ、計 30 カ所に分割投与)とされた¹⁴⁾。治験薬投与 12 週以降に再投与基準¹⁶⁾を満たした患者は、第 2 治療期に移行した上で本剤の再投与が可能とされ、再投与回数は最大 1 回とされた。第 2 治療期の本剤の用量は、本剤群に割り付けられた患者では第 1 治療期と同一とされ、プラセボ群に割り付けられた患者では予め無作為に割り付けられていた本剤 200 単位又は本剤 300 単位が投与された。なお、観察期間は

16) 主な再投与基準は、以下のとおりである。

- 被験者が再投与を希望する。
- 1 週間あたりの尿失禁回数の減少率がベースライン時の 30%未満。
- 本試験への参加以降に膀胱結石が生じていない。

第2治療期に移行しなかった患者では治験薬1回目投与後52週間、第2治療期に移行した患者では治験薬1回目投与後64週間とされた。

被験者は、NDOの原因疾患（脊髄損傷又は多発性硬化症）及びスクリーニング時における抗コリン薬の使用の有無により層別割付された。

ランダム化された275例（プラセボ群92例、本剤200単位群92例、本剤300単位群91例、以下同順）がITTとされ、そのうち治験薬が投与されなかった5例（2例、1例、2例）を除いた270例（90例、91例、89例）が安全性解析対象集団とされた。ITTが有効性の主要な解析対象集団とされた。また、第1治療期を完了した230例（第1治療期における投与群、以下同様：プラセボ群78例、本剤200単位群79例、本剤300単位群73例、以下同順）のうち、137例（63例、42例、32例）が第2治療期に移行し、本剤200単位又は300単位が投与された。

有効性について、主要評価項目とされた「治験薬1回目投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量」は表17のとおりであり、本剤200単位群及び本剤300単位群ともにプラセボ群との間に有意差が認められた。

表17 治験薬1回目投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量 (ITT : LOCF)

	プラセボ群	本剤200単位群	本剤300単位群
ベースライン (回) ^a	36.7±30.67 (92)	32.5±18.44 (92)	31.2±18.14 (91)
6週時 (回) ^a	23.5±23.47 (92)	10.8±19.48 (92)	11.8±21.14 (91)
ベースラインからの変化量 (回) ^{b,d}	-10.8±2.21	-19.8±2.23	-19.8±2.28
プラセボとの群間差 (回) ^{c,d}	-	-9.04 [-14.77, -3.32]	-9.02 [-14.78, -3.25]
p値 ^d	-	0.002	0.002

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、組入れ時の原因疾患（脊髄損傷、多発性硬化症）、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無、治験責任医師を因子とし、ベースラインの1週間あたりの尿失禁回数を共変量とした共分散分析。Hochberg法により検定の多重性を調整

また、治験薬1及び2回目投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量は表18のとおりであった。

表18 治験薬1及び2回目投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量 (ITT)

評価時期		本剤200単位群	本剤300単位群
治験薬1回目投与	ベースライン (回)	32.5±18.44 (92)	31.2±18.14 (91)
	6週時点 (回)	10.4±19.72 (87)	10.9±21.28 (83)
	変化量 (回)	-22.2±18.06 (87)	-20.6±26.36 (83)
治験薬2回目投与	ベースライン (回)	37.2±20.03 (42)	31.5±16.61 (32)
	6週時点 (回)	16.8±29.86 (42)	11.8±15.85 (32)
	変化量 (回)	-20.4±26.42 (42)	-19.7±20.15 (32)

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、第1治療期における有害事象の発現割合はプラセボ群74.4% (67/90例)、本剤200単位群86.8% (79/91例)、本剤300単位群88.8% (79/89例)であり、いずれかの群で3%以上発現した有害事象は表19のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 3%以上発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (90 例)	本剤 200 単位群 (91 例)	本剤 300 単位群 (89 例)
尿路感染	40.0 (36)	56.0 (51)	64.0 (57)
尿閉	3.3 (3)	19.8 (18)	31.5 (28)
血尿	4.4 (4)	5.5 (5)	10.1 (9)
排尿困難	2.2 (2)	5.5 (5)	7.9 (7)
鼻咽頭炎	3.3 (3)	6.6 (6)	6.7 (6)
便秘	2.2 (2)	5.5 (5)	6.7 (6)
筋痙縮	1.1 (1)	4.4 (4)	6.7 (6)
下痢	6.7 (6)	3.3 (3)	6.7 (6)
筋力低下	1.1 (1)	6.6 (6)	4.5 (4)
褥瘡性潰瘍	2.2 (2)	3.3 (3)	4.5 (4)
上気道感染	1.1 (1)	1.1 (1)	4.5 (4)
疲労	1.1 (1)	8.8 (8)	3.4 (3)
背部痛	3.3 (3)	4.4 (4)	3.4 (3)
腎嚢胞	1.1 (1)	3.3 (3)	3.4 (3)
悪心	0 (0)	3.3 (3)	3.4 (3)
中枢神経系機能検査異常	0 (0)	3.3 (3)	3.4 (3)
筋骨格痛	0 (0)	2.2 (2)	3.4 (3)
不安	1.1 (1)	1.1 (1)	3.4 (3)
膀胱痛	0 (0)	1.1 (1)	3.4 (3)
筋痙直	0 (0)	1.1 (1)	3.4 (3)
膀胱不快感	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)
外陰腔真菌感染 ^a	2.1 (1)	1.9 (1)	3.8 (2)
月経過多 ^a	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)
四肢痛	3.3 (3)	5.5 (5)	2.2 (2)
頭痛	2.2 (2)	4.4 (4)	2.2 (2)
歩行障害	0 (0)	4.4 (4)	2.2 (2)
発疹	4.4 (4)	1.1 (1)	2.2 (2)
発熱	3.3 (3)	6.6 (6)	1.1 (1)
尿失禁	2.2 (2)	5.5 (5)	1.1 (1)
インフルエンザ	0 (0)	5.5 (5)	1.1 (1)
副鼻腔炎	1.1 (1)	4.4 (4)	1.1 (1)
腎結石症	1.1 (1)	4.4 (4)	1.1 (1)
高血圧	1.1 (1)	4.4 (4)	1.1 (1)
転倒	0 (0)	4.4 (4)	1.1 (1)
関節痛	5.6 (5)	3.3 (3)	1.1 (1)
不眠症	1.1 (1)	4.4 (4)	0 (0)
多発性硬化症再発 ^b	3.3 (3)	3.3 (3)	0 (0)
膀胱障害	2.2 (2)	3.3 (3)	0 (0)
運動失調	1.1 (1)	3.3 (3)	0 (0)
膀胱憩室	0 (0)	3.3 (3)	0 (0)
悪寒	0 (0)	3.3 (3)	0 (0)
低カリウム血症	0 (0)	3.3 (3)	0 (0)
無力症	3.3 (3)	1.1 (1)	0 (0)

% (例数)

a : 発現割合は各群の男性又は女性の被験者数に対する割合として算出

b : 発現割合は各群の安全性解析対象集団全体に対する割合として算出

また、第 2 治療期における有害事象の発現割合は、本剤 200 単位群 40.5% (17/42 例)、本剤 300 単位群 65.6% (21/32 例)、プラセボ/本剤 200 単位群 75.0% (24/32 例)、プラセボ/本剤 300 単位群 93.5%

(29/31 例) であり、いずれかの群で 3%以上、かつ 2 例以上発現した有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で 3%以上、かつ 2 例以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	本剤 200 単位群 (42 例)	本剤 300 単位群 (32 例)	プラセボ/ 本剤 200 単位群 (32 例)	プラセボ/ 本剤 300 単位群 (31 例)
尿路感染	40.5 (17)	46.9 (15)	59.4 (19)	58.1 (18)
尿閉	2.4 (1)	15.6 (5)	9.4 (3)	32.3 (10)
腹痛	4.8 (2)	6.3 (2)	0 (0)	3.2 (1)
筋力低下	2.4 (1)	6.3 (2)	6.3 (2)	0 (0)
排尿困難	2.4 (1)	6.3 (2)	0 (0)	0 (0)
疲労	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)	9.7 (3)
中枢神経系機能検査異常	16.7 (7)	3.1 (1)	6.3 (2)	0 (0)
関節痛	7.1 (3)	3.1 (1)	0 (0)	0 (0)
便秘	4.8 (2)	3.1 (1)	0 (0)	3.2 (1)
多発性硬化症再発 ^a	2.4 (1)	3.1 (1)	6.3 (2)	3.2 (1)
水腎症	0 (0)	3.1 (1)	0 (0)	6.5 (2)
背部痛	7.1 (3)	0 (0)	6.3 (2)	9.7 (3)
腎結石症	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿失禁	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低カリウム血症	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)
胃食道逆流性疾患	2.4 (1)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	9.4 (3)	9.7 (3)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)
発熱	0 (0)	0 (0)	6.3 (2)	3.2 (1)
肛門周囲紅斑	0 (0)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
褥瘡性潰瘍	0 (0)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)

% (例数)

a : 発現割合は各群の安全性解析対象集団全体に対する割合として算出

死亡が、第 1 治療期においてプラセボ群 1 例、本剤 200 単位群 1 例に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

第 1 治療期において、重篤な有害事象はプラセボ群 13 例 (多発性硬化症再発、足関節部骨折、滑液包損傷、尿道損傷、足変形、関節拘縮、皮膚潰瘍、人工流産、椎間板突出・多発性硬化症再発、慢性閉塞性肺疾患・INR 増加、腎盂腎炎・下痢・血尿、多発性硬化症再発・敗血症・肺炎・腎機能障害、尿路結石・腎盂腎炎・膀胱結石・尿路性敗血症各 1 例)、本剤 200 単位群 11 例 (多発性硬化症再発、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、急性胆嚢炎、尿路感染、爪囲炎、尿細胞診異常、褥瘡性潰瘍、転倒・多発性硬化症再発、菌血症・骨髄炎・硬膜外膿瘍、急性腎不全・腸球菌性心内膜炎・アシドーシス・呼吸不全各 1 例)、本剤 300 単位群 13 例 (尿路感染 4 例、貧血、心筋梗塞、敗血症ショック、筋力低下、自殺念慮、血栓症、処置による疼痛・腹痛、悪性新生物・卵巣癌・成長障害、尿路感染・褥瘡性潰瘍・上気道感染各 1 例) に認められ、本剤 300 単位群で認められた筋力低下 1 例については治験薬投与との因果関係は否定されなかった。また、第 2 治療期において、重篤な有害事象は本剤 200 単位群 7 例 (大腿骨骨折、筋痙攣、多発性硬化症再発、失語症、痙攣、肺虚脱・股関節部骨折、霧視・筋力低下各 1 例)、本剤 300 単位群 2 例 (神経因性膀胱、尿閉・多発性硬化症再発各 1 例)、プラセボ/本剤 200 単位群 4 例 (反射亢進、褥瘡性潰瘍・背部痛、多発性硬化症再発・乳癌、尿道出血・髄膜炎各 1 例)、プラセボ/本剤 300 単位群

3例（大腿骨骨折・陰囊膿瘍、肺炎・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、白内障・硝子体出血各1例）に認められ、本剤300単位群で認められた尿閉1例については治験薬投与との因果関係は否定されなかった。

死亡以外に、治験薬の投与中止に至った有害事象が、第1治療期においてプラセボ群1例（人工流産1例）、本剤200単位群1例（硬膜外膿瘍1例）、本剤300単位群1例（自殺念慮1例）に、第2治療期において本剤300単位群1例（神経因性膀胱1例）に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

なお、試験期間を通して、本薬に対する中和抗体の発現はいずれの症例においても認められなかった。

7.1.R OABに係る機構における審査の概略

7.1.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、OAB治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。OABによる尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の症状はQOLに影響を及ぼし（Am J Manag care 2000; 6: S580-90、排尿障害 2004; 12: 226-32）、特に切迫性尿失禁を有するOAB患者ではQOLの低下が顕著であるとされている（World J Urol 2003; 20: 327-36）。

本邦の過活動膀胱診療ガイドラインにおいて、OABの一次治療は、行動療法（生活指導、膀胱訓練及び理学療法）、薬物療法及びこれらの併用とされ、薬物療法として抗コリン薬及び β_3 アドレナリン受容体作動薬が推奨されている。しかしながら、抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬について、それらの効果が不十分な患者や副作用のため治療が継続できない患者が、それぞれ20～30%程度（Urogynaecologia 2012; 26: e9、Prog Med 2008; 28: 1151-5）又は15～30%程度（日本排尿機能学会誌 2013; 24: 344-8、泌尿器外科 2014; 27: 863-9）存在し、本邦の過活動膀胱診療ガイドラインでは、一次治療により十分に症状を管理できない患者に対する治療として神経変調療法（電気刺激療法、磁気刺激療法又は仙骨神経電気刺激療法）や本剤の投与が行われるとされている。

国内第Ⅲ相試験（204947試験）において、抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬で十分に管理できない尿失禁を有するOAB患者における本剤の臨床的に意義のある有効性（7.1.R.2参照）及び許容可能な安全性（7.1.R.3参照）が示されたことから、本剤は、抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬等による治療では十分に症状を管理できないOAB患者を治療する際の選択肢となると考える。なお、国内第Ⅲ相試験（204947試験）では、本剤の有効性及び安全性を適切に評価するために、既存治療薬と本剤の併用は禁止されていたが、海外においては、抗コリン薬の投与を一旦中止し、本剤投与後に抗コリン薬の投与を再開した場合（Eur Urol 2012; 61: 520-9、BJU Int 2013; 111(S1 Suppl): 13-119）及び本剤投与後も抗コリン薬の投与を継続した場合（JUrol 2007; 177: 2231-6、Eur Urol 2012; 61: 520-9）に関する文献報告があり、本剤と抗コリン薬との併用による安全性の懸念に関する報告はないことから、実臨床では本剤を投与する泌尿器科専門医が個々の患者の希望及び状態を勘案し、必要に応じて本剤と既存治療（行動療法、薬物療法、神経変調療法のうち電気刺激療法又は磁気刺激療法）を併用すると考える。

以上より、本剤は既存治療で十分に症状を管理できないOAB患者に対して、単独投与する又は既存治療に追加して投与する薬剤になると考える。

機構は、以下のように考える。既存治療で効果不十分又は既存治療が適さないOAB患者における主要な症状に対して本剤の臨床的意義のある有効性が示され（7.1.R.2参照）、当該患者への本剤投与時に

は本薬の薬理作用により生じ得る尿閉及び尿路感染に関する事象がよく認められることから特に注意すべきであるが、これらの事象に対する適切な対策が講じられるのであれば、得られる有効性を考慮すると安全性は許容可能（7.1.R.3 参照）と判断できる。したがって、本剤は既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない OAB 患者における治療選択肢の一つと位置付けられると判断する。また、本邦の過活動膀胱診療ガイドラインでは、当該患者が取り得る本剤以外の治療選択肢として仙骨神経電気刺激療法等の神経変調療法が挙げられているが、本剤とこれらの治療方法は、治療の侵襲性、治療回数、治療に関連する有害事象とその処置としての CIC の実施等の各治療方法の特徴や患者の状態を踏まえて、使い分けられるものと判断する。

さらに、本剤と既存治療である抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬との併用については、OAB 患者における本剤と抗コリン薬の併用に関する公表文献、及び NDO 患者を対象とした海外臨床試験の成績（7.2.R.5 参照）からは尿閉の発現割合が高くなる傾向は認められていないものの、各薬剤の薬理作用に基づく尿閉等の発現には注意が必要であり、患者の状態に応じて、抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬の併用の必要性について慎重な判断がなされることが適切である。また、電気刺激療法又は磁気刺激療法との併用については、本申請において、これらの治療法と本剤を併用した際の有効性及び安全性を検討可能な情報は示されていないことから、併用が推奨できるかは、現時点では不明である。

7.1.R.2 有効性について

7.1.R.2.1 有効性評価の方針と国内第Ⅲ相（204947 試験）の評価項目の妥当性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の主要評価項目を 1 日あたりの尿失禁回数としたことの妥当性について、OAB の定義（Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-78）も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の投与対象となる患者は抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬で十分に症状を管理できない OAB 患者であり、当該患者集団では切迫性尿失禁が代表的かつ特徴的な症状であることから当該症状を評価することが妥当と考えた。しかしながら、被験者が尿意切迫感を正確に判別できない可能性があることから、海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）の主要評価項目を 1 日あたりの尿失禁回数として実施した。以上を踏まえると、1 日あたりの尿失禁回数は、本剤の投与対象患者集団における代表的かつ特徴的な症状をより適切に評価できる指標であることから、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の主要評価項目を 1 日あたりの尿失禁回数としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインにおいて、OAB 治療薬の治験の評価においては排尿日誌に基づいた排尿回数若しくは尿失禁回数のいずれか又は両方が適切な観察項目として推奨されている。加えて、本剤の投与対象患者が有する代表的かつ特徴的な症状で、QOL にも大きく影響する症状は切迫性尿失禁であり、本剤投与後の当該症状の改善を評価することが妥当であるが、尿意切迫感の回数を患者が正確に判別できない可能性を考慮して尿失禁回数を主要評価項目に設定した旨の申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の主要評価項目として 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量を設定したことは妥当である。ただし、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、OAB 治療薬の有効性評価にあたっては症状が最も重要であるとされていること、及び OAB の定義を踏まえ、本剤の OAB の症状改善に関する臨床的有効性は、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の主要評価項目とされた 1 日あたりの尿失禁回数に加えて、1

日あたりの尿意切迫感回数、1日あたりの排尿回数及び1日あたりの切迫性尿失禁回数の結果を総合的に評価することが適切と判断する。

7.1.R.2.2 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の有効性の評価時期について

申請者は、有効性の評価時期を治験薬投与後 12 週時としたことの妥当性について、以下のように説明した。OAB に対する本剤の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）は、抗コリン薬の OAB に係る臨床試験における有効性の評価時期が治験薬投与後 12 週時とされていることを踏まえ、治験薬投与後 12 週時で有効性を評価する計画で実施した。海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）の結果、治験薬投与後の 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量は投与後 2 週時以降、投与後 12 週時まで同程度であった。以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における本剤の有効性の評価時期を治験薬投与後 12 週時としたことは妥当と考える。

機構は、海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）の結果、1日あたりの尿失禁回数に加えて、1日あたりの尿意切迫感回数、1日あたりの排尿回数及び1日あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量（絶対値）は、本剤投与後 2 週時以降、投与後 12 週時まで同程度に推移していたことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における有効性の評価時期を治験薬投与後 12 週時としたことは妥当と判断する。

7.1.R.2.3 日本人 OAB 患者における有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における本剤の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、主要評価項目であるランダム化二重盲検比較期の 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され（表 4）、副次評価項目であるランダム化二重盲検比較期の 12 週時における 1 回排尿量、1 日あたりの切迫性尿失禁回数、1 日あたりの排尿回数及び 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量はいずれもプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であった（表 5）。また、本剤投与 1～3 回目の有効性の結果は表 6 のとおりであり、本剤の投与回数の増加に伴って有効性が減弱する傾向はなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で示されたランダム化二重盲検比較期の 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数、1 回排尿量、1 日あたりの切迫性尿失禁回数、1 日あたりの排尿回数及び 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の臨床的意義について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦の過活動膀胱診療ガイドラインでは、一次治療により十分に症状を管理できない OAB 患者に対する治療として神経変調療法や本剤の投与が行われるとされている。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の対象と同様の患者に、神経変調療法の一つとして本邦で既承認の磁気刺激療法の有効性（治療開始後 6 週時における 1 週間あたりの尿失禁回数、1 回排尿量、1 日あたりの排尿回数及び 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量）を Sham 刺激群と比較した国内臨床試験の結果が報告されており（Int J Urol. 2014; 21: 395-400）、当該臨床試験と国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では有効性の主要な評価時期が異なること、磁気刺激療法の臨床試験では切迫性尿失禁回数を評価していないこと等の相違点はあるものの、磁気刺激療法の臨床試験と比較して、いずれの評価項目に

についても国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で良好な結果が認められた。以上を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で示された有効性の結果には臨床的に意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期における主要評価項目である治験薬投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示され、副次評価項目である 1 日あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量についても、プラセボ群と比較して本剤群で良好な結果がみられたことから、OAB の主要な症状の一つである切迫性尿失禁に対する本剤の改善効果が示されたと判断する。また、副次評価項目である 1 日あたりの排尿回数及び尿意切迫感回数のベースラインからの変化量についても、プラセボ群と比較して本剤群で良好な結果がみられたことから、OAB のその他の主要な症状である頻尿及び尿意切迫感の改善効果も示されたと判断する。さらに、本剤投与により、1 回排尿量の増加が認められたことは、本剤の臨床症状の改善効果を支持する結果であったと判断する。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期の結果、本剤群の 1 日あたりの尿失禁回数、1 日あたりの切迫性尿失禁回数、1 日あたりの排尿回数及び 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較していずれも 1 回以上減少しており、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の対象患者が既存治療で十分に管理できない尿失禁を有する OAB 患者であること、及び既承認の磁気刺激療法を用いた臨床試験の結果を踏まえると、臨床的に意義があると考えられる。本剤を反復投与したときの有効性については、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の結果、本剤 1～3 回目投与後 12 週時の各評価指標のベースラインからの変化量は同程度であったことから示唆されていると判断する。

以上より、既存治療で十分に管理できない尿失禁を有する OAB 患者において、本剤の投与は意義のある有効性を示すものと判断する。

7.1.R.2.4 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

申請者は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の主要評価項目である治験薬 1 回目投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量（絶対値）の結果について背景因子別に検討したところ、糖尿病を合併する患者集団、男性患者集団及び BPH を合併する患者集団においてプラセボ群と比較して本剤群で小さい値を示したことについて（表 21～23）、部分集団解析の結果の解釈には限界があるものの、それぞれ以下のように考える。

糖尿病の合併の有無別の結果については、糖尿病を合併する患者集団におけるベースライン値が両群間で不均衡であったことが原因と考える（表 21）。糖尿病の有無別で本剤の有効性に差異がなかったとの報告がある（Neurourol Urodyn 2014; 33: 1235-9）ことに加え、本剤の反応性に民族差は生じ難く（7.1.R.5 参照）、海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-125 試験及び GMA-OAB-113 試験）の主要評価項目である「12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量」は、いずれの試験においても糖尿病合併の有無によらずプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であったことも踏まえると、糖尿病の合併の有無は日本人 OAB 患者における本剤の有効性に影響は及ぼさないものと考えられる。

表 21 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における糖尿病合併の有無別の主要評価項目の結果（FAS1）

	糖尿病合併あり		糖尿病合併なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	6.00±4.460 (20 例)	9.28±4.944 (23 例)	6.14±3.767 (104 例)	6.48±4.608 (101 例)
12 週時 ^a	5.00±4.379 (19 例)	5.09±4.973 (23 例)	5.27±4.254 (103 例)	3.25±3.970 (99 例)
変化量 ^{b,d}	-2.51±1.577	-1.66±1.617	-1.09±0.374	-3.28±0.382
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	0.84 [-4.91, 6.60]		-2.19 [-3.17, -1.20]	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

男女別の結果について、男性患者集団において、プラセボ群と比較して本剤群で主要評価項目の変化量（絶対値）は小さい値を示したが、副次評価項目（12 週時における 1 回排尿量、排尿回数及び尿意切迫感回数のベースラインからの変化量）は、性別によらずプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であった。また、本剤の反応性に民族差は生じ難く（7.1.R.5 参照）、海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-125 試験及び GMA-OAB-113 試験）の主要評価項目である「12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量」は、いずれの試験においても性別によらずプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であった。以上を踏まえると、性別で主要評価項目の結果が異なった原因は、以下のとおり、男性患者集団の中で BPH を合併する患者集団の一部で BPH の治療が不十分であったことによるものと考えられる。

表 22 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における男女別の主要評価項目の結果（FAS1）

	男性		女性	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	6.19±4.656 (30 例)	6.50±6.391 (32 例)	6.10±3.609 (94 例)	7.17±4.101 (92 例)
12 週時 ^a	3.96±4.566 (30 例)	4.89±5.378 (31 例)	5.64±4.092 (92 例)	3.15±3.673 (91 例)
ベースラインからの変化量 ^{b,d}	-2.92±0.972	-1.82±1.001	-0.56±0.399	-3.97±0.402
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	1.10 [-1.93, 4.12]		-3.42 [-4.48, -2.35]	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

BPH の合併の有無別の結果について、本剤投与群で主要評価項目が改善方向に変化しなかった被験者の割合¹⁷⁾は BPH を合併する患者集団では 40.0% (6/15 例)、BPH を合併しない患者集団では 15.4% (2/13 例)であったことから、BPH を合併しない患者集団と比較して、BPH を合併する患者集団で本剤の有効性が低い傾向にあると考えられた。BPH に伴う OAB の発症機序の一つとして、前立腺の肥大による尿道伸展の結果、易刺激性が亢進し、その刺激の求心性神経を介した伝達が関与している可能性が示唆さ

17) ベースラインからの変化量が 0 以上であった被験者の割合

れていることから（過活動膀胱診療ガイドライン）、本剤による治療効果を得る上で本剤投与前に BPH に対する治療が十分に行われることが重要と考える。したがって、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で収集した BPH 治療薬に関する情報（外科的治療歴は収集せず）も踏まえて検討したところ、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）に組み入れられた BPH を合併する患者集団のうち、本剤投与により主要評価項目が改善方向に変化しなかった被験者の大部分は、本剤投与前又は投与中に BPH 治療薬が投与されていない又は治療不十分であった。一方、改善方向に変化した被験者の大部分では、BPH 治療薬が投与されていた。したがって、本剤投与前の BPH に対する治療状況が有効性に影響を与えた可能性があると考えた。なお、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、副次評価項目（12 週時における 1 回排尿量、1 日あたりの切迫性尿失禁回数、1 日あたりの排尿回数及び 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量）は、BPH 合併の有無によらずプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であった。以上より、BPH を合併する日本人 OAB 患者集団では、BPH を合併していない日本人 OAB 患者と比較して本剤の有効性が低い可能性はあるが、BPH に対する十分な治療が行われた場合は本剤の有効性が期待できると考える。

表 23 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における BPH 合併の有無別の主要評価項目の結果（FAS1）

	BPH 合併あり		BPH 合併なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	4.51±3.190 (13 例)	6.53±7.813 (15 例)	7.47±5.256 (17 例)	6.47±5.070 (17 例)
12 週時 ^a	3.74±5.469 (13 例)	4.82±5.773 (15 例)	4.12±3.910 (17 例)	4.96±5.170 (16 例)
ベースラインからの変化量 ^{b,d}	-1.88±2.048	-1.67±1.982	-2.54±0.889	-2.79±0.919
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	0.22 [-6.44, 6.87]		-0.25 [-3.27, -2.77]	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における糖尿病合併の有無別の主要評価項目の結果について、申請者が説明したようにベースライン値の不均衡が影響した可能性はある。また、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）と同様のデザインで実施された複数の海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-125 試験及び GMA-OAB-113 試験）における主要評価項目の結果は糖尿病の合併の有無によらず一貫してプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であることに加え、本剤の反応性に民族差は生じ難いと判断できることも考慮すると、糖尿病の合併は、日本人 OAB 患者においても本剤の有効性に影響を及ぼす因子ではなく、糖尿病合併の有無にかかわらず本剤の有効性は期待できるものと判断する。

国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における男女別の主要評価項目の結果について、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）と同様のデザインで実施された複数の海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-125 試験及び GMA-OAB-113 試験）における主要評価項目の結果は性別によらず一貫してプラセボ群と比較して本剤群で良好な結果であることに加え、本剤の反応性に民族差は生じ難いと判断できることも考慮すると、性別（男性）は日本人 OAB 患者においても本剤の有効性に影響を及ぼす因子ではなく、以下の BPH を合併する患者集団での検討を踏まえると、BPH を合併しない又は BPH を合併す

る患者であっても前立腺の肥大が消失したと判断できる程度に前立腺肥大に対する治療効果が得られている男性であれば、本剤の有効性は期待できると判断する。

国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において BPH を合併する患者集団では、プラセボ群と比較して本剤群で主要評価項目の変化量（絶対値）が小さい値であったことを踏まえ、申請者は、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で収集した本剤投与前後の BPH に対する治療薬に関する情報から、BPH の治療が適切に行われていなかった場合には本剤の有効性が低い可能性があると考えしている。これについて、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では、BPH に対する外科治療歴の有無や経腹超音波検査による前立腺の評価が行われていないことから、BPH を合併する患者集団における前立腺肥大の改善の程度等を判断するための情報が不足しているが、BPH に伴う OAB の発症機序や BPH に伴う OAB の治療にあたっては BPH の治療を優先することが推奨されていること（過活動膀胱診療ガイドライン）を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における BPH 合併有無別の結果は、前立腺肥大の改善が十分に得られていなかったことの影響による差の可能性はある。また、部分集団解析の結果であり症例数は限られるものの、海外第Ⅲ相試験の一つである 191622-095 試験では、BPH 合併例における主要評価項目の変化量（絶対値）はプラセボ群と比較して本剤群で大きかったが、他の海外第Ⅲ相試験である 191622-520 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で小さく、一貫した結果が得られていない。以上を踏まえると、BPH を合併する患者集団において、本剤が明確に有効性を示すまでは判断できない。それに加えて、本剤投与時に注意すべき副作用である尿閉及び尿路感染について、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では BPH を合併しない患者集団では発現が認められなかったが、BPH を合併する患者集団では、本剤群で尿閉が 27%（4/15 例）、尿路感染が 27%（4/15 例）発現していることも踏まえると、BPH を合併する患者集団では本剤投与によるリスクがベネフィットを上回る可能性が高い患者が多いことが想定される。したがって、BPH を合併する患者に対しては、前立腺の肥大が消失する等、前立腺肥大の改善が十分に得られていることを確認した上でもなお、OAB の症状があり、OAB に対する既存治療で効果がない場合に本剤の投与が考慮されるべきであり、当該内容を適切に注意喚起する必要があると判断する。

7.1.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、日本人 OAB 患者に対して本剤投与時に主として認められた尿閉及び尿路感染に関する事象については適切なリスク最小化策が講じられる必要があり、遠隔部位への作用については既承認の効能・効果での使用時と同様の注意が必要と判断するが、得られたベネフィットを考慮すると日本人 OAB 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.1.R.3.1 臨床試験で認められた有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）及び海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験及び 191622-077 試験）で発現した有害事象について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 58%（72/124 例）、本剤群 74%（92/124 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群の有害事象の発現割合が高かった。いずれかの群で 3%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象は、尿路感染、上咽頭炎、膀胱炎、排尿困難、尿閉、残尿量増加及びインフルエンザであり（表 7）、これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。ランダム化二重盲検比較期において、治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤群の 2 例（構語障害、膀

脱出血各 1 例) に認められたが、いずれも重症度は中等度であり、転帰は回復であった。治験薬投与との因果関係が否定できない試験中止に至った有害事象は本剤群の 1 例 (排尿困難) に認められたが、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

海外臨床試験 (191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験及び 191622-077 試験) を併合したデータでの第 1 治療期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 53.7% (314/585 例)、本剤群 68.4% (415/607 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群の有害事象の発現割合が高かった。いずれかの群で 3%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象は、尿路感染、排尿困難、細菌尿、尿閉、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、白血球尿及び残尿量であった (表 24)。これらの事象の大部分が軽度又は中等度であったが、治験薬投与との因果関係が否定できない重度の有害事象として尿閉 3 例、排尿困難 3 例、残尿量 1 例が認められた。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象は本剤群の 4 例 (尿閉 3 例、血尿 1 例) に認められた。これらの事象の重症度は尿閉 1 例及び血尿 1 例では重度であり、その他の事象は中等度であったが、いずれも転帰は回復であった。治験薬投与との因果関係が否定できない試験中止に至った有害事象は、本剤群の 2 例 (残尿量及び血尿各 1 例) に認められた。血尿が認められた 1 例について重症度は重度であったが、転帰は回復であり、残尿量が認められた 1 例について転帰は未回復であったが、重症度は軽度であった。

表 24 いずれかの群で 3%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (585 例)	本剤群 (607 例)
尿路感染	10.1 (59)	26.4 (160)
排尿困難	7.4 (43)	10.0 (61)
細菌尿	3.2 (19)	7.4 (45)
尿閉	0.5 (3)	7.1 (43)
鼻咽頭炎	2.2 (13)	3.3 (20)
副鼻腔炎	1.4 (8)	3.3 (20)
残尿量	0.3 (2)	3.3 (20)
血尿	4.1 (24)	3.0 (18)
白血球尿	0.3 (2)	3.0 (18)

% (例数)

海外臨床試験 (191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験) を併合

国内第Ⅲ相試験 (204947 試験) において本剤を反復投与したときの有害事象の発現割合は、本剤 1 回目投与時で 72% (167/232 例)、本剤 2 回目投与時で 67% (96/144 例)、本剤 3 回目投与時で 67% (29/43 例) であり、いずれかの投与期間に 3%以上発現した有害事象は表 8 のとおりであった。本剤の投与回数の増加に伴い、特定の有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。本剤 2 回目投与時に治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象が本剤群 1 例 (間質性肺疾患 1 例) に認められ、重症度は重度で、転帰は未回復であったが、当該症例は、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体症候群の患者であり、間質性肺疾患の発現は抗 ARS 抗体症候群との関連性が疑われた。

海外長期継続試験 (191622-096 試験) において本剤を反復投与したときの有害事象の発現割合は、本剤 1 回目投与時で 68.3% (566/829 例)、本剤 2 回目投与時で 69.7% (424/608 例)、本剤 3 回目投与時で 66.2% (257/388 例)、本剤 4 回目投与時で 66.3% (181/273 例)、本剤 5 回目投与時で 59.5% (110/185 例)、本剤 6 回目投与時で 64.0% (89/139 例) であった。主な有害事象は、尿路感染、排尿困難、細菌尿及び尿閉であったが、発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、国内第Ⅲ相試験 (204947

試験)と同様、本剤の反復投与により発現した有害事象の種類や発現割合に大きな差異は認められなかった。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象が、本剤1回目投与時に2例(中等度の尿閉1例、重度の尿閉1例)、本剤2回目投与時に1例(中等度の血尿・尿閉1例)、本剤3回目投与時に1例(中等度の尿閉1例)、本剤6回目投与時に1例(重度の尿路感染1例)、本剤7回目投与時に1例(重度の血尿1例)認められたが、転帰はいずれも回復であった。

以上より、国内外の臨床試験ともに、プラセボ群と比較して本剤群で尿閉及び尿路感染に関する有害事象の発現割合が高く、本剤の臨床使用においては当該有害事象の発現に注意する必要があるが、その他の有害事象の発現割合については、国内外で大きな差異は認められず、本剤の臨床使用において安全性上問題となる有害事象は認められていないと考える。また、本剤の反復投与により懸念される安全性の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験(204947試験)及び海外臨床試験(191622-095試験、191622-520試験、191622-096試験及び191622-077試験)で認められた尿閉及び尿路感染に関する事象は、本薬の薬理作用により生じ得る特に注意を要する有害事象であることから、次項以降で詳細に議論する(7.1.R.3.2及び7.1.R.3.3参照)。また、本剤の既承認の効能・効果での投与において注意喚起がなされている遠隔部位への作用についても次項以降で詳細に議論する(7.1.R.3.4参照)。その他の有害事象について、いずれかの群で3%以上発現が認められた有害事象のうちプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されていること、因果関係が否定されていない重篤な事象はその大半が中等度であったことから、本剤の臨床使用において大きな問題となるような事象は認められていないと判断する。また、本剤反復投与時の安全性について、国内第Ⅲ相試験(204947試験)及び海外臨床試験(191622-096試験)の結果から、本剤を反復投与することで発現割合が増加する有害事象は認められていないこと、並びに国内第Ⅲ相試験(204947試験)の本剤2回目投与後に間質性肺疾患を発現した1例は抗ARS抗体症候群との関連性が疑われたとの申請者の説明は妥当と判断できることを踏まえると、反復投与に関連した安全性の懸念は示されていないものと判断する。

7.1.R.3.2 尿閉について

申請者は、本剤投与時の尿閉に関連する有害事象(尿閉¹⁸⁾、残尿量の増加¹⁹⁾)について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験(204947試験)の尿閉及び残尿量増加の有害事象の発現状況は以下のとおりであった。ランダム化二重盲検比較期における尿閉の発現割合は、プラセボ群で2%(2/124例)、本剤群で6%(7/124例)であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤の投与から尿閉発現までの期間は、プラセボ群の2例ではいずれも1.0日、本剤群では中央値15.0日(範囲:5~22日)であった。なお、残尿量増加の発現割合は、プラセボ群で0%(0/124例)、本剤群で6%(7/124例)であった。

18) 国内第Ⅲ相試験(204947試験)及び海外臨床試験(191622-095試験、191622-520試験、191622-096試験)では「残尿量が350 mL以上(症状の有無を問わない)の場合」又は「残尿量が200 mL以上350 mL未満かつ随伴症状(排尿困難、膀胱充満感等)を被験者が報告しており、治験責任医師がCICを必要と判断する場合」のみCICを実施する規定とし、CICが実施された場合には尿閉を有害事象として報告するよう規定した。なお、海外第Ⅱ相試験(191622-077試験)では残尿量200 mL以上を尿閉と定義した。

19) 残尿量の増加が尿閉の定義に該当しないが、治験責任医師によって臨床的に重大と判断される場合には有害事象として国内第Ⅲ相試験(204947試験)では残尿量増加、海外臨床試験(191622-095試験、191622-520試験、191622-096試験)では残尿量と記録する規定とした。

本剤 1、2 及び 3 回目投与時の尿閉の発現割合は、それぞれ 5% (11/232 例)、2% (3/144 例) 及び 0% (0/43 例) であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、1 例を除き、試験期間中に回復した。試験期間中に回復しなかった 1 例についても試験終了時には自排尿が可能であった。重篤な尿閉を発現した症例及び尿閉により試験中止に至った症例は認められなかった。また、本剤 1、2 及び 3 回目投与時の残尿量増加の発現割合は、それぞれ 4% (10/232 例)、5% (7/144 例) 及び 7% (3/43 例) であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な残尿量増加を発現した症例及び試験中止に至った残尿量増加の発現は認められなかった。

ランダム化二重盲検比較期における尿閉の持続時間(中央値)はプラセボ群(5.5 日(範囲:2~9 日))と比較して本剤群(74.5 日(範囲:7~250 日))で長く、本剤群では尿閉の持続期間が 100 日以上(被験者が 2 例(156 及び 250 日))認められた。なお、転帰が未回復であるため、当該集計には含まれていないが、本剤群の 1 例では治験薬投与 15 日後に尿閉が発現し、治験薬投与 246 日後(試験中止時)まで持続した。また、本剤 1 及び 2 回目投与時の尿閉の持続期間(中央値)は、それぞれ 55.5 日(範囲:7~250 日)及び 10.0 日(範囲:9~192 日)であった。なお、尿閉の持続期間が 100 日以上であった被験者が本剤 1 及び 2 回目投与でそれぞれ 2 例(156 及び 250 日)及び 1 例(192 日(本剤 1 回目投与から持続する尿閉のため通算の持続期間では 239 日))認められた。

海外臨床試験(191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験及び 191622-077 試験)を併合したデータでの尿閉及び残尿量増加の有害事象の発現状況については以下のとおりであった。第 1 治療期における尿閉の発現割合は、プラセボ群 0.5% (3/585 例)、本剤群 7.1% (43/607 例)であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。第 1 治療期において、本剤群では治験薬投与との因果関係が否定できない重度の症例及び重篤な症例が各 3 例認められたが、転帰はいずれも回復であった。治験薬投与との因果関係が否定できない試験中止に至った尿閉は認められなかった。また、残尿量増加の発現割合は、プラセボ群 0.3% (2/585 例)、本剤群 3.3% (20/607 例)であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。治験薬投与との因果関係が否定できない重度の症例が本剤群に 1 例認められたが、転帰は回復であった。重篤例は認められなかった。また、治験薬投与との因果関係が否定できない試験中止に至った残尿量増加が 1 例に認められたが、残尿量は 220 mL であり、CIC が実施されたが、その他の症状等は認められなかった。第 1 治療期における尿閉の持続期間(中央値)は本剤群 49.5 日(範囲:4~236 日)であり、プラセボ群で発現した尿閉の 1 例では 260.0 日であった。

また、海外長期継続試験(191622-096 試験)において本剤を反復投与したとき、本剤 1~6 回目投与時の尿閉の発現割合は、それぞれ 4.1% (34/829 例)、3.8% (23/608 例)、2.8% (11/388 例)、2.6% (7/273 例)、1.6% (3/185 例)、2.2% (3/139 例)であった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。治験薬投与との因果関係が否定できない重度の尿閉は本剤 1 回目投与時に 2 例認められたが、転帰はいずれも回復であった。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉は本剤 1 回目投与時に 2 例、本剤 2 回目投与時に 1 例、本剤 3 回目投与時に 1 例で認められ、試験中止に至った尿閉は本剤 2 回目投与時に 1 例で認められたが、いずれも転帰は回復であった。また、本剤 1~6 回目投与時の残尿量増加の発現割合は、それぞれ 3.1% (26/829 例)、2.0% (12/608 例)、2.6% (10/388 例)、1.5% (4/273 例)、1.1% (1/185 例)、1.4% (2/139 例)であった。重度若しくは重篤な残尿量増加又は試験中止に至った残尿量増加は認められなかった。なお、1990 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに Allergan 社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与した OAB 患者で本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉が 21 件報告されている。

機構は、一般に感染症等の発現及び QOL の低下の懸念がある CIC が国内外の臨床試験で本剤投与後に実施された状況、及び本剤は OAB の症状の改善を目的として投与される薬剤であることを踏まえても、OAB 患者に対する本剤の投与が臨床的に許容されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期に尿閉又は残尿量増加のために CIC が実施された患者の割合は、プラセボ群 2%（2/124 例）、本剤群 6%（7/124 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。また、CIC の実施期間（中央値）は、プラセボ群 5.0 日（範囲：1～9 日）、本剤群 85.0 日（範囲：2～246 日）であり、プラセボ群と比較して本剤群で長かった。CIC が実施された本剤群 7 例のうち 4 例に尿路感染が発現したが、重症度はいずれも軽度であり、転帰は回復であった。本剤の投与対象は既存治療で十分に管理できない尿失禁を有する OAB 患者であり、切迫性尿失禁等の症状や OAB 治療薬の副作用により QOL が著しく低下していると考えられる（World J Urol 2003; 20: 327-36、Prog Med 2008; 28: 3015-21）。これらの患者の治療選択肢として仙骨神経刺激療法や膀胱拡大術等があるが、侵襲性が高く、その使用は限定的である。加えて、海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）において、本剤投与後に CIC が実施された被験者と実施されなかった被験者で QOL スコアは同程度であったことを踏まえると、本剤投与後に CIC の実施が必要となった場合でも QOL への影響は少ない可能性があると考えられる。以上より、本剤により得られるベネフィットはリスクを上回ると考える。

機構は、CIC が実施された症例及び最大残尿量が多い症例において尿路感染の発現割合が高くなる傾向が認められていることを踏まえ、尿路感染の発現を低減する観点から、どの程度の残尿量となった場合に CIC の実施を考慮すべきであるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では、CIC の実施を必須とする残尿量の基準として膀胱内に尿を貯留できる最大量の半分を超える 350 mL を規定し、CIC の実施の必要性を検討すべき残尿量の基準として 200 mL 以上 350 mL 未満を規定した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期において尿路感染の発現割合を CIC 実施の有無別及び最大残尿量別に検討した結果は表 25 のとおりであり、本剤群について、CIC を実施せずに尿路感染を発現した患者の多く（14/17 例）で最大残尿量が 100 mL 未満であったことを踏まえると、CIC の実施を考慮すべき残尿量の値は明確ではないと考える。したがって、CIC の実施を考慮すべき残尿量の基準を一律に規定することは困難であり、患者の状態を踏まえた医師の総合的な判断に基づき CIC の実施の要否が判断されることが適切と考える。

表 25 CIC 実施の有無別及び最大残尿量別の尿路感染の発現割合
（国内第Ⅲ相試験（204947 試験）、SPDB）

残尿量	プラセボ群 (124 例)		本剤群 (124 例)	
	CIC 実施あり	CIC 実施なし	CIC 実施あり	CIC 実施なし
全体	0 (0/2)	8.2 (10/122)	55.6 (5/9)	14.8 (17/115)
100 mL 未満	0	6.6 (7/106)	0 (0/2)	16.3 (14/86)
100 mL 以上 200 mL 未満	0	18.8 (3/16)	0 (0/1)	12 (3/25)
200 mL 以上 350 mL 未満	0 (0/1)	0	80 (4/5)	0 (0/4)
350 mL 以上	0 (0/1)	0	100 (1/1)	0

% (例数)

機構は、添付文書（案）において、本剤の投与後 2 週間以内の残尿量の測定及びその後は必要に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量の定期的な測定を行うことが注意喚起されていることに関して、残尿量の測定時期の設定根拠及びその妥当性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期における残尿量の推移は、表 26 のとおりであり、本剤群において、残尿量は投与後 2 週時に最も増加し、その後、投与後 12 週にかけて徐々に減少した。また、尿閉は本剤投与後 2 週までに最も多く発現し、残尿量が最も増加した時期と一致しており、全例で投与後 12 週までに発現した。なお、海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）における尿閉の発現時期についても同様の傾向であった。以上より、添付文書において、本剤投与後 2 週間以内に残尿量を測定し、その後は必要性に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量測定を定期的に行い、必要に応じて CIC を実施するよう注意喚起する。

表 26 残尿量（mL）の推移（国内第Ⅲ相試験（204947 試験）、SPDB）

評価時点	プラセボ群	本剤群
ベースライン	18.10±24.687 (124)	19.15±24.671 (124)
投与 2 週時	19.11±25.943 (124)	64.30±78.695 (123)
投与 6 週時	19.52±30.512 (124)	45.09±55.387 (122)
投与 12 週時	22.45±37.161 (122)	36.11±38.376 (123)
投与 18 週時	37.86±46.468 (23)	35.15±44.645 (65)
投与 24 週時	31.76±30.382 (17)	36.22±46.595 (54)
投与 30 週時	48.67±65.445 (14)	31.33±39.557 (47)
投与 36 週時	34.58±41.077 (12)	22.35±32.913 (32)
投与 42 週時	18.20±35.579 (11)	23.81±35.237 (27)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、以下のように考える。尿閉は本薬の薬理作用により生じ得る事象であり、OAB 患者への本剤の投与に際して注意する必要がある。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、尿閉に関する有害事象の発現割合及びCICを実施した被験者の割合がいずれもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、海外臨床試験でも同様の傾向であったこと、海外での製造販売後においても本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉の発現が一定数報告されていること、並びに国内外の臨床試験における尿閉持続期間やCIC実施期間の結果は、本剤はOABの症状を改善する薬剤であること、並びにCICにより、一般に感染症等の発現及びQOLの低下の可能性があることを考慮すると、重要な問題である。

国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で認められた尿閉の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤及び試験中止に至った症例は認められなかったが、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では定期的な残尿量の測定とその結果に基づくCICの実施が規定されており、尿閉の重症化を防ぐ上では、残尿量の定期的な測定とその結果に基づき適切な時期にCICを開始することが重要と判断する。本剤投与時の残尿量の測定については、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における尿閉の発現時期を踏まえ、尿閉の好発時期と判断される投与後 2 週間以内、その後は必要性に応じて投与後 12 週までを目安に定期的に行う必要がある旨注意喚起する申請者の方針は妥当と判断する。また、CICの開始時期については、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の感染症発現例における残尿量とCICの実施状況を踏まえて本剤投与後の残尿量に基づき一律にCICを開始する等の基準を注意喚起することは困難であり、残尿量を含め患者の状態を考慮して個々にCICの開始を判断する必要があるとの申請者の説明は妥当であるが、その判断の参考とするために、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）におけるCIC開始の規定は適切に情報提供する必要があると判断する。以上より、本剤投与時の尿閉は、発現したとしても定期的な残尿量の測定と適切な時期にCICを

開始することにより一定の重症度に管理が可能なものと判断する。また、CIC は、一般に感染症等の発現の可能性があることに加え、QOL を低下させる処置ではあるが、本剤の投与対象は既存治療で十分に管理できない尿失禁を有する OAB 患者であり、そのような患者の中には CIC 実施が必要となる可能性を考慮した上でもなお OAB 症状に対する治療が必要な患者も含まれると考え得ること、当該患者に対する既存の治療選択肢では侵襲性が高いことも考慮すると、本剤投与によって CIC の実施が必要となる可能性について医療従事者及び患者が十分に理解をした上で、患者に対する尿閉の初期症状に関する情報提供も含め尿閉の重症化を防ぐための対策が適切に講じられるのであれば、当該患者に対する治療選択肢として本剤を医療現場に提供することを妨げる程の問題とはならないと判断する。

7.1.R.3.3 尿路感染に関する事象について

申請者は、本剤投与時の尿路感染に関する事象について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期における尿路感染²⁰の発現割合は、プラセボ群 8%（10/124 例）、本剤群 18%（22/124 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤の投与から尿路感染の発現までの期間の中央値は、プラセボ群では 43.0 日（範囲：15～127 日）、本剤群では 42.0 日（範囲：3～173 日）であった。本剤 1、2 及び 3 回目投与時の尿路感染の発現割合は、それぞれ 22%（52/232 例）、24%（34/144 例）及び 33%（14/43 例）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な尿路感染及び試験中止に至った尿路感染は認められなかった。

海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）を併合したデータの第 1 治療期における尿路感染の発現割合は、プラセボ群 10.1%（59/585 例）、本剤群 26.4%（160/607 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。第 1 治療期において、治験薬投与との因果関係が否定できない重度若しくは重篤な尿路感染又は試験中止に至った尿路感染は認められなかった。

また、海外長期継続試験（191622-096 試験）において、本剤 1～6 回目投与時の尿路感染の発現割合は、それぞれ 27.1%（225/829 例）、26.5%（161/608 例）、27.6%（107/388 例）、24.5%（67/273 例）、21.6%（40/185 例）及び 20.1%（28/139 例）であり、本剤の反復投与により尿路感染の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

なお、1990 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに Allergan 社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与した OAB 患者で本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿路感染が 4 件報告されている。

機構は、海外臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報によると、本剤投与後に腎盂腎炎及び尿路性敗血症が一定数発現していることを踏まえ、OAB の症状の改善を目的として本剤を投与することが臨床的に許容されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤投与時には尿閉、及びそれに引き続く尿路感染に関する事象を発現する可能性がある（7.1.R.3.2 参照）。尿路感染に関する事象のうち、腎盂腎炎は進行すると敗血症を引き起こす可能性があるが、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の本剤群において腎盂腎炎及び敗血症は認められなかった。また、海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）を併合したデータから、第 1 治療期において中等度の腎盂腎炎が本剤群の 1 例に認められたが、治験薬投与との因果関係は否定された。さらに、1990 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに

20) 国内外の臨床試験ではいずれも、尿培養検査結果が陽性（ 10^5 CFU/mL 以上の細菌尿）かつ 5/hpf 超の白血球尿の場合、症状の有無に関わらず尿路感染と定義された。

Allergan 社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与した OAB 患者で本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿路性敗血症が 3 件報告されたが、症例の詳細は不明であった。なお、腎盂腎炎は報告されなかった。

以上より、国内外の臨床試験において、本剤投与後に腎盂腎炎及び尿路性敗血症を発現した症例は少なく、本剤の投与対象患者における治療前の QOL や採りうる治療選択肢を考慮すれば、本剤投与により得られるベネフィットはリスクを上回ると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における尿路感染の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）でも同様の傾向であったこと、海外での製造販売後においても本剤投与との因果関係が否定されていない尿路感染の重篤例が一定数報告されていること、及び本薬の薬理作用により生じ得る尿閉に引き続き尿路感染が発現することも考えられることから、本剤投与時には尿路感染に関する事象の発現に注意する必要がある。尿路感染の発現割合が最も高かった時期は残尿量が最大となる時期であったが、尿路感染は本剤投与後の全期間にわたって発現していることから、本剤投与後は比較的長期間経過した時点であっても尿路感染に関する事象の発現に注意する必要がある。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において発現した尿路感染の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、腎盂腎炎や尿路性敗血症等の重大な尿路感染に関する事象、及び試験中止に至った尿路感染に関する事象は認められなかった。海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）及び海外の製造販売後には本剤投与後に重大な尿路感染に関する事象として腎盂腎炎及び尿路性敗血症が認められたが、詳細不明又は症例経過から因果関係が否定できる旨申請者が説明しており、海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）において腎盂腎炎以外の尿路感染に関する事象の発現状況は国内第Ⅲ相試験（204947 試験）と同様であった。

以上より、本剤投与後の尿路感染に関する事象の発現には注意すべきであるが、国内外の臨床試験における尿路感染に関する事象の発現状況を踏まえると、国内外の臨床試験と同様の対策が講じられ、また患者に対しても尿路感染の初期症状を周知し、早期発見が可能となるような対策が講じられるのであれば、本剤投与時の尿路感染に関する事象は管理可能であり、本剤を医療現場に提供することを妨げる程の問題とはならないと判断する。

7.1.R.3.4 遠隔部位への作用について

申請者は、本剤による遠隔部位への作用に関連した有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）のランダム化二重盲検比較期において、遠隔部位への作用に関連した有害事象²¹⁾は、尿閉を除き²²⁾、プラセボ群 1 例（便秘 1 例）、本剤群 3 例（構語障害 1 例、便秘 2 例）に認められ、既承認の効能・効果での国内臨床試験と比較して国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の本剤群のみに認められた事象は構語障害であった。本剤群に認められた中等度の構語障害 1 例については治験薬投与との因果関係が否定されなかったが、当該症例については、本剤投与時に使用したリドカイ

21) 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では、MedDRA PT で 39 事象（徐脈、調節障害、複視、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、瞳孔反射障害、霧視、便秘、口内乾燥、嚥下障害、麻痺性イレウス、ボツリヌス中毒、筋力低下、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、構語障害、顔面不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、麻痺、顔面麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、会話障害、声帯麻痺、声帯不全麻痺、尿閉、骨盤底筋力低下、誤嚥、横隔膜麻痺、発声障害、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全）を遠隔部位への作用関連事象として集計した。

22) OAB 患者での本剤による遠隔部位への作用の評価においては、尿閉は投与部位への局所作用として扱われた。

ン塩酸塩との関連性も疑われたこと、及び本剤投与翌日には回復したことを踏まえると、本薬の薬理作用が持続する時間から想定される経過に一致しないことから、本剤による影響ではない可能性があると考えた。また、非盲検非対照期において便秘が3例に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）を併合したデータでの第1治療期における遠隔部位への作用に関連した有害事象²³⁾の発現割合は、表27のとおりであり、尿閉を除き²²⁾、便秘が最も発現割合が高かった。しかしながら、発現した事象の大部分で治験薬投与との因果関係が否定されていること、基礎疾患による影響を受けた可能性があること、本薬の薬理作用が持続する時間から想定される経過と一致しないこと等から、いずれの事象も遠隔部位への作用に関連した有害事象には該当しないと考えた。

表27 第1治療期における遠隔部位への作用に関連した有害事象の発現割合
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (585例)	本剤群 (607例)
尿閉	0.5 (3)	7.1 (43)
便秘	1.0 (6)	1.8 (11)
呼吸困難	0.7 (4)	1.2 (7)
嚥下障害	0 (0)	0.3 (2)
眼瞼下垂	0 (0)	0.2 (1)
口内乾燥	0.2 (1)	0 (0)
筋力低下	0.2 (1)	0 (0)
霧視	0.2 (1)	0 (0)
発声障害	0.2 (1)	0 (0)

% (例数)

海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）を併合

なお、1990年1月1日～2018年12月31日までにAllergan社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与したOAB患者で報告された本剤投与との因果関係が否定できない遠隔部位への作用に関連した有害事象（尿閉を除く）は、145件（うち重篤36件）であり、主な事象は口内乾燥（38件、いずれも非重篤）、筋力低下（35件、うち重篤20件）、便秘（30件、うち重篤1例）、呼吸困難（19件、うち重篤8例）であった。

以上より、既承認の効能・効果での使用と比較して、OAB患者を対象とした臨床試験では便秘の発現割合が高い傾向が認められたが、いずれも本剤による遠隔部位への作用に関連した有害事象ではないと考えることから、OAB患者への本剤投与により遠隔部位への作用に関連した有害事象が発現する可能性は低いと考える。しかしながら、既承認の効能・効果で遠隔部位への作用に関連した副作用が報告されていることを踏まえ、既承認の効能・効果と同様に添付文書において引き続き注意喚起を行う。

23) 海外臨床試験（191622-095 試験、191622-520 試験、191622-096 試験、191622-077 試験）を併合したデータに基づく検討では、MedDRA PTで40事象（徐脈、調節障害、複視、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、瞳孔反射障害、霧視、便秘、口内乾燥、嚥下障害、麻痺性イレウス、ボツリヌス中毒、筋力低下、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、構語障害、顔面不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、会話障害、声帯麻痺、声帯不全麻痺、第7脳神経麻痺、弛緩性麻痺、尿閉、骨盤底筋力低下、誤嚥、横隔膜麻痺、発声障害、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全）を遠隔部位への作用関連事象として集計した。

機構は、国内外の臨床試験で発現した遠隔部位への作用に関連する可能性がある有害事象はいずれも本剤投与との因果関係が否定されているものの、海外での製造販売後には OAB 患者に対する本剤の使用で本剤投与との因果関係が否定できない遠隔部位への作用に関連する有害事象が集積されていること、及び本薬の薬理作用からその発現が想定され、排尿筋内投与した毒性試験でも関連所見が発現していること（5.参照）を踏まえると、OAB 患者への本剤の投与に際しても、既承認の効能・効果と同様に遠隔部位への作用に注意する必要があると判断する。

7.1.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果について、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、OAB の主要な症状である尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する本剤の臨床的に意義のある有効性が示され（7.1.R.2 参照）、安全性は許容可能であったこと（7.1.R.3 参照）から、OAB における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に係る効能・効果で承認することは妥当と判断する。加えて、本剤は、OAB に対する薬物治療のみでなく行動療法も含めた既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない患者に対する治療選択肢であることから、「既存治療薬」を「既存治療」とした以下の効能・効果とした上で、本剤の投与対象が明確となるように効能・効果に関連する使用上の注意の項で、抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬による治療を行ってもなお効果が不十分である患者、これらの薬剤の副作用のために投与できない患者又は投与が禁忌の患者が対象である旨を注意喚起することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

7.1.R.5 用法・用量について

申請者は、OAB における本剤の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。本剤は排尿筋に直接投与することにより投与局所で効果を発現する薬剤であること、及び非臨床試験において筋肉内投与した場合に投与局所では代謝をほとんど受けないことが示されていること（Toxicol 2003; 42: 461-9）を踏まえると、本剤の反応性や代謝に民族差は生じ難いと判断できることに加え、既承認の効能・効果における本剤の用法・用量は国内外で同様であること、並びに OAB の診療体系は国内外で同様であること（EAU Guidelines on Urinary incontinence. European Association of Urology; 2018. <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>（最終確認日：2019年10月10日）、Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. American Urological Association; 2019. [https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-\(oab\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/overactive-bladder-(oab)-guideline)（最終確認日：2019年10月10日）、過活動膀胱診療ガイドライン）から、海外の承認用量である本剤 100 単位の投与により、日本人 OAB 患者に対する有効性が期待できると考え、当該用量を国内第Ⅲ相試験（204947 試験）の検討用量とした。なお、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）計画時、日本人 OAB 患者に対する、適応外での使用経験に関する公表文献において、海外と同一の用量で本剤を投与したときの有効性及び安全性に疑義がある報告はなかった（Int J Urol 2011; 18: 483-7、LUTS 2013; 5: 55-9 等）。

本剤の投与方法について、OAB 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）では、本剤 100 単位を含む薬液 10 mL を 20 カ所に分割して排尿筋に投与することとし、薬液が適度に膀胱壁に分布するように各注射部位の間隔は約 1 cm、薬液を適切かつ安全に排尿筋へ注入できるよ

うに注射針の刺入深度は約 2 mm とすることを規定していた。また、膀胱三角部への注射針の挿入により知覚神経終末部が損傷を受ける危険性があること、膀胱三角部は、アドレナリン作動性、コリン作動性及び非アドレナリン非コリン作動性神経の興奮性経路による支配が示唆されており、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があること（J Urol 2000; 164: 692-7）、並びに膀胱三角部への投与により膀胱尿管逆流現象が引き起こされる可能性があること（J Urol 2007; 177: 1011-4）から、膀胱三角部への投与を避けることを規定していた。以上の投与法を規定することにより、海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）では OAB 患者における本剤 100 単位の有効性及び安全性が示されたことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）においても海外第Ⅲ相試験（191622-095 試験及び 191622-520 試験）と同一の投与法を設定することとした。

その結果、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、OAB の主要な症状である尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する本剤 100 単位の臨床的に意義のある有効性が示され（7.1.R.2 参照）、得られた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えた（7.1.R.3 参照）ことから、OAB 患者における申請用量を 100 単位とし、本剤の投与法（投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度）についても、国内第Ⅲ相試験で規定されたものと同一の内容を設定することが適切と考えた。

再投与時の投与間隔について、本剤投与時の抗体発現の可能性を回避するための投与間隔として少なくとも 4 週間以上、可能であれば 3 カ月以上空けることが望ましいとの報告（Mov Disord 1994; 9: 213-7）があることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では、初回投与又は再投与から 12 週以降に再投与基準（7.1.1 参照）を満たした患者では本剤の再投与が可能とされたこと、及び国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、初回投与日から再投与基準を満たすまでの期間の中央値は 18.1 週であったことを踏まえると、安全性、抗体発現の回避及び本剤の効果持続期間の観点からは、本剤の投与間隔を 12 週以上と設定することが適切であると考えられる。

以上より、OAB における本剤の用法・用量（案）を「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること」とし、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、本剤の投与法（投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度）、並びに膀胱鏡を用いて注意深く投与部位を同定すること、本剤の投与直前に膀胱内に適量の生理食塩液を注入して膀胱を適度に拡張すること等、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で規定していた投与法の詳細を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。海外で承認された OAB に対する 1 回投与量は 100 単位であること、本剤の代謝及び作用機序の特性（3.及び 6.参照）から本剤の反応性に民族差は生じ難いと判断でき、実際に既承認の効能・効果においては国内外で同様の用量が設定されていること、並びに公表文献からは本邦の医療現場で本剤 100 単位が投与され、当該投与量で有効性及び安全性に特段の問題はないとの申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における本剤の検討用量を 100 単位のみとしたことは妥当である。国内第Ⅲ相試験（204947 試験）では本剤 100 単位の臨床的に意義のある有効性が示され（7.1.R.2 参照）、安全性は許容可能と判断できる（7.1.R.3 参照）ことから、本剤の 1 回投与量 100 単位は妥当と判断する。また、申請者の説明を踏まえると、用法・用量に関連する使用上の注意の項の投与法（投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度）に関する記載は適切であると判断する。さらに、抗体発現の可能性に関する申請者の説明並びに国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における有効性及び安全性の結果と再投与までの期間を踏まえると、再投与の間隔を 12 週以上とすること

は妥当と考える。以上より、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない OAB 患者に対する本剤の用法・用量について、申請用法・用量である「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。」とすることは妥当と判断する。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、国内第Ⅲ相試験（204947 試験）で規定していた投与法の詳細を注意喚起することについても妥当と判断する。

7.2.R NDO に係る機構における審査の概略

7.2.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、NDO 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。NDO では、蓄尿期における排尿筋の不随意収縮により尿失禁を生じる場合があることから、患者の QOL に影響を及ぼす（Health Qual Life Outcomes 2013; 11: 13）。また、NDO に起因する高圧の下部尿路環境は、膀胱変形等の下部尿路の不可逆的变化の原因や、膀胱尿管逆流症といった上部尿路障害のリスク因子とされている（Lancet Neurol 2015; 14: 720-32）。NDO の治療としては、一次療法として生活指導及び膀胱訓練等の行動療法が行われ、腎障害や症候性尿路感染のリスク因子の有無に応じて CIC を実施、次いで抗コリン薬等の投与が行われる（脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン）。しかしながら、抗コリン薬等で十分に効果が認められない場合や副作用のために抗コリン薬等の投与継続が困難となる場合も少なくない（排尿障害プラクティス、2012; 20: 217-23）。このような患者集団に対しては、本邦では、不完全脊髄損傷による NDO 患者には、神経変調療法のうち仙骨神経刺激療法が治療選択肢の一つとされているが（脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン）、脊髄損傷、二分脊椎が原因の患者では、膀胱拡大術等の外科的治療又は本剤投与が推奨されている（脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン）。

抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有する NDO 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）において、本剤の有効性及び安全性が示されており、抗コリン薬等で十分に管理できない尿失禁を有する日本人 NDO 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（204948 試験）においても、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）と大きく異なる有効性及び許容可能な安全性が示された（7.2.R.3 及び 7.2.R.4 参照）。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）において、抗コリン薬の併用の有無により有効性に差異はなく、安全性に関しても大きな懸念は認められず、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）において臨床的に意義のある有効性が示され、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）においても海外試験と同様の改善傾向が認められた。

以上より、本剤は、抗コリン薬等で十分に管理できない尿失禁を有する NDO 患者への投与が検討されるべき薬剤であり、本剤を投与する泌尿器科専門医が個々の患者の希望や状態を勘案し、単独又は行動療法及び既存治療薬との併用で使用する薬剤になると考える。また、神経変調療法、外科的治療との使い分けについて、仙骨神経刺激療法、膀胱拡大術はいずれも侵襲性が高く、本剤はそれよりは侵襲性が低い治療法に位置付けられると考えることから、それぞれの手技の侵襲性等により使い分けられるものとする。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）の結果より、本剤は既存治療に対して効果不十分又は既存治療が適さない NDO

患者の症状に対して併用薬の有無によらず有効性を示すことが期待できる（7.2.R.3 参照）。安全性について、本薬の薬理作用により生じ得る尿閉及び尿路感染に関する事象がよく認められることから特に注意すべきであるが、これらの事象に対する適切な対策が講じられるのであれば、得られる有効性を考慮すると安全性は許容可能と判断できる（7.2.R.4 参照）。したがって、本剤は既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない NDO 患者における治療選択肢の一つと位置付けられると判断する。また、抗コリン薬との併用について、併用下で本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断できるが（7.2.R.5 参照）、各薬剤の薬理作用に基づく尿閉等の発現に注意が必要であり、患者の状態に応じて、抗コリン薬の併用の必要性について慎重な判断がなされることが適切である。本邦の診療ガイドラインでは、当該患者が取り得る本剤以外の治療選択肢として神経変調療法や外科的治療が挙げられている（脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン）が、本剤とこれらの治療法は、それぞれの治療の侵襲性等の特徴や患者の状態を踏まえて、使い分けられるものと判断する。

7.2.R.2 有効性及び安全性の評価方針について

機構は、以下のように判断した。日本人 NDO 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で国内第Ⅲ相試験（204948 試験）が計画されたが、当該試験は実施可能性の観点から症例数が設定されており、本剤の有効性及び安全性を厳密に評価できる試験ではない。一方で、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない日本人 NDO 患者の症例数が限られること、及び以下の点を考慮し、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の結果も利用して、日本人 NDO 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する方針とした。

- ・ 本剤の代謝や反応性に民族差は生じ難いこと（7.2.R.2.1 参照）。
- ・ 日本人 OAB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、外国人 OAB 患者と同様に本剤 100 単位の有用性が示されたこと（7.2.R.2.1 参照）。
- ・ 国内外の NDO に係る医療環境に大きな差異はないと考えること（7.2.R.2.1 参照）。
- ・ 提出された国内外の臨床試験のデザインの主要な部分は類似していると判断できること（7.2.R.2.1 参照）。

7.2.R.2.1 海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の利用可能性について

申請者は、以下のような状況から、日本人 NDO 患者における本剤の有効性及び安全性を海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の成績を利用して説明できると説明した。

内因性民族的要因について、本剤は排尿筋に直接投与することにより投与局所で効果を発現する薬剤であること、及び非臨床試験において筋肉内投与した場合に投与局所では代謝をほとんど受けないことが示されていること（Toxicol 2003; 42: 461-9）を踏まえると、本剤の代謝や反応性に民族差は生じ難いと考える。また、NDO と同様に下部尿路症状を呈する OAB 患者においては、日本人 OAB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（204947 試験）において、海外の OAB に対する承認用量である本剤 100 単位の有用性が示されている（7.1.R.2.3 参照）。外因性民族的要因について、NDO の原因疾患は多岐にわたるが、NDO の診断基準は国内外で同様であり、NDO の症状に原因疾患による差異はない（Neurourol Urodyn 2010; 29: 213-40）。NDO に対する治療については、国内外ともに抗コリン薬等が投与され、治療効果が

得られなかった際には神経変調療法等が用いられている。以上より、本剤の有効性及び安全性の評価に大きく影響を及ぼす国内外の医療環境の差異はないと考えた。

また、国内外の第Ⅲ相試験の主要なデザインの異同は、以下のとおりであった。対象患者については、国内外いずれも脊髄損傷又は多発性硬化症を原因疾患とする抗コリン薬等で十分に管理できない尿失禁を有する NDO 患者とした。主要評価項目については、NDO の主症状及び治療目標は QOL に影響を及ぼす尿失禁であること（Spinal Cord 2000; 38: 490-4、Int J Urol 2013; 20: 94-9）、並びに尿失禁回数は排尿日誌により定期的かつ容易に記録でき、尿失禁の症状改善を適切に評価できる評価項目であるため、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）では 1 週間あたりの尿失禁回数とし、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、連続した 3 日間の記録と 7 日間の記録は相関するとの報告もあり排尿日誌の記録は一般的には連続 3 日以上の実施が推奨されていること（過活動膀胱診療ガイドライン）、及び記録の完了率は 3 日間と比較して 7 日間で低いことが報告されていること（Obstet Gynecol 2007; 109: 277-80）を踏まえ、排尿日誌により収集した 3 日間の合計回数の平均により算出した 1 日あたりの尿失禁回数とした。有効性の評価時期については、海外第Ⅱ相試験（191622-511 試験）において、主要評価項目である 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量を複数の評価時点で評価した結果、プラセボ群に対する本剤群の治験薬投与後 6 週時の変化量が最大であったことから、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）における有効性の評価時期を治験薬投与後 6 週時とし、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）においても同様に、治験薬投与後 6 週時を有効性の主要な評価時期に設定した。

以上を踏まえると、内因性及び外因性民族的要因の観点からは、国内外で明らかな差異は示唆されず、国内外の第Ⅲ相試験における対象患者、主要評価項目は同様であることから、日本人 NDO 患者における本剤の有効性及び安全性の説明に海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の成績を利用することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。内因性及び外因性民族的要因の比較結果からは、国内外で NDO 患者における本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族的要因の違いは認められていない。また、国内外の第Ⅲ相試験デザインについては以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（204948 試験）と海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の対象患者について、NDO の原因疾患に関する規定は神経損傷レベルが国内外で異なったが、いずれも仙髄より上位が損傷される核上型の神経損傷レベルであり、申請者の説明のように NDO の症状は原因疾患による差異はないとされていること、及びいずれも既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない NDO 患者が組み入れられており、尿失禁等の症状の程度に関する基準も同様であったことから、海外第Ⅲ相試験で評価対象とされた患者集団は本邦において治療介入が想定される患者集団と判断できる。国内外の第Ⅲ相試験の主要評価項目を尿失禁回数としたことは、申請者の説明に加え、NDO と同じ尿失禁症状を呈する OAB の治療薬の評価において推奨される適切な観察項目として尿失禁回数が挙げられており（過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン）、測定及び記録方法が確立している指標と判断できることを踏まえると妥当である。主要評価項目の評価時期を本剤投与後 6 週時としたことは、海外第Ⅱ相試験（191622-511 試験）の結果、尿失禁回数のベースラインからの変化量（絶対値）の推移が、本剤投与後 2 週時以降、投与後 6 週時まで概ね同程度で推移していたことから妥当である。国内外の第Ⅲ相試験の主要評価項目は、尿失禁回数を評価する期間が国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では排尿日誌により収集した 3 日間の合計回数の平均により算出した 1 日平均回数、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）

では1週間あたりの合計回数と異なっていたが、いずれも本剤投与後6週時における複数日間の尿失禁回数に基づいて尿失禁の回数を算出してそのベースラインからの変化量を評価しており、尿失禁の状態の評価は2~3日、1週間程度とされていること（過活動膀胱診療ガイドライン、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン）を踏まえると、主要評価項目についても、日本人NDO患者における本剤の有効性を評価で参考にすることが可能な程度には類似していると判断できる。以上を踏まえると、海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）の成績は、国内第Ⅲ相試験（204948試験）の成績を基に日本人NDO患者における有効性及び安全性の説明に利用することを検討可能であると判断する。

7.2.R.3 有効性について

申請者は、日本人NDO患者における本剤200単位の有効性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）の結果、主要評価項目である第1治療期の治験薬投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤200単位群の優越性が示された（表13及び17）。尿失禁はQOLに悪影響を与えるだけでなく、経済的負担を伴う病態であり（Health Qual Life Outcomes 2013; 11: 13）、NDOの原因疾患により運動機能障害を伴う場合は、家族や介護者等にも負担が生じる。海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）の対象患者が抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有するNDO患者であることを考慮すると、尿失禁回数のベースラインからの変化量における本剤200単位群とプラセボ群の群間差には臨床的意義があり、海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）の結果から、抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を有するNDO患者における本剤200単位の有効性は示されたと考える。また、国内第Ⅲ相試験（204948試験）において、主要評価項目である治験薬投与後6週時における1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量は表9のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群において改善傾向が認められた。国内第Ⅲ相試験（204948試験）の治験薬投与後6週時における1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について、本剤200単位群とプラセボ群の群間差は-3.02回であり、海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）での結果を下回らなかった。海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）において、本剤200単位投与1及び2回目の有効性の結果は表14及び18のとおりであり、本剤の投与回数の増加に伴って有効性が減弱する傾向はなく、国内第Ⅲ相試験（204948試験）においても同様の傾向であった（表10）。

以上より、抗コリン薬等で十分に管理できない尿失禁を有する日本人NDO患者における本剤200単位の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。既存治療で十分に管理できない尿失禁を有するNDO患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）において、主要評価項目である治験薬投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤200単位群の優越性が示された。海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）での本剤200単位群で認められた変化量のプラセボ群との差は-9.29及び-9.04であり、本剤200単位投与により既存治療下で1日あたり1回以上尿失禁回数を減らしたと解釈することができ、1回の尿失禁によるNDO患者のQOLの低下やその介護者の負担を考慮すると、当該結果には臨床的意義がある。したがって、海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）の成績は本剤のNDOによる尿失禁に対す

る臨床的に意義のある有効性を示していると判断する。その上で、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）の主要評価項目である 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較して、本剤群において改善傾向が認められ、その差-3.02 は、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）における主要評価項目の本剤 200 単位群とプラセボ群との群間差を 1 日あたりに換算した場合の大きさを下回るものではなかった。また、本剤を反復投与したときの有効性については、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）の結果、本剤 200 単位の投与回数の増加に伴って有効性が減弱する傾向は認められていないことから示唆されていると判断する。したがって、以上の国内外の臨床試験の結果及び本剤の海外での承認状況から、日本人 NDO 患者においても、本剤 200 単位の NDO による尿失禁に対する臨床的に意義のある有効性が示されるものと推定される。

以上より、既存治療で十分に管理できない尿失禁を有する日本人 NDO 患者において、本剤 200 単位の投与は意義のある有効性を示すものと判断する。

7.2.R.4 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、日本人 NDO 患者における本剤 200 単位投与時に主として認められた尿閉及び尿路感染に関する事象については適切なリスク最小化策が講じられることが、自律神経異常反射については当該事象を来す可能性のある脊髄損傷による NDO 患者への投与に際して適切な麻酔を行う等の注意喚起が、また、遠隔部位への作用については既承認の効能・効果での使用時と同様の注意が、それぞれ必要と判断するが、得られたベネフィットを考慮すると日本人 NDO 患者に対する本剤 200 単位の安全性は許容可能と判断する。

7.2.R.4.1 臨床試験で認められた有害事象について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）で認められた有害事象について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）の第 1 治療期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 73.8%（107/145 例）、本剤 200 単位群 83.7%（113/135 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群の有害事象の発現割合が高かった。いずれかの群で 3%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で発現割合が高かった有害事象は、尿路感染、尿閉、筋力低下、悪心、下痢、頭痛、高血圧、血尿、膀胱炎、鼻咽頭炎、便秘、発熱、疲労、上気道感染、外陰腔真菌感染、排尿困難、背部痛、不眠症、腎結石症、精巣上体炎、転倒及び褥瘡性潰瘍であった（表 15）。筋力低下、悪心、下痢、頭痛、高血圧、鼻咽頭炎、上気道感染、外陰腔真菌感染、背部痛、不眠症、腎結石症、精巣上体炎、転倒及び褥瘡性潰瘍は治験薬投与との因果関係が否定された。本剤 200 単位群において、治験薬投与との因果関係が否定されない重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験）の第 1 治療期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 74.4%（67/90 例）、本剤 200 単位群 86.8%（79/91 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群の有害事象の発現割合が高かった。いずれかの群で 3%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で発現割合が高かった有害事象は、尿路感染、尿閉、血尿、排尿困難、鼻咽頭炎、便秘、筋痙縮、筋力低下、褥瘡性潰瘍、疲労、背部痛、腎嚢胞、悪心、中枢神経系機能検査異常、筋骨格痛、膀胱痛、筋痙直、四肢痛、頭痛、歩行障害、発熱、尿失禁、インフルエンザ、副鼻腔炎、腎結石症、高

血圧、転倒、不眠症、膀胱障害、運動失調、膀胱憩室、悪寒及び低カリウム血症であった（表 19）。重症度はほとんどが軽度又は中等度であったが、治験薬投与との因果関係が否定できない重度の尿閉が本剤 200 単位群において 1 例に認められ、転帰は未回復であった。本剤 200 単位群において、治験薬投与との因果関係が否定されない重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）のランダム化二重盲検比較期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 50%（5/10 例）、本剤群 73%（8/11 例）でありプラセボ群と比較して本剤群の有害事象の発現割合が高かった。発現した有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった有害事象は尿路感染及び湿疹であったが（表 11）、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

海外長期継続試験（191622-094 試験）において本剤 200 単位を反復投与したときの有害事象の発現割合は、本剤 1 回目投与時で 86.7%（176/203 例）、本剤 2 回目投与時で 80.2%（150/187 例）、本剤 3 回目投与時で 71.4%（125/175 例）、本剤 4 回目投与時で 72.5%（111/153 例）、本剤 5 回目投与時で 66.4%（73/110 例）、本剤 6 回目投与時で 68.6%（48/70 例）、本剤 7 回目投与時で 58.3%（28/48 例）であった。主な有害事象は、尿路感染及び尿閉であったが、発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、本剤 200 単位の反復投与により発現した有害事象の種類や発現割合に大きな差異は認められなかった。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象が、本剤 2 回目投与時に 1 例（痙攣 1 例）、本剤 3 回目投与時に 1 例（尿路感染 1 例）、本剤 4 回目投与時に 1 例（血尿 1 例）、本剤 5 回目投与時に 1 例（処置後出血 1 例）認められたが、いずれもの重症度は中等度であり、転帰は回復であった。

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）において本剤を反復投与したときの有害事象の発現割合は、本剤 1 回目投与時で 67%（14/21 例）、本剤 2 回目投与時で 82%（9/11 例）、本剤 3 回目投与時で 100%（3/3 例）であり、本剤の投与回数の増加に伴い、有害事象の発現割合は増加しているものの、症例数の推移も考慮すると、反復投与により特定の有害事象の発現が明らかに増加する懸念は示されていないと考える。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、尿閉及び尿路感染に関連する有害事象は、本薬の薬理作用から発現が想定され、臨床試験における発現状況を考慮すると本剤の臨床使用において注意が必要な事象である。その他の有害事象については、既承認の効能・効果での臨床試験での発現状況と大きな差異は認められず、新たに懸念される安全性の問題は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の薬理作用により生じ得る尿閉及び尿路感染に関する事象、並びに投与手技に関連して生じ得る自律神経異常反射については、NDO 患者に対する本剤の使用にあたって特に注意を要する事象であることから、次項以降で詳細に議論する（7.2.R.4.2、7.2.R.4.3 及び 7.2.R.4.4 参照）。また、本剤の既承認の効能・効果での投与において注意喚起がなされている遠隔部位への作用についても次項以降で詳細に議論する（7.2.R.4.5 参照）。その他の有害事象について、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）に組み入れられた日本人被験者数が限られていることから、その結果を用いた比較から、安全性プロファイルの国内外差について、明確に結論付けることは困難であるが、海外臨床試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）と国内第Ⅲ相試験（204948 試験）との間で有害事象の発現状況に大きな差異は認められず、現時点で日本人 NDO 患者における本剤の安全性は外国人 NDO 患者と同様であると

判断でき、それらの有害事象のうち因果関係が否定されていない重篤な事象はその大半が中等度や軽度であったことから、日本人 NDO 患者における本剤の臨床使用において大きな問題となるような事象は認められていないと判断する。また、本剤反復投与時の安全性について、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）及び海外長期継続試験（191622-094 試験）の結果から、本剤を反復投与することで発現割合が増加する有害事象は認められておらず、反復投与に関連した安全性の懸念は示されていないものと判断する。

7.2.R.4.2 尿閉について

申請者は、本剤投与時の尿閉に関連する有害事象（尿閉、残尿量の増加）について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）の尿閉、残尿量増加及び残尿の有害事象²⁴⁾の発現状況は以下のとおりであった。第 1 治療期における尿閉の発現割合は、プラセボ群 3.4%（5/145 例）、本剤 200 単位群 20.0%（27/135 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で高かった。なお、残尿量増加の発現割合は、プラセボ群 0%（0/145 例）、本剤 200 単位で 0.7%（1/135 例）、残尿の発現割合は、プラセボ群 0.7%（1/145 例）、本剤 200 単位で 2.2%（3/135 例）であった。本剤 200 単位群で尿閉を発現した 27 例ではいずれも治験薬投与との因果関係は否定されなかった。治験薬との因果関係が否定できない重度の尿閉は本剤 200 単位群で 3 例に認められ、転帰は 1 例を除き回復であった。転帰が未回復の 1 例は尿閉の発現後に CIC が実施され、治験を継続可能であった。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉又は試験中止に至った尿閉は認められなかった。また、本剤 200 単位群で発現した残尿量増加及び残尿はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象又は試験中止に至った事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験）の尿閉、残尿量増加及び残尿の有害事象²⁴⁾の発現状況は以下のとおりであった。第 1 治療期における尿閉の発現割合は、プラセボ群 3.3%（3/90 例）、本剤 200 単位群 19.8%（18/91 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で高かった。なお、残尿の発現割合は、プラセボ群 0%（0/90 例）、本剤 200 単位群 1.1%（1/91 例）であり、残尿量増加はプラセボ群及び本剤 200 単位群ともに認められなかった。本剤 200 単位群で尿閉を発現した 18 例ではいずれも治験薬投与との因果関係は否定されなかった。治験薬投与との因果関係が否定できない重度の尿閉は本剤 200 単位群で 1 例に認められ、転帰は未回復であったが、尿閉の発現後に CIC が実施され、治験を継続可能であった。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉又は試験中止に至った尿閉は認めなかった。また、本剤 200 単位群で認められた残尿 1 例については、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

また、海外長期継続試験（191622-094 試験）において本剤 200 単位を反復投与したとき、本剤 1～7 回目投与時の尿閉の発現割合は、それぞれ 20.2%（41/203 例）、8.0%（15/187 例）、6.3%（11/175 例）、2.6%（4/153 例）、1.8%（2/110 例）、0%（0/70 例）、0%（0/48 例）であった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の尿閉は本剤 1 回目投与時に 6 例、本剤 2 回目投与時に 3 例認められ、いずれも治験薬投与との因果関係は否定されなかった。本剤 200 単位を反復投与した際に重篤な尿閉又は試験中止に至った尿閉は認められなかった。また、残尿量増加は本剤 1 回目投与時に 2 例で認められたが、いずれも重症度は軽度であった。

24) 海外臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験、191622-094 試験）では、有害事象として尿閉及び残尿量増加の定義は治験実施計画書に規定されておらず、これらの事象の報告は治験責任医師の判断に委ねられた。

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）の尿閉及び残尿量増加の有害事象²⁵⁾の発現状況は以下のとおりであった。ランダム化二重盲検比較期における尿閉の発現割合は、プラセボ群 0% (0/10 例)、本剤群 9% (1/11 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤の投与から尿閉発現までの期間は本剤群の 1 例は 15 日であった。国内第Ⅲ相試験（204948 試験）で尿閉を発現した症例は上記の本剤群の 1 例のみであり、当該症例について治験薬投与との因果関係は否定されなかった。重症度は中等度であり、尿閉の発現後に CIC が実施され、試験終了時点で CIC の使用を継続していた。重篤な尿閉又は試験中止に至った尿閉は認められなかった。なお、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では残尿量増加の発現は認められなかった。

なお、1990 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに Allergan 社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与した NDO 患者で本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉が 4 件報告されている。

機構は、国内外の臨床試験において、組入れ時点では自排尿のみで管理されていたにもかかわらず本剤投与後に尿閉又は残尿量増加のために CIC が実施された患者がいたこと、及び本剤は NDO における臨床症状の改善を目的として投与される薬剤であることを踏まえても、本剤の投与が臨床的に許容されるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外臨床試験（191622-511 試験、191622-515 試験、191622-516 試験及び 191622-518 試験）を併合したデータ²⁶⁾において、組入れ時点で CIC を実施していなかった患者のうち、第 1 治療期の治験薬投与後に尿閉のために CIC を実施した被験者の割合は、プラセボ群 6.7% (7/104 例)、本剤 200 単位群 30.6% (33/108 例) であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で高かった。CIC の実施期間の平均値は、プラセボ群で 294.6 日（中央値：358.0 日）、本剤 200 単位群で 224.7 日（中央値：289.0 日）と、本剤 200 単位群とプラセボ群の両群で CIC の実施が長期にわたることが示された。また、第 1 治療期の治験薬投与後に CIC を実施した被験者における尿路感染の発現割合は、プラセボ群 28.6% (12/42 例)、本剤 200 単位群 53.2% (25/47 例) であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で高かったが、発現した尿路感染のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の尿路感染の発現割合はプラセボ群 2.9% (8/272 例)、本剤 200 単位群 2.3% (6/262 例)、重篤な尿路感染の発現割合はプラセボ群 1.1% (3/272 例)、本剤 200 単位群 1.5% (4/262 例) であり、試験中止に至った尿路感染はいずれの投与群でも認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）において、組入れ時点に自排尿のみで管理されていた 2 例（プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）のうち、本剤群の 1 例では、ランダム化二重盲検比較期の本剤投与 15 日目に尿閉のために CIC を開始し 330 日間継続したが、CIC の実施期間中に尿路感染の発現は認められなかった。なお、プラセボ群の 1 例は非盲検非対照期に本剤の投与を 2 回受けたが、CIC の実施には至らなかった。以上より、自排尿のみで管理されていた被験者が CIC の実施に至った割合は、国内外の臨床試験ともに本剤群の方がプラセボ群より高く、CIC の実施期間は長期に及んだ。

25) 国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、ベースライン時に CIC を実施していなかった被験者は、「残尿量が 350 mL 以上（症状の有無を問わない）の場合」、「残尿量が 200 mL 以上 350 mL 未満かつ随伴症状を被験者が報告しており、治験責任医師が CIC を必要と判断する場合」又は「自排尿することができない場合」のみ CIC を実施する規定とし、CIC が実施された場合には尿閉を有害事象として報告するよう規定した。また、残尿量の増加が尿閉の定義に該当しないが、治験責任医師によって臨床的に重大と判断される場合には残尿量増加と記録する規定とした。

26) 併合解析は、191622-511 試験、191622-515 試験、191622-516 試験、191622-518 試験の 4 試験で実施したが、191622-511 試験には、自排尿のみで管理されていた被験者が組み入れられなかった。

本剤の投与対象は抗コリン薬等で十分に管理できない尿失禁を有する NDO 患者であり、尿失禁等の症状や抗コリン薬等の副作用により QOL が著しく低下していると考え（Health Qual Life Outcomes 2013; 11: 13、排尿障害プラクティス 2012; 20: 217-23）。これらの患者の治療選択肢として仙骨神経刺激療法や膀胱拡大術等があるが、侵襲性が高く、その使用は限定的である。加えて、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）において、本剤投与後に CIC が実施された被験者と実施されなかった被験者で QOL スコアは同程度であったことを踏まえると、本剤投与後に CIC の実施が必要となった場合でも QOL への影響は少ない可能性があると考え。したがって、当該患者集団に対しては、本剤投与により得られるベネフィットはリスクを上回ると考える。

機構は、添付文書（案）において、投与後 2 週間以内の残尿量の測定及びその後は必要に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量の定期的な測定が規定されていることに関して、残尿量の測定時期の設定根拠及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）における第 1 治療期の残尿量の推移は、表 28 のとおりであり、本剤 200 単位群において、残尿量は投与後 2 週時に最も増加した後に投与後 12 週にかけて徐々に減少する傾向が認められた。また、尿閉の発現時期別の分布は表 29 のとおりであり、本剤 200 単位群において、尿閉は投与後 2 週までに最も多く発現し、残尿量の最も増加した時期と一致しており、ほとんどの事象が投与後 12 週までに発現した。なお、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、組入れ時に自排尿のみであった症例が 2 例（プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）のみであったが、本剤投与後の残尿量の推移及び尿閉の発現時期（本剤 1 回目投与後 15 日目）は海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）と同様の傾向であった。以上より、添付文書において、本剤投与後 2 週間以内に残尿量を測定し、その後は必要性に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量測定を定期的に行い、必要に応じて CIC を実施するよう注意喚起する。

表 28 第 1 治療期における残尿量（mL）の推移（191622-515 試験及び 191622-516 試験、安全性解析対象集団）

評価時点	191622-515 試験		191622-516 試験	
	プラセボ群	本剤 200 単位群	プラセボ群	本剤 200 単位群
ベースライン	57.3±60.83 (53)	49.8±50.68 (56)	56.9±50.99 (41)	79.3±49.95 (43)
投与 2 週時	61.4±78.96 (48)	154.5±170.56 (53)	57.4±51.48 (37)	166.3±183.58 (42)
投与 6 週時	69.3±86.57 (49)	147.3±212.29 (52)	73.4±72.72 (38)	202.5±174.31 (41)
投与 12 週時	57.1±74.95 (47)	104.7±116.60 (50)	60.2±56.97 (34)	153.9±145.13 (39)
投与 24 週時	45.3±94.57 (18)	89.3±91.61 (34)	60.7±62.35 (22)	104.1±141.57 (28)

平均値±標準偏差（例数）

安全性解析対象集団のうちベースラインに CIC を使用していなかった被験者を対象とした。

表 29 第 1 治療期における尿閉の発現時期の分布（191622-515 試験及び 191622-516 試験、安全性解析対象集団）

評価時点	191622-515 試験		191622-516 試験	
	プラセボ群	本剤 200 単位群	プラセボ群	本剤 200 単位群
投与 2 週まで	5.2 (3/58)	30.0 (18/60)	2.4 (1/41)	18.2 (8/44)
投与 2～6 週時	1.7 (1/58)	3.3 (2/60)	0 (0/41)	11.4 (5/44)
投与 6～12 週時	1.7 (1/58)	1.7 (1/58)	2.4 (1/41)	4.5 (2/44)
投与 12～18 週時	0 (0/58)	0 (0/58)	0 (0/39)	0 (0/44)
投与 18～24 週時	0 (0/29)	0 (0/47)	0 (0/27)	0 (0/41)
投与 24～30 週時	0 (0/24)	0 (0/46)	0 (0/25)	0 (0/38)
投与 30～36 週時	0 (0/19)	2.6 (1/39)	0 (0/22)	0 (0/33)
投与 36～42 週時	0 (0/16)	0 (0/39)	0 (0/20)	0 (0/28)
投与 42 週以降	0 (0/13)	0 (0/34)	0 (0/17)	3.7 (1/27)

% (例数)

安全性解析対象集団のうちベースラインに CIC を使用していなかった被験者を対象とした。

機構は、以下のように考える。本薬の薬理作用による生じ得る尿閉は、OAB 患者への投与と同様に NDO 患者への本剤の投与に際しても注意する必要がある。海外臨床試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）では、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で尿閉の発現割合が高く、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）においても、尿閉に関連する有害事象が本剤群でのみ発現していること、また、CIC の実施に至った割合は、国内外の臨床試験ともにプラセボ群と比較して本剤群で高く、CIC の実施期間が長期に及んだことは、本剤は NDO の症状を改善する薬剤であること、並びに CIC により、一般に感染症等の発現及び QOL の低下の可能性のあることを考慮すると、重要な問題である。

海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）で認められた尿閉の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な尿閉又は試験中止に至った尿閉は認められなかったが、これらの国内外の臨床試験では定期的な残尿量の測定とその結果に基づく CIC の実施が規定されており、尿閉の重症化を防ぐ上では、残尿量の定期的な測定とその結果に基づき適切な時期に CIC を開始することが重要と判断する。本剤投与時の残尿量の測定については、尿閉の大部分が投与開始 2 週以内に発現し、概ね全例が 12 週以内に発現していることから、投与後 2 週間以内及び必要に応じて投与後 12 週までを目安に定期的に行う規定を設けるとの申請者の方針は妥当と判断する。また、CIC の開始時期については、OAB 患者への本剤投与時と同様に、残尿量を含め患者の状態を考慮して個々に CIC の開始を判断する必要がある、その判断の参考とするために、NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験における CIC 開始の規定は適切に情報提供する必要があると判断する。以上より、本剤投与時の尿閉は、定期的な残尿量の測定と適切な時期に CIC 開始することにより一定の重症度に管理が可能なものと判断する。また、CIC は、一般に感染症等の発現の可能性のあることに加え、QOL を低下させる処置ではあるが、本剤の投与対象は既存治療で十分に管理できない尿失禁を有する NDO 患者であり、そのような患者の中には CIC 実施が必要となる可能性を考慮した上でもなお症状に対する治療が必要な患者も含まれると考えること、当該患者に対する既存の治療選択肢は侵襲性が高いことも考慮すると、本剤投与によって CIC の実施が必要となる可能性について医療従事者及び患者が十分に理解をした上で、患者に対する尿閉の初期症状に関する情報提供も含め尿閉の重症化を防ぐための対策が適切に講じられるのであれば、当該患者に対する治療選択肢として本剤を医療現場に提供することを妨げる程の問題とはならないものと判断する。

7.2.R.4.3 尿路感染に関する事象について

申請者は、本剤投与時の尿路感染に関する事象について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）の第1治療期における尿路感染²⁷⁾の発現割合は、プラセボ群 33.8%（49/145 例）、本剤 200 単位群 48.9%（66/135 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で高かった。重度の尿路感染は本剤 200 単位群の 4 例に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な尿路感染又は試験中止に至った尿路感染は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験）の第1治療期における尿路感染の発現割合は、プラセボ群 40.0%（36/90 例）、本剤 200 単位群 56.0%（51/91 例）であり、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で高かった。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤又は試験中止に至った尿路感染は認められなかった。

また、海外長期継続試験（191622-094 試験）において本剤 200 単位を反復投与したとき、本剤 1～7 回目投与時の尿路感染の発現割合は、それぞれ 59.1%（120/203 例）、49.2%（92/187 例）、48.6%（85/175 例）、39.2%（60/153 例）、32.7%（36/110 例）、31.4%（22/70 例）、31.3%（15/48 例）であった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度の尿路感染は本剤 1 回目投与時に 5 例、本剤 2 回目投与時に 2 例、本剤 3 回目投与時に 2 例、本剤 5 回目投与時に 2 例認められた。治験薬投与との因果関係が否定できない重篤な尿路感染が本剤 3 回目投与時に 1 例で認められたが、転帰は回復であった。治験薬投与との因果関係が否定できない中止に至った尿路感染が本剤 1 回目投与時に 1 例に認められ、重症度は中等度で、転帰は未回復であった。

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）のランダム化二重盲検比較期における尿路感染の発現割合は、プラセボ群 0%（0/10 例）、本剤群 18%（2/11 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。本剤 1、2 及び 3 回目投与時の尿路感染の発現割合は、それぞれ 24%（5/21 例）、27%（3/11 例）及び 67%（2/3 例）であった。重症度はいずれも軽度であり、重篤な尿路感染及び試験中止に至った尿路感染は認められなかった。

なお、1990 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに Allergan 社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与した NDO 患者で本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿路感染が 3 件報告されている。

機構は、本剤投与後に腎盂腎炎及び尿路性敗血症が発現していること、並びに本剤は NDO における臨床症状の改善を目的として投与される薬剤であることを踏まえ、本剤の投与が臨床上に許容されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NDO に起因する高圧の下部尿路環境は、膀胱変形等の下部尿路の不可逆的変化の原因や、膀胱尿管逆流症や腎盂腎炎といった上部尿路障害のリスク因子とされており（Lancet Neurol 2015; 14: 720-32、BJU Int 2017; 120: 848-854）、NDO 自体が腎盂腎炎及び尿路性敗血症のリスク因子と考えられる。国内第Ⅲ相試験（204948 試験）において、本剤投与による腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現は認められず、海外長期継続試験（191622-094 試験）において、本剤投与後に腎盂腎炎が 6 例、尿路性敗血症が 2 例発現したが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。なお、1990 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までに Allergan 社が入手した海外での製造販売後の安全性情報にお

27) 国内外の臨床試験ではいずれも、ベースライン時に CIC を実施していない患者では尿培養検査結果が陽性(10⁵ CFU/mL 以上の細菌尿)かつ 5/hpf 超の白血球尿の場合、ベースライン時に CIC を実施している患者では尿培養検査結果等により抗生剤治療を要すると治験責任医師が判断した場合に、尿路感染と記録する規定とした。

いて、本剤を投与した NDO 患者で本剤投与との因果関係が否定できない重篤な腎盂腎炎及び尿路性敗血症は報告されていない。

以上より、国内外の臨床試験において、本剤投与後に腎盂腎炎及び尿路性敗血症を発現した症例は少なく、本剤の投与対象患者における QOL の低下や限定的な代替の治療選択肢を考慮すると、本剤投与により得られるベネフィットはリスクを上回ると考える。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）における尿路感染の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったこと、及び本薬の薬理作用により生じ得る尿閉に引き続き尿路感染に関する事象が発現することも考えられることから、本剤投与時には尿路感染に関する事象の発現に注意する必要がある。また、尿路感染は本剤投与後の全期間にわたって発現していることから、本剤投与後は比較的長期間経過した時点であっても尿路感染に関する事象の発現に注意する必要がある。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）において発現した尿路感染の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、海外長期継続試験（191622-094 試験）において、本剤投与後に腎盂腎炎が 6 例、尿路性敗血症が 2 例に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定されており、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）において腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現は認められなかった。また、海外での製造販売後の安全性情報において、本剤投与との因果関係が否定できない重篤な尿路感染が 3 件報告されているものの、因果関係が否定できない重篤な腎盂腎炎や尿路性敗血症に至った報告はされていない。以上より、本剤投与後の尿路感染に関する事象の発現には注意すべきであるが、国内外の臨床試験で得られた尿路感染症に関する事象の発現状況を踏まえると、国内外の臨床試験と同様の対策が講じられ、また患者に対しても尿路感染の初期症状を周知し、早期発見が可能となるような対策が講じられるのであれば、本剤投与時の尿路感染に関する事象は管理可能であり、本剤を医療現場に提供することを妨げる程の問題とはならないと判断する。

7.2.R.4.4 自律神経異常反射について

機構は、国内外の臨床試験において自律神経異常反射を発現した症例について、詳細な臨床経過（臨床症状、合併症等の背景疾患、発現時期、処置の有無及び因果関係を含む）を説明した上で、自律神経異常反射に関する注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。神経損傷レベル T6 以上の脊髄損傷患者では、膀胱への刺激等に起因して血圧上昇、反射性徐脈、頭痛及び皮膚潮紅を引き起こす自律神経異常反射を発現するリスクがあり（CMAJ 2003; 169: 931-5、脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン）、頸髄損傷患者ではそのリスクが高まる（Anesthesia 1998; 53: 273-89）。自律神経異常反射の原因となる膀胱からの刺激伝導を抑制するために麻酔が用いられるが、末梢神経の伝達を抑制する局所麻酔よりも中枢神経系の機能全般を抑制する全身麻酔の方がより確実に刺激伝導を抑制し、自律神経異常反射の発現を抑制することができる（麻酔 2010; 59: 1013-15）。以上を踏まえ、神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷患者を組み入れた国内外の臨床試験（191622-082 試験²⁸⁾ 及び 204948 試験）では当該患者に対しては本剤投与時に全身麻酔の使用が規定された。その結果、海外第Ⅲ相試験（191622-082 試験）に組み入れられた神経損傷

28) 神経学的異常による呼吸器障害を伴う NDO 患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした海外第Ⅲ相試験

レベル C5-C8 の脊髄損傷患者 27 例及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）に組み入れられた神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷患者 1 例では自律神経異常反射は発現しなかった。

国内外の臨床試験における自律神経異常反射の発現状況は以下のとおりであった。なお、自律神経異常反射は本剤投与時の刺激に起因することから、本剤 200 単位群だけではなく、本剤 300 単位群の結果も含めて検討した。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験、対象とされた脊髄損傷患者は神経損傷レベル T1 以下）の第 1 治療期における自律神経異常反射の発現割合は、プラセボ群 0.7%（1/145 例）、本剤 200 単位群 2.2%（3/135 例）、本剤 300 単位群 2.4%（3/127 例）であった。海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験、対象とされた脊髄損傷患者は神経損傷レベル T1 以下）の第 1 治療期における自律神経異常反射の発現割合は、本剤 200 単位群 1.1%（1/91 例）、本剤 300 単位群 1.1%（1/89 例）であり、プラセボ群では発現しなかった。また、海外第Ⅲ相試験（191622-094 試験、対象とされた脊髄損傷患者は神経損傷レベル T1 以下）において本剤投与を 1～13 回以上受けた被験者の試験期間全体（最長約 4 年）での自律神経異常反射の発現状況は、本剤 200 単位群の 4 例、本剤 300 単位群の 3 例に自律神経異常反射の発現が認められ、本剤 1 回目投与時に本剤 200 単位群の 3 例、本剤 300 単位群の 2 例、本剤 2 回目投与時に本剤 300 単位群の 3 例、本剤 4 回目投与時に本剤 200 単位群の 1 例で自律神経異常反射の発現が認められた。自律神経異常反射の多くが本剤投与当日に認められた。本剤 200 単位群の 2 例を除き、脊髄損傷患者であった。治験薬との因果関係が否定できない自律神経異常反射は 3 例、投与手順との因果関係が否定できない自律神経異常反射は 5 例に認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。重篤な事象及び試験中止に至った事象は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）においては、本剤群の 2 例（いずれも局所麻酔下で処置された胸髄損傷患者）で自律神経異常反射の発現が認められ、いずれも投与手順との因果関係が否定できないと判断された。重症度は軽度又は中等度であり、いずれも転帰は回復であった。

自律神経異常反射は麻痺部の疼痛刺激や管腔臓器の疼痛刺激や膨満に起因することが多く、膀胱充満が最も多い原因として知られていることから（脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン）、NDO の診療に携わる泌尿器科領域の医療従事者にとって自律神経異常反射やその対処方法は周知の内容と考えられ、本剤投与時の自律神経異常反射は管理可能と考える。なお、添付文書では、自律神経異常反射を来すおそれがある NDO 患者への本剤の投与に際しては全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと、及び直ちに緊急処置も含め適切な処置が行えるようにしておくことを注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。自律神経異常反射は高位脊髄損傷患者においてみられる麻痺域への侵害刺激に対する自律神経の異常反射で、突発性に高血圧及び迷走神経を介する徐脈を呈し、緊急の対応が必要となることがある危険な状態である。本剤は投与の際に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を拡張させる必要があること等から、本剤投与に際して手技に関連した自律神経異常反射を発現する可能性がある。神経損傷レベル C5-C8 の脊髄損傷患者を組み入れた海外第Ⅲ相試験（191622-082 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、当該患者に対して本剤を投与する際には全身麻酔の使用を必須として実施し、自律神経異常反射の発現が認められなかったことから、当該患者への本剤の投与に際しては臨床試験と同様に全身麻酔下での実施が適切と判断する。一方で、神経損傷レベル T1 以下の脊髄損傷患者を組み入れた海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）、海外長期継続試験（191622-094 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）の胸髄損傷患者では局所麻酔が用いられており、自律神経異常反射が発現した症例も認められた。局所麻酔下で本剤が投与された胸髄損傷患者で自律神経異常

反射が発現したことは重視すべきである。しかしながら、臨床試験で認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度で管理されたこと、並びに自律神経異常反射が発現する可能性は胸髄損傷患者よりも頸髄損傷患者で高いとの申請者の説明及び全身麻酔自体の危険性も考慮する必要がある。以上より、本剤の投与対象となる自律神経異常反射を来す可能性のある脊髄損傷患者に一律に全身麻酔をするように注意喚起するのではなく、患者毎に全身麻酔の必要性及び危険性を十分に検討した上で、緊急処置も含め適切な処置が行えるような体制下で全身麻酔を含む適切な麻酔を行う旨注意喚起するとして申請者の方針は妥当と判断する。

7.2.R.4.5 遠隔部位への作用について

申請者は、遠隔部位への作用に関連した有害事象の発現状況について、以下のように説明した。海外臨床試験（191622-511 試験、191622-515 試験、191622-516 試験、191622-518 試験）を併合したデータでの第 1 治療期における遠隔部位への作用に関連した有害事象²⁹⁾ の発現割合は表 30 のとおりであり、尿閉を除き³⁰⁾、筋力低下及び便秘の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、発現した有害事象は、NDO の原因疾患である多発性硬化症又は脊髄損傷に随伴する事象である可能性があること、及び本薬の薬理作用の持続期間と一致しないことから、いずれの事象も遠隔部位への作用に関連した有害事象には該当しないと判断された。

表 30 第 1 治療期における遠隔部位への作用に関連した有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (272 例)	本剤 200 単位群 (262 例)	本剤 300 単位群 (235 例)
尿閉	2.9 (8)	17.2 (45)	21.3 (50)
筋力低下	1.8 (5)	3.8 (10)	5.5 (13)
便秘	2.6 (7)	4.2 (11)	4.7 (11)
霧視	0 (0)	1.1 (3)	0.9 (2)
複視	0 (0)	0.8 (2)	0.4 (1)
呼吸困難	1.5 (4)	0.4 (1)	0.4 (1)
構語障害	0.7 (2)	0 (0)	0.4 (1)
発声障害	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
呼吸不全	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
徐脈	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

海外臨床試験（191622-511 試験、191622-515 試験、191622-516 試験、191622-518 試験）を併合

国内第Ⅲ相試験（204948 試験）のランダム化二重盲検比較期における遠隔部位への作用に関連した有害事象³¹⁾ は、本剤 200 単位群の 1 例（中等度の筋力低下）に認められ、転帰は回復であった。既承認の

29) 海外臨床試験（191622-511 試験、191622-515 試験、191622-516 試験、191622-518 試験）を併合したデータに基づく検討では、MedDRA PT で 40 事象（徐脈、調節障害、複視、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、瞳孔反射障害、霧視、便秘、口内乾燥、嚥下障害、麻痺性イレウス、ボツリヌス中毒、筋力低下、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、構語障害、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、麻痺、弛緩性麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、会話障害、声帯麻痺、声帯不全麻痺、尿閉、誤嚥、横隔膜麻痺、発声障害、呼吸困難、嚥下性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全、骨盤底筋力低下）を遠隔部位への作用関連事象として集計。

30) NDO 患者での本剤による遠隔部位への作用の評価においては、尿閉は投与部位への局所作用として扱われた。

31) 国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、MedDRA PT で 39 事象（徐脈、調節障害、複視、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、瞳孔反射障害、霧視、便秘、口内乾燥、嚥下障害、麻痺性イレウス、ボツリヌス中毒、筋力低下、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、構語障害、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、会話障害、声帯麻痺、声帯不全麻痺、尿閉、誤嚥、横隔膜麻痺、発声障害、呼吸困難、嚥下性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全、骨盤底筋力低下）を遠隔部位への作用関連事象として集計。

効能・効果での国内臨床試験において本剤投与群で筋力低下を発現した症例は認められていないが、当該試験で認められた筋力低下は、NDOの原因疾患である脊髄損傷に起因した事象である可能性も考えられ、治験薬投与との因果関係は否定されたが、本剤投与8日後の発現が本剤の薬理作用の持続期間と一致していることから、遠隔筋への影響は否定できないと判断した。

なお、1990年1月1日～2018年12月31日までにAllergan社が入手した海外での製造販売後の安全性情報において、本剤を投与したNDO患者で報告された本剤投与との因果関係が否定できない遠隔部位への作用に関連した有害事象（尿閉を除く）は、69件（うち重篤17件）であり、主な事象は筋力低下（47件、うち重篤13件）、呼吸困難（5件、うち重篤1件）、便秘（5件、うち重篤1件）であった。

以上より、NDO患者に対する本剤投与では、遠隔部位への作用に関連した有害事象が発現する可能性は低いと考えるが、本剤は既承認の効能・効果での使用において投与部位以外の遠隔筋への影響と考えられる副作用が報告されていることから、既承認の効能・効果と同様に遠隔部位への作用に関連する有害事象の発現について添付文書で注意喚起することとした。

機構は、海外臨床試験において多く発現した筋力低下及び便秘は多発性硬化症や脊髄損傷等のNDOの原因疾患や症状の発現時期から、本剤の遠隔部位への作用ではないと判断されているものの、国内臨床試験で発現した症例においては症状の発現時期から本剤の遠隔部位への作用の影響が否定されていないこと、海外での製造販売後においてNDO患者に対する本剤の使用で本剤投与との因果関係が否定できない遠隔部位への作用に関連する有害事象が集積されていること、及び本薬の薬理作用からその発現が想定され、排尿筋内投与した毒性試験でも関連所見が発現していること（5.参照）を踏まえると、NDO患者への本剤の投与に際しても、既承認の効能・効果と同様に遠隔部位への作用に注意する必要があると判断する。

7.2.R.5 抗コリン薬との併用が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

申請者は、抗コリン薬との併用が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における抗コリン薬の併用割合は、海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）ではそれぞれ52.2%（217/416例）及び58.9%（162/275例）であり、国内第Ⅲ相試験（204948試験）では95.2%（20/21例）であった。有効性について、海外第Ⅲ相試験（191622-515試験及び191622-516試験）における主要評価項目（治験薬1回目投与後6週時における1週間あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量）に関して、抗コリン薬との併用の有無別の結果は表31及び32のとおりであり、両試験ともに、抗コリン薬との併用の有無によらずプラセボ群と比較して本剤200単位群で良好な結果であった。

表 31 海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）における
抗コリン薬との併用の有無別の主要評価項目の結果（ITT：LOCF）

	抗コリン薬との併用あり		抗コリン薬との併用なし	
	プラセボ群 (83 例)	本剤 200 単位群 (66 例)	プラセボ群 (66 例)	本剤 200 単位群 (69 例)
ベースライン ^a	25.7±12.97	28.1±18.78	31.5±18.41	36.2±25.53
6 週時 ^a	18.3±16.49	8.8±13.46	20.9±18.40	13.6±24.23
ベースラインからの変化量 ^{b,d}	-8.6±1.54	-18.9±1.80	-11.5±2.75	-20.5±2.73
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	-10.33 [-14.72, -5.94]		-8.96 [-16.08, -1.85]	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与群、組入れ時の原因疾患（脊髄損傷、多発性硬化症）、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無、治験責任医師を因子とし、ベースラインの 1 週間あたりの尿失禁回数を共変量とした共分散分析。

表 32 海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験）における
抗コリン薬との併用の有無別の主要評価項目の結果（ITT：LOCF）

	抗コリン薬との併用あり		抗コリン薬との併用なし	
	プラセボ群 (57 例)	本剤 200 単位群 (54 例)	プラセボ群 (35 例)	本剤 200 単位群 (38 例)
ベースライン ^a	36.1±30.61	29.4±17.20	37.8±31.19	37.0±19.44
6 週時 ^a	24.7±23.64	7.8±15.91	21.4±23.38	14.9±23.25
ベースラインからの変化量 ^{b,d}	-7.9±2.03	-20.9±2.09	-10.4±4.44	-16.3±4.13
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	-12.98 [-18.64, -7.31]		-5.93 [-17.34, 5.49]	

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与群、組入れ時の原因疾患（脊髄損傷、多発性硬化症）、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無、治験責任医師を因子とし、ベースラインの 1 週間あたりの尿失禁回数を共変量とした共分散分析。

また、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）での、第 1 治療期における尿閉に関する有害事象（尿閉、残尿量増加）及び尿路感染に関する事象（尿路感染、腎盂腎炎、尿路性敗血症）の発現割合について、抗コリン薬との併用の有無別の結果は表 33 及び 34 のとおりであった。海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）において尿路感染の発現割合が抗コリン薬非併用群と比較して抗コリン薬併用群において高い傾向が認められたが、治験薬投与との因果関係の否定できない尿路感染の発現割合は、抗コリン薬併用群（4.5%（3/67 例））と抗コリン薬非併用群（2.9%（2/68 例））で同程度であった。尿閉、残尿量増加、腎盂腎炎及び尿路性敗血症の発現割合については、抗コリン薬非併用群と比較して抗コリン薬併用群において明らかに高い傾向は認められなかった。また、その他の有害事象の発現割合についても抗コリン薬との併用の有無による明らかな差異は認められなかった。

以上より、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の成績を踏まえ、抗コリン薬併用患者及び非併用患者のいずれにおいても本剤の有効性及び安全性が期待できると考える。

表 33 海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）における
抗コリン薬との併用の有無別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	抗コリン薬との併用あり		抗コリン薬との併用なし	
	プラセボ群 (82 例)	本剤 200 単位群 (67 例)	プラセボ群 (63 例)	本剤 200 単位群 (68 例)
尿路感染	42.7 (35)	61.2 (41)	22.2 (14)	36.8 (25)
尿閉	2.4 (2)	13.4 (9)	4.8 (3)	26.5 (18)
残尿	0 (0)	1.5 (1)	1.6 (1)	2.9 (2)
残尿量増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)
腎盂腎炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路性敗血症	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

表 34 海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験）における
抗コリン薬との併用の有無別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	抗コリン薬との併用あり		抗コリン薬との併用なし	
	プラセボ群 (55 例)	本剤 200 単位群 (54 例)	プラセボ群 (35 例)	本剤 200 単位群 (37 例)
尿路感染	43.6 (24)	55.6 (30)	34.3 (12)	56.8 (21)
尿閉	3.6 (2)	16.7 (9)	2.9 (1)	24.3 (9)
残尿	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)
残尿量増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎盂腎炎	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路性敗血症	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

機構は、以下のように考える。本剤の適切な投与対象は、基本的に既に抗コリン薬も含めた NDO の既存治療がなされている患者であり（7.2.R.1 参照）、特に本剤は抗コリン薬と同様に膀胱弛緩作用を示す薬剤であることから、抗コリン薬の併用の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響の評価は重要である。国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では 1 例を除き抗コリン薬の併用がなされていたことから、当該試験の結果のみに基づく検討には限界がある。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の抗コリン薬併用及び非併用のいずれの部分集団においても、主要評価項目について、プラセボ群と比較して本剤 200 単位群で改善傾向が示され、安全性については、抗コリン薬併用の有無別で安全性が大きく異なることを示唆する傾向は認められていないと判断できることを踏まえると、日本人 NDO 患者においても抗コリン薬の併用の有無に関わらず、海外と同様に本剤の有効性が期待され、安全性は許容可能と判断する。

7.2.R.6 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果を「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性排尿筋過活動」としていることについて、本剤の投与対象として想定している患者集団と、本邦で承認されている抗コリン薬の効能・効果（神経因性膀胱における尿失禁等）での患者集団の異同を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NDO は神経学的疾患に起因する排尿筋の過活動と定義されている（Neurourol Urodyn 2010; 29: 213-40）のに対し、神経因性膀胱には、排尿筋過活動に加えて、末梢神経障害により排尿障害を呈する排尿筋低活動も含まれる（実践研修排尿機能検査 第 1 版。ブラックウェルパ

ブリッシング; 2007. p31-33)。しかしながら、抗コリン薬の作用は膀胱平滑筋の収縮抑制であることから、実臨床では、抗コリン薬が排尿筋低活動の治療に使用されることはなく、排尿筋過活動の患者に投与されていると考える。以上より、抗コリン薬の投与対象である神経因性膀胱を有する患者集団と本剤の投与対象は抗コリン薬等の治療効果がない等の状況を除いて同じであると考えことから、本剤の効能・効果を、「神経因性排尿筋過活動」ではなく本邦の日常診療で広く一般に定着しており、かつ既承認薬で使用されている「神経因性膀胱」に係るものとするのが適切と判断した。

機構は、NDO 患者への本剤の投与目的及び本剤の NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204948 試験）において尿失禁の改善を主眼に置いた評価がなされていることを踏まえ、本剤の効能・効果（案）を、本剤の投与目的と臨床試験で示された有効性を明確に示すものとするよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NDO の治療において尿失禁の改善は重要であり、本剤の国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204948 試験）においても尿失禁の改善を主眼に置いた評価を行い、本剤の投与により臨床的に意義のある尿失禁の改善が示された。以上を踏まえ、本剤の効能・効果を、本剤の投与目的及び臨床試験で示された有効性をが明確となるように、「既存治療薬で効果不十分又は忍容性不良の神経因性膀胱における尿失禁」とする。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象は、現在医療現場で既承認の抗コリン薬が用いられている患者と同様の患者の集団であるとの申請者の説明を踏まえると、本剤の効能・効果は「神経因性排尿筋過活動」に係るものではなく既承認の抗コリン薬と同一の「神経因性膀胱」に係るものとするのが医療現場の混乱を避けるためにも妥当と判断する。また、NDO 患者における治療目的及び NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204948 試験）では尿失禁の改善を主眼に置いた評価がなされた結果、本剤の臨床的に意義のある有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、申請者が提示したように、本剤の効能・効果には「神経因性膀胱による尿失禁」と確認された有効性を明示的に反映することが適切と判断する。さらに、本剤は、NDO に対する薬物治療のみでなく行動療法も含めた既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない患者に対する治療選択肢であることから、申請時効能・効果にある「既存治療薬」を「既存治療」とした以下の効能・効果とすることが適切であり、加えて、本剤の投与対象が明確となるように効能・効果に関連する使用上の注意の項で、抗コリン薬による治療を行ってもなお効果が不十分である患者、抗コリン薬が副作用のために投与できない患者又は投与が禁忌の患者が対象である旨を注意喚起することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

7.2.R.7 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。NDO 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）において、本剤 200 単位及び本剤 300 単位の有効性及び許容可能な安全性が示されたが、本剤 300 単位の有効性が本剤 200 単位を上回る傾向は認められず（表 13 及び 17）、本剤 200 単位と比較して本剤 300 単位では尿閉及び尿路感染の発現割合が高い傾向が認められ、本剤 200 単位が本剤 300 単位よりも良好な安全性プロファイルを示した（表 15 及び 19）。

以上の結果を踏まえ、海外では本剤 200 単位が推奨用量と判断され、2018 年 11 月時点で欧米を含む世界 91 カ国において承認されている。また、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では、検討用量を海外承認用量である本剤 200 単位とし、本剤の投与方法についても、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）と同一の、本剤 200 単位を含む薬液 30 mL を 30 カ所に分割して排尿筋に投与すること、及び OAB 患者を対象とした臨床試験と同じ理由から（7.1.R.5 参照）OAB 患者を対象とした国内外の臨床試験と同一の、各注射部位の間隔は約 1 cm、注射針の刺入深度は約 2 mm、膀胱三角部への投与を避けることを規定した上で、日本人 NDO 患者における本剤の有効性及び安全性が確認された。以上より、日本人 NDO 患者における申請用量を海外承認用量と同様に 200 単位とし、本剤の投与方法（投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度）についても、NDO 患者を対象とした国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204948 試験）で規定されたものと同じの内容を設定することが適切と考えた。

また、再投与時の投与間隔について、本剤投与時の抗体発現の可能性を回避するための投与間隔として少なくとも 4 週間以上、可能であれば 3 カ月以上空けることが望ましいとの報告（Mov Disord 1994; 9: 213-7）があることを踏まえ、国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204948 試験）では、初回投与又は再投与から 12 週以降に再投与基準（7.2 参照）を満たした患者では本剤の再投与が可能とされたこと、及び初回投与日から再投与基準を満たすまでの期間の中央値は、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験）では 36.6 週、海外第Ⅲ相試験（191622-516 試験）では 42.1 週、国内第Ⅲ相試験（204948 試験）では 35.1 週であったことを踏まえると、安全性、抗体発現の可能性及び本剤の効果持続期間の観点からは、本剤の投与間隔を 12 週以上と設定することが適切であると考えます。

以上より、NDO における本剤の申請用法・用量を「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、OAB に関する用法・用量と同様に、本剤の投与方法（投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度）、並びに膀胱鏡を用いて注意深く投与部位を同定すること、本剤の投与直前に膀胱内に適量の生理食塩液を注入して膀胱を適度に拡張すること等、国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204948 試験）で規定していた投与方法の詳細を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。日本人 NDO 患者における本剤の有効性及び安全性の説明に海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の成績を利用することは可能と判断できること（7.2.R.2 参照）、並びに海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）の有効性及び安全性に関する結果及び当該結果に基づき海外では本剤 200 単位が推奨用量と判断され、承認されていること、及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）において海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）と同様の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、日本人 NDO 患者に対する本剤の 1 回投与量を 200 単位とすることで臨床的に意義のある有効性が期待でき、安全性は臨床的に許容可能と判断できる（7.2.R.3 及び 7.2.R.4 参照）。以上の検討を踏まえると、本剤の 1 回投与量 200 単位は妥当と考える。また、抗体発現の回避に関する申請者の説明、並びに国内外の臨床試験（191622-515 試験、191622-516 試験及び 204947 試験）における有効性及び安全性の結果と再投与までの期間を踏まえると、再投与の間隔を 12 週以上とすることは妥当と考える。さらに、申請者の説明を踏まえると用法・用量に関連する使用上の注意の項の投与方法（投与部位数、投与する薬液量、投与部位及び注射針の刺入深度）に関する記載

は適切と考える。以上より、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない NDO 患者に対する本剤の用法・用量について、申請用法・用量である「通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。」とすることは妥当と判断する。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、海外第Ⅲ相試験（191622-515 試験及び 191622-516 試験）及び国内第Ⅲ相試験（204948 試験）で規定していた投与法の詳細を注意喚起することについても妥当と判断する。

7.3.R 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。OAB 患者及び NDO 患者を対象に、本剤で注意すべき事象である尿閉及び尿路感染に関する事象のリスク要因の検討等を目的とした一般使用成績調査を実施する。観察期間は、臨床試験における尿閉及び尿路感染に関する事象の発現時期、並びに尿閉の持続期間を踏まえ、最長 1 年間とした。また、現時点で得られた情報から尿閉及び尿路感染に関する事象の発現に及ぼす可能性が考えられる要因について、想定される各要因による尿閉及び尿路感染に関する事象の発現リスク比と各要因の保有割合を考慮すると、一定の精度で各要因による尿閉及び尿路感染に関する事象の発現リスク比を評価するために必要な症例数（安全性解析対象集団）として 500 例を設定した。なお、本剤の投与対象となる日本人 NDO 患者数は極めて少ないと推定されること、及び国内外の臨床試験の結果、OAB 患者と NDO 患者に本剤を投与した際の尿閉及び尿路感染に関する事象の発現状況に明らかな差異は認められていないことを踏まえ、OAB 及び NDO を合わせて一つの一般使用成績調査として実施し、可能な限り NDO 患者数を確保することとした。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁並びに既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は OAB 及び NDO における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名] A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記 1 のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した、OAB 及び NDO に係る本剤の臨床的位置付け、有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

専門委員より、自律神経異常反射を来しやすい背景を有する NDO 患者であっても本剤投与時に一律に全身麻酔を必要としない方針(審査報告 (1) 7.2.R.4.4 参照)は妥当であるとの意見、自律神経異常反射が発現した場合、速やかに適切な処置がなされなければ死亡も含む重篤な転帰に至ることから、局所麻酔下で本剤を投与する際には、必要に応じて全身麻酔への切替えを含む適切な処置が可能な環境下で行う必要があることをわかりやすく注意喚起する必要があるといった意見が示された。機構は、自律神経異常反射を来しやすい背景を有する NDO 患者への本剤投与は、緊急時に十分対応できる施設で、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境下で行われる必要があることについて、添付文書に明示的に注意喚起を行うこと、医師向け資材に、本剤投与に際し自律神経異常反射が発現する可能性を踏まえて注意すべき事項、臨床試験における麻酔の規定、自律神経異常反射発現時の処置等、自律神経異常反射に対する管理に資する情報を含めることを説明し、機構の説明は、専門委員から支持された。

また、専門委員より、本剤投与により残尿量増加や尿閉が発現する可能性、及びそれに伴い CIC 実施が必要となる可能性、並びに本剤の遠隔筋への作用で筋力低下が生じた場合、特に脊髄損傷等によって日常生活動作に制限がある患者では QOL の著しい低下につながるような動作制限に至る可能性があることから、当該内容について患者への十分な情報提供と理解がなされた上で本剤が投与される必要がある旨の意見が示された。機構は、医療従事者及び患者の双方が本剤投与に伴う不利益も十分に理解した上で本剤の投与がなされるように、医師向け及び患者向け資材に当該事項を含める旨説明し、機構の説明は、専門委員から支持された。

機構は、以上を踏まえ、添付文書及び医師向け資材において本剤投与時の自律神経異常反射に対する管理に必要な注意喚起を行うこと、並びに本剤投与に際して患者に説明されるべき情報が過不足なく医療従事者及び患者に提供されるよう資材を作成することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

以上の対応、並びに審査報告(1)に記載した OAB 及び NDO に係る本剤の安全性に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 製造販売後の本剤の使用について

専門委員より、本剤は、膀胱鏡を用いて排尿筋へ投与するという特殊な手技を要すること、また、投与方法や薬理作用に起因した副作用により、患者に大きな不利益が生じる可能性があることから、本剤の投与方法や本剤の特性を十分に理解した医師により使用されるべきである旨の意見が示された。機構は、本剤の既承認の効能・効果と同様に申請者により講習プログラムが提供され、本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施放手技に関する十分な知識及び経験のある医師のみが投与可能となるような流通管理がなされることを説明し、機構の説明は、専門委員から支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.3.R 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 35～37 に示す安全性検討事項等を設定することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 過敏症反応 神経筋障害を有する患者への投与 中和抗体の産生 痙性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害 遠隔筋への影響 眼障害 痙攣発作 <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染</u> <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用 <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱における腎盂腎炎及び尿路性敗血症</u> 転倒 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性(重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害) 		

下線：今般追加する検討事項

表 36 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(痙攣性発声障害) <u>市販直後調査(過活動膀胱及び神経因性膀胱)</u> 特定使用成績調査(重度の原発性腋窩多汗症) 使用成績調査(斜視) 使用成績調査(痙攣性発声障害) <u>一般使用成績調査(過活動膀胱及び神経因性膀胱)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 流通管理 失活・廃棄の管理 医療従事者向け資材の作成、配布 患者向け資材の作成、配布 市販直後調査(痙攣性発声障害)による情報提供 市販直後調査(過活動膀胱及び神経因性膀胱)による情報提供

下線：OAB 及び NDO での使用に対して実施予定の活動

表 37 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における尿路感染及び尿閉の発現状況並びに発現に影響を及ぼすリスク要因の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱を有する患者、及び既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱を有する患者
観察期間	本剤投与開始日から最長 1 年間
予定症例数	500 例
主な調査項目	患者背景、有害事象（尿路感染及び尿閉）の発現状況

1.4 その他

本剤の審査の過程で、国内第Ⅲ相試験（202947 試験）の原資料からの転記の誤りにより、得られた情報が適切に反映されていない治験総括報告書及びそれに基づく申請資料等が作成されていたことが判明した。

機構は、本件による誤りがあった申請資料中の箇所とそれぞれ正しい情報を示すとともに、申請資料及び審査の過程で示された申請者の見解への影響について説明するよう求めた。

申請者は、修正箇所及び正しい情報を示し、本剤の有効性及び安全性に関する見解に変更は生じない旨説明した。

当該対応に伴う、審査報告（1）に示した結果の訂正箇所を以下の下線部で示す。

表 4 治験薬 1 回目投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量（FAS1）

	プラセボ群	本剤群
ベースライン（回） ^a	6.12±3.866 (124)	7.01±4.782 (124)
12 週時（回） ^a	5.23±4.255 (122)	3.60±4.217 (122)
変化量（回） ^{b,d}	-1.25±0.375	-3.42±0.381
変化量のプラセボとの差（回） ^{c,d}	—	-2.16 [-3.14, -1.18]
p 値 ^d （プラセボ群との比較）	—	<0.001

a：平均値±標準偏差（例数）

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：最小二乗平均値 [95%CI]

d：投与群、施設、時点及び投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を共変量とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

表5 治験薬1回目投与後12週時における1回排尿量、1日あたりの切迫性尿失禁回数、1日あたりの排尿回数及び1日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量 (FAS1)

		プラセボ群	本剤群
1回排尿量 (mL)	ベースライン ^a	130.56±48.820 (124)	132.06±50.831 (124)
	12週時 ^a	129.23±49.959 (122)	161.61±64.409 (122)
	変化量 ^{b,d}	-0.22±4.329	29.47±4.390
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,d}	—	29.69 [18.47, 40.91]
1日あたりの切迫性尿失禁回数 (回)	ベースライン ^a	5.71±3.535 (124)	6.56±4.722 (124)
	12週時 ^a	5.05±4.131 (122)	3.43±4.217 (122)
	変化量 ^{b,e}	-1.02±0.363	-3.13±0.370
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,e}	—	-2.12 [-3.07, -1.17]
1日あたりの排尿回数 (回)	ベースライン ^a	12.72±3.333 (124)	12.20±3.712 (124)
	12週時 ^a	12.34±3.981 (122)	10.23±3.644 (122)
	変化量 ^{b,d}	-0.42±0.306	-1.87±0.311
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,d}	—	-1.45 [-2.24, -0.66]
1日あたりの尿意切迫感回数 (回)	ベースライン ^a	9.54±4.175 (124)	9.18±4.780 (124)
	12週時 ^a	8.47±5.060 (122)	5.77±4.713 (122)
	変化量 ^{b,d}	-1.17±0.419	-3.40±0.429
	変化量のプラセボ群との差 ^{c,d}	—	-2.23 [-3.31, -1.16]

a: 平均値±標準偏差 (例数)

b: 最小二乗平均値±標準誤差

c: 最小二乗平均値 [95%CI]

d: 投与群、施設、時点、スクリーニング期の排尿日誌記録期間 (任意の連続3日間) における切迫性尿失禁回数 (10回以上、9回以下)、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定)

e: 投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの1日あたりの切迫性尿失禁回数、ベースラインの1日あたりの切迫性尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM (被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定)

表6 治験薬1~3回目投与後12週時における1日あたりの尿失禁回数、1回排尿量、1日あたりの切迫性尿失禁回数、1日あたりの排尿回数及び1日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量

	評価時期		プラセボ群 ^a	本剤群 ^a
1日あたりの尿失禁回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	6.12±3.866 (124)	7.01±4.782 (124)
		12週時	5.23±4.255 (122)	3.60±4.217 (122)
		変化量	-0.92±3.402 (122)	-3.41±4.394 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	6.40±3.936 (108)	7.60±4.921 (88)
		12週時	2.63±3.629 (106)	3.13±3.325 (85)
		変化量	-3.77±3.776 (106)	-4.49±4.123 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	7.07±3.894 (56)	8.66±5.275 (43)
		12週時	3.50±3.865 (53)	3.98±3.747 (41)
		変化量	-3.50±3.664 (53)	-4.60±4.504 (41)
1回排尿量 (mL)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	130.56±48.820 (124)	132.06±50.831 (124)
		12週時	129.23±49.959 (122)	161.61±64.409 (122)
		変化量	-1.69±34.578 (122)	29.13±46.480 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	131.12±50.096 (108)	130.39±49.178 (88)
		12週時	158.18±74.131 (106)	153.62±58.490 (85)
		変化量	26.72±49.861 (106)	24.04±51.918 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	125.02±45.169 (56)	120.93±46.294 (43)
		12週時	149.06±54.371 (53)	139.41±54.430 (41)
		変化量	24.51±39.670 (53)	17.33±45.658 (41)
1日あたりの切迫性尿失禁回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	5.71±3.535 (124)	6.56±4.722 (124)
		12週時	5.05±4.131 (122)	3.43±4.217 (122)
		変化量	-0.69±3.228 (122)	-3.12±4.301 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	5.98±3.605 (108)	7.21±4.929 (88)
		12週時	2.53±3.593 (106)	2.97±3.269 (85)
		変化量	-3.46±3.556 (106)	-4.24±4.094 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	6.66±3.738 (56)	8.25±5.483 (43)
		12週時	3.28±3.756 (53)	3.63±3.771 (41)
		変化量	-3.31±3.567 (53)	-4.53±4.624 (41)
1日あたりの排尿回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	12.72±3.333 (124)	12.20±3.712 (124)
		12週時	12.34±3.981 (122)	10.23±3.644 (122)
		変化量	-0.41±2.681 (122)	-2.00±3.447 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	12.71±3.353 (108)	12.44±3.597 (88)
		12週時	10.49±3.417 (106)	10.46±3.334 (85)
		変化量	-2.22±3.164 (106)	-1.99±2.575 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	13.10±3.421 (56)	12.89±4.235 (43)
		12週時	11.14±3.510 (53)	10.94±4.233 (41)
		変化量	-1.95±2.836 (53)	-2.02±2.173 (41)
1日あたりの尿意切迫感回数 (回)	治験薬投与 1回目 ^b	ベースライン	9.54±4.175 (124)	9.18±4.780 (124)
		12週時	8.47±5.060 (122)	5.77±4.713 (122)
		変化量	-1.08±3.809 (122)	-3.39±4.471 (122)
	治験薬投与 2回目 ^c	ベースライン	9.60±3.931 (108)	9.44±4.750 (88)
		12週時	5.47±5.035 (106)	5.80±4.620 (85)
		変化量	-4.10±4.118 (106)	-3.67±3.591 (85)
	治験薬投与 3回目 ^d	ベースライン	10.06±4.120 (56)	10.14±5.366 (43)
		12週時	6.87±4.856 (53)	6.51±5.894 (41)
		変化量	-3.28±3.300 (53)	-3.63±4.093 (41)

平均値±標準偏差 (例数)

a: ランダム化二重盲検比較期における投与群、b: FAS1、c: FAS2、d: FAS3

表 21 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における糖尿病合併の有無別の主要評価項目の結果（FAS1）

	糖尿病合併あり		糖尿病合併なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	<u>5.97±4.418</u> (20 例)	<u>9.29±4.959</u> (23 例)	<u>6.15±3.774</u> (104 例)	<u>6.49±4.609</u> (101 例)
12 週時 ^a	5.00±4.379 (19 例)	5.09±4.973 (23 例)	5.27±4.252 (103 例)	3.25±3.970 (99 例)
変化量 ^{b,d}	-2.49±1.574	-1.64±1.613	-1.09±0.375	-3.29±0.382
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	0.85 [-4.89, 6.59]		-2.19 [-3.18, -1.21]	

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

表 22 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における男女別の主要評価項目の結果（FAS1）

	男性		女性	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	<u>6.20±4.676</u> (30 例)	<u>6.50±6.391</u> (32 例)	<u>6.09±3.598</u> (94 例)	<u>7.18±4.108</u> (92 例)
12 週時 ^a	3.96±4.566 (30 例)	4.89±5.378 (31 例)	5.64±4.089 (92 例)	3.15±3.673 (91 例)
ベースラインからの変化量 ^{b,d}	-2.92±0.972	-1.82±1.001	-0.55±0.399	-3.98±0.401
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	1.10 [-1.92, 4.13]		-3.43 [-4.49, -2.37]	

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

表 23 国内第Ⅲ相試験（204947 試験）における BPH 合併の有無別の主要評価項目の結果（FAS1）

	BPH 合併あり		BPH 合併なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	4.51±3.190 (13 例)	6.53±7.813 (15 例)	<u>7.49±5.284</u> (17 例)	6.47±5.070 (17 例)
12 週時 ^a	3.74±5.469 (13 例)	4.82±5.773 (15 例)	4.12±3.910 (17 例)	4.96±5.170 (16 例)
ベースラインからの変化量 ^{b,d}	-1.84±2.037	-1.66±1.972	-2.57±0.893	-2.77±0.923
変化量のプラセボとの差 ^{c,d}	0.18 [-6.43, 6.80]		-0.20 [-3.24, 2.84]	

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値±標準誤差

c : 最小二乗平均値 [95%CI]

d : 投与群、施設、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数及びベースラインの 1 日あたりの尿失禁回数と時点の交互作用を固定効果とした MMRM（被験者内誤差の分散共分散構造は無構造を仮定）

機構は、申請者より示された正しい情報に基づく試験結果等を改めて評価し、結果的に審査報告（1）における本剤の評価に影響を及ぼすものではないことを確認した。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	19	91カ国	93カ国
23	23	仙骨神経電気刺激療法	仙骨神経刺激療法
24	5	仙骨神経電気刺激療法	仙骨神経刺激療法
27	16~17	15.4% (2/13例)	23.5% (4/17例)
28	表 23 (BPH 合併なし、 変化量のプラセボとの差)	-0.25 [-3.27, -2.77]	-0.25 [-3.27, 2.77]
32	36	1/185例	2/185例
37	17	145件 (うち重篤 36件)	144件 (うち重篤 35件)
41	9	神経変調療法	仙骨神経刺激療法
44	29	上気道感染、外陰腔真菌感染	上気道感染、頻尿、外陰腔真菌感染
59	35	本品目を	OAB 及び NDO に係る本申請について

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、CTD 5.3.5.1 (OAB) 及び5.3.5.1 (NDO) における主要評価項目を含む有効性のデータの一部について、原資料の内容が適切に反映されていなかったことが判明した。データの再確認を行った結果、試験の結果の評価に影響する大きな問題点は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1 (OAB)、CTD 5.3.5.1 (NDO)、CTD 5.3.5.1 (上肢痙縮)) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・実施医療機関において保存すべき記録の一部の保存不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、OAB 及び NDO に係る本申請について、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、OAB 及び NDO に係る本申請は、新投与経路医薬品としての申請であることから、再審査期間は、6 年とすることが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

[用法・用量]

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

【既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BPH	Benign prostatic hyperplasia	前立腺肥大症
CI	Confidence interval	信頼区間
CIC	Clean intermittent catheterization	清潔間欠自己導尿
EDSS	Expanded disability status scale	—
FAS	Full analysis set	—
ITT	Intent to treat	—
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
NDO	Neurogenic detrusor overactivity	神経因性排尿筋過活動
OAB	Overactive bladder	過活動膀胱
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	—
SP	Safety population	—
SPDB	Safety population for double blind phase	—
過活動膀胱診療ガイドライン	—	過活動膀胱診療ガイドライン 第2版. 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会編 リッチヒルメディカル; 2015
過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン	—	「「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」(平成18年6月28日付け薬食審査発第0628001号)
脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン	—	脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン 2019年版. 日本排尿機能学会、日本脊髄障害医学会、日本泌尿器科学会及び脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会編 中外医学社; 2019
二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン	—	二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン 2017年版. 日本排尿機能学会及び日本泌尿器科学会編 リッチヒルメディカル; 2017
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
本薬	—	A 型ボツリヌス毒素

審査報告 (1)

令和元年 10 月 2 日

本申請における上肢痙縮について、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一般名]	A 型ボツリヌス毒素
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 31 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 【上肢痙縮^{注)}】

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 240400 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 240400 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投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋: 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、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

注) 本申請においては上肢痙縮の新用量として申請されたが、その他の効能においても、以下のとおり、投与間隔に係る記載が整備されている。

【眼瞼痙攣】

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

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【片側顔面痙攣】

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

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

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

【痙性斜頸】

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

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

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

【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投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 12 週以上とすること。

【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10~15 ヶ所）に 1~2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 16 週以上とす

ること。

【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
- (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
- (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
- (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

(下線部今回追加、取消線部今回削除)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記2のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする注射剤であり、本邦において、1996年10月に眼瞼痙攣を効能・効果として承認されて以降、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害の効能・効果で承認されている。

痙縮は伸張反射の亢進を特徴とする運動障害であり、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷等の中樞神経系の損傷や、脳性麻痺、多発性硬化症等の慢性的な神経障害により引き起こされ、痙縮が原因の上肢の姿勢異常として、母指屈曲、握り拳状変形、手関節の屈曲、前腕の回内、肘関節の屈曲、肩関節の内転・内旋等がある（Brain Nursing 2015; 31: 191-4）。脳卒中の42.4%、多発性硬化症の90%、重度の頭部外傷の75%の患者が痙縮を呈するとの海外報告があり（分子脳血管病 2107; 16: 82-5）、本邦における脳卒中患者数は平成26年度で約118万人と報告されていること（厚生労働省患者調査, 平成26年度）から、約4割が痙縮を発症すると仮定すると脳卒中後の痙縮患者は約47万人と推定される。

本邦における本剤の上肢痙縮の適応は1回あたりの最大投与量を240単位として2010年10月に承認されたが、2011年6月～2014年4月に実施された特定使用成績調査及び公表文献（Jpn J Rehabil Med 2015; 52: 421-30、臨床神経 2015; 55: 544-9）から、上肢痙縮患者は一般に多数の筋の痙縮を伴っており、投与を必要とする各筋に対して十分な治療効果を得るためには、既承認の最大投与量240単位では用量が不足する可能性が考えられた。そのため、2017年8月より脳卒中後の上肢痙縮患者を対象として最大投与量を400単位とする国内第Ⅲ相試験が実施された。

今般申請者は、本剤の上肢痙縮に対する最大投与量400単位投与時の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦においては、上肢痙縮に係る効能・効果を有する薬剤はない。

海外において本剤は、上肢痙縮の効能・効果では2010年米国で承認されて以降、2019年8月現在、欧米を含む92の国又は地域で承認されている。また、上肢痙縮の最大用量400単位については米国（2015年承認）を含む23の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、本申請用量である8単位/kg（体重50kg換算）は、初回承認時に提出された非臨床試験（CTD 1.13.1.3.1）において中樞神経系、心血管系及び呼吸系に影響を示さなかった最大用量である10単位/kgを下回ることから、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済み（2001年6月20日承認）であるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	207660 試験 5.3.5.1	III	脳卒中後の 上肢痙縮患者	124	二重盲検期: 手指関節 (母指関節を含む) 及び手関節に作用する筋に本剤 240 単位及び肘関節に作用する筋にプラセボ又は本剤 160 単位を単回投与 非盲検期: 肘関節、手関節、手指関節 (母指関節を含む)、前腕の回内、肩関節に作用する筋に本剤計 400 単位を 12 週以上の間隔をあけて最大 3 回投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 207660 試験<2017 年 8 月~2019 年 1 月>)

脳卒中後の上肢痙縮を有する患者¹⁾ (目標症例数 120 例: 各群 60 例) を対象に、本剤 400 単位を投与した際の有効性及び安全性を評価するための、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。また、二重盲検期後に、再投与適格性評価基準²⁾ を満たす患者は非盲検期に移行し、再投与が可能とされた。

二重盲検期における投与対象筋、投与量及び投与部位数は表 2 のとおりであり、規定した各投与対象筋に対し規定の本剤各用量又はプラセボを単回筋肉内投与すると設定され、評価期間は最小 12 週間と設定された。

1) 主な選択・除外基準は以下のとおりである。なお、下肢痙縮に関する選択・除外基準は設定されず、試験開始前の下肢痙縮に対する治療薬の情報は収集されなかった。

- ・手指関節、手関節及び肘関節に痙縮の症状を有し、上肢に対して本剤 400 単位の投与が必要と判断される患者
- ・スクリーニング時の少なくとも 16 週間までに上肢に対して本剤 240 単位による治療経験がある患者
- ・肘関節の MAS が 3 以上及び手指関節又は手関節の MAS が 2 以上の患者

2) 主な再投与適格性評価基準は以下のとおりである。

- ・手指関節、手関節及び肘関節のうち 2 カ所以上で MAS が 2 以上であること (手指関節及び手関節の 2 カ所のみ MAS が 2 の場合は除く)
- ・患者が投与を望むこと
- ・医師の判断により本剤 400 単位による投与が適切であると考えられること

表2 二重盲検期における投与対象筋、投与量及び投与部位数

投与対象筋 ^{a)}	本剤投与量		投与部位数 (部位/筋) ^{b)}	主な作用
	240 単位群	400 単位群		
上腕二頭筋	0 単位 (1.4 mL) ^{c)}	70 単位 (1.4 mL) ^{d)}	2	肘関節の屈曲
上腕筋	0 単位 (0.9 mL) ^{c)}	45 単位 (0.9 mL) ^{d)}	1	
腕橈骨筋	0 単位 (0.9 mL) ^{c)}	45 単位 (0.9 mL) ^{d)}	1	
橈側手根屈筋	50 単位 (1.0 mL) ^{c)}	50 単位 (1.0 mL) ^{e)}	1	手関節の屈曲
尺側手根屈筋	50 単位 (1.0 mL) ^{c)}	50 単位 (1.0 mL) ^{e)}	1	
深指屈筋	50 単位 (1.0 mL) ^{c)}	50 単位 (1.0 mL) ^{e)}	1	手指関節の屈曲
浅指屈筋	50 単位 (1.0 mL) ^{c)}	50 単位 (1.0 mL) ^{e)}	1	
長母指屈筋	20 単位 (0.4 mL) ^{c)f)}	20 単位 (0.4 mL) ^{c)f)}	1	母指関節の 屈曲・内転
母指内転筋	20 単位 (0.4 mL) ^{c)f)}	20 単位 (0.4 mL) ^{c)f)}	1	
計	240 単位 (8.0 mL)	400 単位 (8.0 mL)	-	-

- a) 表に記載のない筋への投与は行っていないとされた。
 b) 1カ所の投与部位に対し50単位を超える場合は、投与部位数の分割を考慮することとされた。
 c) プラセボを投与
 d) 患者の症状に応じて、計160単位(肘関節)であれば治験責任医師の判断により投与量を調整することが可能とされた。
 e) 患者の症状に応じて、計240単位(手指関節及び手関節)であれば治験責任医師の判断により投与量を調整することが可能とされた。
 f) 原則として表に記載のすべての筋へ投与を行うが、母指関節に症状がない場合、母指関節に作用する筋以外に分配可能であれば、母指関節に作用する筋への投与は行わないことが可能とされた。なお、母指関節以外の筋への投与は必ず行うこととされた。

二重盲検期について、無作為化症例124例(240単位群63例、400単位群61例、以下同順)全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のITT集団であった。中止例は11例(6例、5例)であり、中止理由は同意撤回(5例、2例)、有害事象(0例、3例)、中止基準に該当(1例、0例)であった。

主要評価項目である、投与後6週時の肘関節におけるMASスコアのレスポンド率(MASスコアがベースラインから少なくとも1減少した患者の割合)は表3のとおりであり、240単位群よりも400単位群において高かった³⁾。

表3 初回投与後6週時の肘関節におけるMASスコアのレスポンド率 (ITT 集団)

投与群	レスポンド率 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]
240 単位群	50.8 (32/63)	18.1% [1.1, 35.0]
400 単位群	68.9 (42/61)	

a) 単位：% (レスポンド例数/評価例数)

有害事象(臨床検査値異常を含む、以下同様)は、240単位群の50.8%(32/63例)、400単位群の55.7%(34/61例)に認められた。死亡例は400単位群1例(肺炎)に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、240単位群の4例(脳梗塞・足関節部骨折、肺炎・活動性低下、意識変容状態及び子宮平滑筋腫、各1例)、400単位群の4例(骨盤骨折・譫妄・排尿困難・アルツハイマー型認知症、活動性低下、脊椎圧迫骨折及び脳出血、各1例)に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、400単位群で認められた筋力低下1例(1.6%)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)について、ベースラインからの臨床的に意義のある変動は認められなかった。心電図について、240単位群及び400単位群の各1例で臨床的に重要な異常が認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

非盲検期における投与対象筋、投与量及び投与部位数は表4のとおりであり、患者の症状に応じて投与する筋を治験責任(分担)医師が選択し、合計400単位を再投与適格性評価基準²⁾に従って、最大3回まで筋肉内に再投与すると設定され、評価期間は最大36週間と設定された。

3) 本試験では、統計学的な仮説を検証するためではなく、400単位群が240単位群のMASスコアのレスポンド率を上回ることを確認することが目的とされた。

表4 非盲検期における投与対象筋、投与量及び投与部位数

投与対象筋 ^{a)}	投与量 ^{b)}	投与部位数 (部位/筋) ^{b)}	主な作用
上腕二頭筋	50~200 単位 (1.0~4.0 mL)	4	肘関節の屈曲
上腕筋	25~75 単位 (0.5~1.5 mL)	2	
腕橈骨筋	25~75 単位 (0.5~1.5 mL)	2	
橈側手根屈筋	25~100 単位 (0.5~2.0 mL)	2	手関節の屈曲
尺側手根屈筋	10~50 単位 (0.2~1.0 mL)	2	
深指屈筋	25~100 単位 (0.5~2.0 mL)	2	手指関節の屈曲
浅指屈筋	25~75 単位 (0.5~1.5 mL)	4	
虫様筋	10~50 単位/片手 (0.2~1.0 mL)	3	
長母指屈筋	5~25 単位 (0.1~0.5 mL)	1	
母指内転筋	5~25 単位 (0.1~0.5 mL)	1	母指関節の屈曲・内転
母指対立筋	5~25 単位 (0.1~0.5 mL)	1	
円回内筋	25~75 単位 (0.5~1.5 mL)	1	
方形回内筋	10~50 単位 (0.2~1.0 mL)	1	前腕の回内
大円筋	25~75 単位 (0.5~1.5 mL)	1	
広背筋	50~150 単位 (1.0~3.0 mL)	4	肩関節の内転・内旋
大胸筋	75~150 単位 (1.5~3.0 mL)	4	
肩甲下筋	25~75 単位 (0.5~1.5 mL)	1	
計	400 単位 (8.0 mL)	-	

a) 投与する筋は表に記載の筋から選択し、表に記載のない筋への投与は行ってはならないとされた。

b) 投与量及び投与部位数 (部位/筋) は参考であり、治験責任 (分担) 医師が決定することとされた。

非盲検期について、総投与症例 117 例 (二重盲検期に 240 単位が投与され非盲検期に 400 単位が投与された集団 (以下、「240-400 単位集団」) 60 例、二重盲検期に 400 単位が投与され非盲検期に 400 単位が投与された集団 (以下、「400-400 単位集団」) 57 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は認められなかった。

有効性の評価項目とされた 2~4 回目投与後 6 週時の MAS スコアのベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。

表5 2~4 回目投与後 6 週時の MAS スコアのベースラインからの変化量^{a)} (ITT 集団)

投与部位	240-400 単位集団			400-400 単位集団		
	2 回目	3 回目	4 回目	2 回目	3 回目	4 回目
肘関節	-1.3 ± 0.91 (59)	-1.2 ± 1.05 (53)	-1.4 ± 1.04 (42)	-1.3 ± 1.08 (56)	-1.4 ± 1.19 (55)	-1.3 ± 1.10 (39)
	-1.0 (-3, 0)	-1.0 (-4, 0)	-1.0 (-4, 0)	-1.0 (-4, 0)	-1.0 (-5, 1)	-1.0 (-5, 0)
手関節	-1.5 ± 0.93 (53)	-1.5 ± 1.17 (46)	-1.6 ± 0.82 (34)	-1.5 ± 1.10 (51)	-1.5 ± 1.23 (49)	-1.3 ± 1.03 (36)
	-1.0 (-3, 0)	-1.0 (-4, 1)	-2.0 (-3, 0)	-1.0 (-4, 1)	-1.0 (-4, 1)	-1.0 (-4, 0)
手指関節	-1.3 ± 0.96 (57)	-1.1 ± 1.08 (52)	-1.2 ± 0.79 (39)	-1.3 ± 1.10 (53)	-1.4 ± 1.05 (51)	-1.3 ± 1.01 (38)
	-1.0 (-4, 1)	-1.0 (-4, 1)	-1.0 (-3, 1)	-1.0 (-3, 1)	-1.0 (-4, 1)	-1.0 (-3, 0)
母指関節	-1.3 ± 1.09 (43)	-1.2 ± 1.12 (37)	-1.3 ± 1.17 (28)	-1.1 ± 1.16 (47)	-1.2 ± 1.28 (36)	-1.2 ± 1.01 (26)
	-1.0 (-4, 0)	-1.0 (-3, 0)	-1.0 (-3, 2)	-1.0 (-4, 2)	-1.0 (-3, 3)	-1.0 (-4, 1)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

a) 前腕の回内及び肩関節については、二重盲検期の投与対象筋に設定されておらず、ベースライン値を収集していなかったとの理由から、MAS スコアのベースラインからの変化量は算出されなかった。

有害事象は、240-400 単位集団の 75.0% (45/60 例)、400-400 単位集団の 68.4% (39/57 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、240-400 単位集団の 3 例 (肺感染、蜂巣炎及び前立腺癌、各 1 例)、400-400 単位集団の 4 例 (肺炎・肺炎、腎盂腎炎、活動性低下及び脳出血、各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、240-400 単位集団で認められた注射部位腫脹 1 例 (1.7%) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) について、ベースラインからの臨床的に意義のある変動は認められなかった。心電図について、240-400 単位集団の 1 例で心房細動が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 207660 試験）における主要評価項目の適切性について

機構は、国内 207660 試験の主要評価項目を、「投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率（MAS スコアがベースラインから少なくとも 1 減少した被験者の割合）」と設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 上肢痙縮に対する既承認時に評価された検証的試験（BTX108509 試験）では、本剤の最大効果発現時期が患者ごとに異なることが想定され、特定の評価時点よりも多数の評価時点のデータを用いることが適切と考えたことから、主要評価項目として「投与後 12 週間の手関節の MAS の変化量に基づく AUC」を設定した。しかしながら、BTX108509 試験の結果において、手関節における MAS スコアの二重盲検期開始時に対する変化量のプラセボ群との群間差は、本剤の投与 6 週後が -0.86 であり、投与 1、4、8 及び 12 週後は -0.43～-0.66 と投与 6 週後が最も大きかったことから、本申請に係る国内 207660 試験では投与後 6 週時を主要な評価時点として設定した。
- MAS は痙縮の評価尺度として国内外で広く利用されており（Jpn J Rehabil Med 2017; 54: 158-66）、MAS スコアの 1 ポイント以上の減少は臨床的に意義のある痙縮改善の目安であることが複数の公表文献で報告されている（Arch Phys Med Rehabil 2004; 85: 1063-9、Disabil Rehabil 2005; 27: 176-84 等）。したがって、臨床診療で広く利用されている一般的な指標である MAS スコアが 1 以上減少した患者の割合を用いて有効性を評価することが適切と考えた。
- 本剤の既承認の上肢痙縮に係る特定使用成績調査では 15 種類以上の筋⁴⁾に投与されたが有効率⁵⁾は 76.8～90.3%と、筋の違いにより大きな差異は認められない。
- 以上より、主要評価項目を、「投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率（MAS スコアがベースラインから少なくとも 1 減少した被験者の割合）」とした。

機構は、以上について了承した。

7.R.1.2 上肢痙縮による機能障害に対する本剤 400 単位の有効性について

機構は、上肢痙縮による機能低下に対する本剤 400 単位の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 207660 試験において、400 単位群では、240 単位群より新たに上腕二頭筋、上腕筋及び腕橈骨筋（肘関節の屈曲に作用する部位）に本剤が投与された。主要評価項目である投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率は、240 単位群に比べ 400 単位群で高く、本剤 400 単位による肘関節屈筋群における痙縮の改善が確認された（表 3）。
- 国内 207660 試験において、手関節、手指関節及び母指関節における MAS スコアのレスポonder率は、400 単位群と 240 単位群で同様であった（表 6）。

4) 上腕二頭筋、浅指屈筋、橈側手根屈筋、深指屈筋、尺側手根屈筋、大胸筋、長母指屈筋、母指内転筋、腕橈骨筋、円回内筋、上腕筋、大円筋、広背筋、上腕三頭筋、僧帽筋、その他

5) 本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの症状経過が改善、不変、悪化、判定不能の 4 区分で総合的に判定され、改善に該当した症例の割合

表 6 初回投与後 6 週時の手関節、手指関節及び母指関節における MAS スコアのレスポンド率 (207660 試験、ITT 集団)

	投与群		レスポンド率 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]
	240 単位群	400 単位群		
手関節	240 単位群	400 単位群	81.0 (51/63)	-12.1% [-27.2, 3.0]
	400 単位群	240 単位群	68.9 (42/61)	
手指関節	240 単位群	400 単位群	81.0 (51/63)	-8.8% [-23.7, 6.0]
	400 単位群	240 単位群	72.1 (44/61)	
母指関節	240 単位群	400 単位群	68.3 (41/60)	-1.7% [-18.9, 15.6]
	400 単位群	240 単位群	66.7 (36/54)	

a) % (レスポンド例数/評価例数)

- 上肢痙縮による機能低下に対する改善効果について、機能障害スケールである DAS⁶⁾ の主評価項目⁷⁾ の二重盲検期におけるベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、240 単位群及び 400 単位群ともに上肢機能障害の改善が認められ、改善の程度は全評価時点において 400 単位群が 240 単位群を上回っていた。したがって、前腕のみの治療に肘関節の治療を追加することにより、さらなる上肢機能障害が改善する可能性があることが示された。

表 7 DAS の主評価項目の二重盲検期におけるベースラインからの変化量 (207660 試験、ITT 集団、MMRM)

	ベースラインからの変化量 ^{a)b)}		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
	240 単位群	400 単位群	
投与後 2 週時	-0.34 ± 0.087 (63)	-0.59 ± 0.085 (60)	-0.24 [-0.48, 0.00]
投与後 4 週時	-0.46 ± 0.096 (63)	-0.62 ± 0.086 (59)	-0.16 [-0.42, 0.09]
投与後 6 週時	-0.52 ± 0.081 (63)	-0.67 ± 0.078 (59)	-0.15 [-0.37, 0.08]
投与後 12 週時	-0.35 ± 0.082 (60)	-0.63 ± 0.092 (57)	-0.28 [-0.52, -0.04]

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

b) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの MAS スコア及びベースラインの MAS スコアと評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (共分散構造: unstructured) に基づく

- 国内 207660 試験の非盲検期では、臨床診療で投与が想定される前腕の回内及び肩関節に作用する筋にも本剤が最大 3 回投与された。2 回目投与における前腕の回内及び肩関節の内転・内旋の MAS スコアの推移は表 8 のとおりであり、投与後 2 週時から 6 週時に MAS スコアの減少が認められ、3 回目及び 4 回目投与後の MAS スコアも同様の傾向であった。

6) 米国アラガン社で考案された上肢痙縮に伴う機能障害を評価するスケール。痙縮によって妨げられることの多い 4 項目 (手の衛生状態、着衣動作、肢位、疼痛) を 4 段階 (0: 障害なし (機能的障害が認められない)、1: 軽度の障害 (障害が認められるが、正常活動に顕著な支障はない)、2: 中等度の障害 (正常活動に患者自身の努力、他者の補助の両者又はいずれか一方を必要とする)、3: 高度の障害 (正常活動が限られる)) で評価する。

7) DAS の 4 つの機能評価項目のうち、治験薬投与開始前に治験責任 (分担) 医師が患者と協議し、主な治療ターゲットとして合意した 1 項目を「主評価項目」とした。主評価項目として選択された項目は、肢位 (35%、44 例) の割合が高く、続いて、着衣動作 (28%、35 例)、手の衛生状態 (23%、28 例)、疼痛 (14%、17 例) であった。

表 8 2 回目投与における前腕の回内及び肩関節の内転・内旋の MAS スコアの推移 (207660 試験、ITT 集団)

	前腕の回内			肩関節の内転・内旋		
	240-400 単位集団	400-400 単位集団	全体	240-400 単位集団	400-400 単位集団	全体
投与前	3.5 ± 0.71 (34) 4.0 (2, 5)	3.4 ± 0.87 (29) 4.0 (1, 5)	3.5 ± 0.78 (63) 4.0 (1, 5)	3.5 ± 0.68 (39) 4.0 (2, 5)	3.3 ± 0.79 (34) 3.0 (1, 4)	3.4 ± 0.74 (73) 3.0 (1, 5)
投与後 2 週時	2.6 ± 0.77 (34) 3.0 (1, 4)	2.4 ± 0.83 (28) 2.0 (1, 4)	2.5 ± 0.80 (62) 2.5 (1, 4)	2.9 ± 0.86 (39) 3.0 (1, 4)	2.5 ± 0.99 (34) 3.0 (0, 4)	2.7 ± 0.94 (73) 3.0 (0, 4)
投与後 4 週時	2.8 ± 0.92 (34) 2.5 (1, 4)	2.5 ± 0.92 (28) 2.5 (1, 4)	2.6 ± 0.93 (62) 2.5 (1, 4)	2.7 ± 0.91 (38) 3.0 (1, 4)	2.5 ± 0.94 (33) 3.0 (0, 4)	2.6 ± 0.92 (71) 3.0 (0, 4)
投与後 6 週時	2.7 ± 0.84 (34) 3.0 (1, 4)	2.6 ± 1.01 (29) 3.0 (1, 4)	2.7 ± 0.92 (63) 3.0 (1, 4)	2.7 ± 0.93 (38) 3.0 (1, 4)	2.7 ± 0.91 (34) 3.0 (1, 4)	2.7 ± 0.91 (72) 3.0 (1, 4)
投与後 12 週時	3.2 ± 0.92 (32) 3.0 (1, 5)	3.2 ± 0.98 (29) 3.0 (1, 5)	3.2 ± 0.94 (61) 3.0 (1, 5)	3.2 ± 0.79 (37) 3.0 (1, 4)	3.2 ± 0.88 (34) 3.0 (1, 4)	3.2 ± 0.83 (71) 3.0 (1, 4)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

- 非盲検期における DAS の主評価項目においても、本剤 400 単位の反復投与による上肢機能障害の継続的な改善が認められた (表 9)。

表 9 非盲検期における DAS の主評価項目のベースラインからの変化量 (207660 試験、ITT 集団)

	240-400 単位集団			400-400 単位集団		
	2 回目	3 回目	4 回目	2 回目	3 回目	4 回目
投与後 2 週時	-0.6 ± 0.84 (60) -1.0 (-2, 1)	-0.7 ± 0.84 (55) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.97 (43) -1.0 (-3, 2)	-0.7 ± 0.85 (56) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.96 (56) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.89 (39) -1.0 (-3, 1)
投与後 4 週時	-0.6 ± 0.91 (58) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.83 (54) -1.0 (-3, 1)	-0.7 ± 0.88 (43) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.80 (56) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.97 (56) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.88 (40) -1.0 (-3, 1)
投与後 6 週時	-0.6 ± 0.91 (59) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.82 (55) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.88 (43) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.80 (57) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.96 (55) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.86 (40) -1.0 (-3, 0)
投与後 12 週時	-0.6 ± 0.84 (57) -1.0 (-2, 1)	-0.7 ± 0.90 (55) -1.0 (-3, 2)	-0.8 ± 0.89 (43) -1.0 (-3, 1)	-0.7 ± 0.76 (57) -1.0 (-3, 1)	-0.8 ± 0.86 (55) -1.0 (-3, 1)	-0.9 ± 0.83 (40) -1.0 (-3, 0)

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

- 以上を踏まえ、本剤 1 回当たりの最大投与量を 400 単位へ増量することにより、広範な部位の治療が可能となれば、上肢痙縮による機能低下に対して改善効果が期待できると考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

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

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 207660 試験における投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率について、患者背景別の解析結果は表 10 のとおりであった。
- 年齢、性別及び体重別の解析結果については、いずれの部分集団においても 240 単位群に比べ 400 単位群でレスポonder率が高い傾向が認められたが、肘関節のベースラインの MAS スコア別の解析結果については、スコアが 4 であった集団ではレスポonder率が 400 単位群と比較して 240 単位群で高い傾向が認められた。この点については、評価対象例数が少なく明確な要因を特定することは困難であり、本剤投与後の反応性のばらつきによって、偶発的に 400 単位群よりも 240 単位群のレスポonder率が上回った可能性も否定できないと考える。
- リハビリテーションに関して、いずれにおいても一貫して 240 単位群に比べ 400 単位群でレスポonder率が高い傾向が認められたが、課題指向型訓練が「あり」の集団では、レスポonder率が 400 単位群と比較して 240 単位群で高い傾向が認められた。リハビリテーションの併用により筋緊張が増悪する可能性は低いと考えること、課題指向型訓練のみが筋弛緩を得られない可能性も

低いと考えることから、評価対象症例数が少なかったことにより偶発的に 240 単位群のレスポonder率が 400 単位群を上回った可能性があると考え。したがって、併用リハビリテーションの種類及び有無にかかわらず 400 単位の投与による増量効果が期待できると考える。

表 10 患者背景別の初回投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率 (207660 試験、ITT 集団)

背景因子		レスポonder率 ^{a)}		群間差 [95%信頼区間]	
		240 単位群	400 単位群		
年齢	65 歳未満	52.2 (24/46)	68.9 (31/45)	16.7 [-3.1, 36.5]	
	65 歳以上	47.1 (8/17)	68.8 (11/16)	21.7 [-11.2, 54.5]	
性別	男性	49.1 (26/53)	65.2 (30/46)	16.2 [-3.1, 35.4]	
	女性	60.0 (6/10)	80.0 (12/15)	20.0 [-16.5, 56.5]	
体重 ^{b)}	67.15 kg 未満	45.7 (16/35)	70.4 (19/27)	24.7 [0.8, 48.5]	
	67.15 kg 以上	57.1 (16/28)	67.6 (23/34)	10.5 [-13.6, 34.7]	
肘関節のベースラインの MAS		3	45.6 (26/57)	69.6 (39/56)	24.0 [6.4, 41.7]
		4	100.0 (6/6)	60.0 (3/5)	-40.0 [-82.9, 2.9]
リハビリテーション	課題指向型訓練	あり	83.3 (10/12)	58.8 (10/17)	-24.5 [-56.0, 7.0]
		なし	43.1 (22/51)	72.7 (32/44)	29.6 [10.7, 48.5]
	筋力増強訓練	あり	40.0 (8/20)	71.4 (15/21)	31.4 [2.5, 60.3]
		なし	55.8 (24/43)	67.5 (27/40)	11.7 [-9.1, 32.4]
	ストレッチ・ROM 訓練	あり	52.4 (22/42)	65.9 (27/41)	13.5 [-7.5, 34.4]
		なし	47.6 (10/21)	75.0 (15/20)	27.4 [-1.2, 56.0]
	スプリント・装具	あり	77.8 (7/9)	80.0 (4/5)	2.2 [-42.1, 46.6]
		なし	46.3 (25/54)	67.9 (38/56)	21.6 [3.5, 39.6]
	ポジショニング補助	あり	57.1 (4/7)	77.8 (7/9)	20.6 [-25.0, 66.3]
		なし	50.0 (28/56)	67.3 (35/52)	17.3 [-1.0, 35.6]

a) % (レスポonder例数/評価例数)

b) 中央値により層別

機構は、以上について了承した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 既承認用量との安全性の差異について

機構は、400 単位と既承認用量 (240 単位) の安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 207660 試験の二重盲検期並びに国内 207660 試験及び BTX108509 試験の全試験期間に認められた主な有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、単回投与において 207660 試験の 240 単位と 400 単位で大きな差異は認められなかった。また、複数回投与において、240 単位に比べ、400 単位で転倒の発現割合が高いものの、転倒以外の有害事象については 400 単位と 240 単位で大きな差異は認められなかった。

表 11 単回投与と複数回投与における本剤 240 単位と 400 単位の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	単回投与（二重盲検期）		複数回投与（二重盲検期及び非盲検期）	
	240 単位 ^{a)}	400 単位 ^{a)}	240 単位 ^{b)}	400 単位 ^{c)}
評価例数	63	61	106	124
すべての有害事象	32 (50.8)	34 (55.7)	91 (85.8)	101 (81.5)
重篤な有害事象	4 (6.3)	4 (6.6)	17 (16.0)	14 (11.3)
主な有害事象				
上咽頭炎	11 (17.5)	7 (11.5)	28 (26.4)	25 (20.2)
転倒	3 (4.8)	7 (11.5)	1 (0.9)	26 (21.0)
挫傷	1 (1.6)	4 (6.6)	11 (10.4)	15 (12.1)
皮膚擦過傷	1 (1.6)	0	6 (5.7)	4 (3.2)
背部痛	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (4.7)	9 (7.3)
四肢痛	0	1 (1.6)	6 (5.7)	3 (2.4)
酸素飽和度低下	2 (3.2)	3 (4.9)	0	8 (6.5)
湿疹	0	0	7 (6.6)	3 (2.4)
季節性アレルギー	0	2 (3.3)	0	7 (5.6)

発現例数（発現割合（%））

a) 207660 試験

b) BTX108509 試験におけるプラセボ-240 単位集団、150-240 単位集団及び 240-240 単位集団の合算（二重盲検期に割り付けられたのがプラセボ群、150 単位群と 240 単位群のいずれであっても非盲検期における 2 回目以降の投与では、すべての患者に本剤 240 単位が最大 3 回投与された。ただし、母指関節に痙縮症状が認められなかった場合は、母指関節に本剤は投与しないこととされ、本剤 200 単位が最大 3 回投与された。）

c) 207660 試験における 240-400 単位集団及び 400-400 単位集団の合算（二重盲検期に割り付けられたのが 240 単位群と 400 単位群のいずれであっても非盲検期における 2 回目以降の投与では、すべての患者に本剤 400 単位が最大 3 回投与された）

- 国内 207660 試験では多くの患者が下肢痙縮を合併⁸⁾しており（240 単位群 77.8% (49/63 例)、400 単位群 78.7% (48/61 例)、初回投与（二重盲検期）に転倒を発現した 10 例のうち、少なくとも半数の患者において試験開始前に下肢痙縮に対して本剤が投与されていた⁹⁾。207660 試験で転倒の割合が高かった原因として、試験開始前に下肢痙縮に対して本剤投与がなされていた患者は、本試験への参加に際し下肢痙縮に対する本剤の投与を中断する必要があったため¹⁰⁾、一度改善していた下肢痙縮の再増悪が歩行の安定を妨げた可能性があると考えられる。一方、BTX108509 試験では、本剤の下肢痙縮に対する承認前であったことから、下肢痙縮に対し本剤が投与されていた患者はおらず、本剤治療の中断による転倒への影響はなかったものと考えられる。
- また、国内 207660 試験において、初回投与（二重盲検期）、2 回目投与、3 回目投与及び 4 回目投与（非盲検期）（以下同順）で認められた転倒の発現割合は、240 単位群（2～4 回目投与は 240-400 単位集団）でそれぞれ 3.2% (2/63 例)、6.7% (4/60 例)、5.5% (3/55 例) 及び 4.7% (2/43 例)、400 単位群（2～4 回目投与は 400-400 単位集団）でそれぞれ 11.5% (7/61 例)、8.8% (5/57 例)、5.4% (3/56 例) 及び 0% (0/40 例) であった。二重盲検期（初回投与）では 240 単位群と比較して 400 単位群で転倒の発現割合が高いものの、400 単位の投与を繰り返すことで低下傾向が認められた。当該状況について、二重盲検期（初回投与）では投与筋及び投与量の選択が制限されていたことから体幹のバランスに影響が生じて転倒が発現したものの、非盲検期（2～4 回目投与）は投与筋及び投与量を選択することが可能であったことから、個々の患者の状態に応じて本剤の投与を行うことが可能であり、体幹のバランスの変化に慣れが生じた可能性が考えられる。

8) 電子症例報告書に入力された合併症の名称に、spasticity、spastic、spasm(s)及び誤記と考えられる spasicity、spasticity、spasum、spams、pasum のいずれか、かつ、lower、leg のいずれかを含むものを抽出し、そのうち Spastic right hemiplegia を除外したものが下肢痙縮の合併症と定義された。

9) 国内 207660 試験では、試験開始前の下肢痙縮に対する治療薬の情報を収集していなかったが、転倒の有害事象に関する治験実施施設への聞き取り調査を行った結果、二重盲検期に転倒を発現した 10 例のうち、試験開始前に下肢痙縮に対して本剤が投与されていた患者は 5 例、投与されていなかった患者は 3 例、未確認は 2 例であった。

10) 国内 207660 試験において、併用禁止薬に「ボツリヌス毒素製剤」が設定されていたこと及びスクリーニング時から治験終了日までの併用薬のデータに「ボツリヌス毒素製剤」は含まれていなかったことから、試験開始前に下肢痙縮に対して本剤が投与された患者においては、試験への参加に際し下肢痙縮に対する本剤の投与を中断されたと考えられる。

- 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外試験（BTOX-130-8051 試験¹¹⁾、BTOX-133/134-8051 試験¹²⁾、BTOX-418/422-8051 試験¹³⁾）及び脳卒中後の痙縮患者を対象とした海外試験（191622-030 試験¹⁴⁾）のいずれにおいても転倒の発現は認められなかった。したがって、本試験の転倒の発現は、肘関節に対する本剤の投与が要因である可能性は低いと考える。
- 上肢痙縮患者では転倒等が起こりやすくなる可能性がある旨は添付文書で既に注意喚起している。
- 以上を踏まえ、BTX108509 試験と比較して国内 207660 試験において安全性に大きな問題はなかったと考える。

その上で申請者は、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の事象として、骨折及び外傷の発現リスク、遠隔部位への作用、肺機能への影響及び中和抗体の影響について、以下のように説明した。

7.R.2.2 骨折及び外傷の発現リスクについて

申請者は、本剤による骨折及び外傷等の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 207660 試験）における外傷に関連する主な有害事象¹⁵⁾の発現状況は表12のとおりであり、400 単位群で 240 単位群よりやや高い発現割合が認められたが、投与を繰り返すことで低下傾向が認められた。また、二重盲検期に重篤な事象として、240 単位群で足関節部骨折（1 例）、400 単位群で骨盤骨折及び脊椎圧迫骨折（各 1 例）が認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定され、非盲検期では重篤な有害事象は認められなかった。

表 12 国内 207660 試験における事故による外傷に関連する主な有害事象の発現状況

投与群	二重盲検期		非盲検期					
	1 回目投与		2 回目投与		3 回目投与		4 回目投与	
	240 単位群	400 単位群	240-400 単位集団	400-400 単位集団	240-400 単位集団	400-400 単位集団	240-400 単位集団	400-400 単位集団
評価例数	63	61	60	57	55	56	43	40
事故による外傷に関連する有害事象	5 (7.9)	10 (16.4)	5 (8.3)	5 (8.8)	4 (7.3)	4 (7.1)	4 (9.3)	2 (5.0)
主な有害事象								
転倒	3 (4.8)	7 (11.5)	4 (6.7)	5 (8.8)	3 (5.5)	3 (5.4)	2 (4.7)	0
挫傷	1 (1.6)	4 (6.6)	3 (5.0)	3 (5.3)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (2.3)	0
足関節部骨折	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
皮膚損傷	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
歯牙損傷	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (4.7)	0
肋骨骨折	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0
肉離れ	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)

発現例数（発現割合（%））

11) 上肢痙縮及び下肢痙縮に係る一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.1-6

12) 上肢痙縮及び下肢痙縮に係る一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.1-7

13) 上肢痙縮及び下肢痙縮に係る一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.1-8

14) 上肢痙縮及び下肢痙縮に係る一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.1-16

15) MedDRA SOC 「傷害、中毒および処置合併症」に含まれる事象のうち、偶発的と考えられる事象（節足動物刺傷、熱中症、熱射病、各種物質毒性、外傷性潰瘍及び創合併症）を除外した有害事象

以上より申請者は、既承認の用法・用量と比較して事故による外傷に関連する有害事象の発現リスクが高くなる可能性は示唆されなかったこと、本剤投与後の変化に伴う転倒発現の可能性については添付文書において注意喚起を行っていることから、添付文書等において新たな注意喚起を行う必要はないと考える旨を説明した。

7.R.2.3 遠隔部位への作用について

申請者は、本剤による遠隔部位への影響について、以下のように説明した。

国内 207660 試験における遠隔部位への作用に関連する有害事象¹⁶⁾の発現状況は表 13 のとおりであり、重篤及び重度の事象は認められなかった。報告された事象について個別に詳細な医学的評価を実施した結果、便秘、複視、尿閉及び嚥下障害は「ボツリヌス毒素の薬理学的作用との不一致」、筋力低下は「局所性筋力低下」と判断され、いずれも本剤の遠隔筋に対する影響ではないと考えられた。

表 13 国内 207660 試験における遠隔部位への作用に関連する有害事象の発現状況

投与群	二重盲検期		非盲検期					
	1回目投与		2回目投与		3回目投与		4回目投与	
	240 単位群	400 単位群	240-400 単位集団	400-400 単位集団	240-400 単位集団	400-400 単位集団	240-400 単位集団	400-400 単位集団
評価例数	63	61	60	57	55	56	43	40
遠隔部位への作用に関連する有害事象	0	5 (8.2)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	0
主な有害事象								
便秘	0	3 (4.9)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0
複視	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、本剤 400 単位の投与による遠隔部位への作用に関連する有害事象の発現リスクに大きな懸念は認められないことから、添付文書等で新たな注意喚起を行う必要はないと考える旨を説明した。

7.R.2.4 肺機能への影響について

申請者は、本剤による肺機能への影響について、以下のように説明した。

国内 207660 試験における肺機能に関連する有害事象¹⁷⁾の発現状況は表 14 のとおりであり、重篤な有害事象は認められず、すべての事象は軽度であった。

16) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

17) MedDRA SOC 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

表 14 国内 207660 試験における肺機能に関連する有害事象の発現状況

投与群	二重盲検期		非盲検期					
	1回目投与		2回目投与		3回目投与		4回目投与	
	240 単位群	400 単位群	240-400 単位集団	400-400 単位集団	240-400 単位集団	400-400 単位集団	240-400 単位集団	400-400 単位集団
評価例数	63	61	60	57	55	56	43	40
肺機能に関連する有害事象	2 (3.2)	0	1 (1.7)	2 (3.5)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (2.3)	1 (2.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
主な有害事象								
咳嗽	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0
喘息	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (2.3)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)

発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、本剤 400 単位の投与による肺機能に関連する有害事象の発現リスクに大きな懸念は認められないことから、添付文書等で新たな注意喚起を行う必要はないと考える旨を説明した。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 を踏まえ、上肢痙縮を有する患者における本剤 400 単位投与時の安全性について以下のように考える。

- 本剤による骨折及び外傷のリスクについては、既承認の本剤 240 単位を投与する場合と比較して、本剤 400 単位を投与することでリスクが増大する可能性は否定できないものの、本剤投与による転倒発現の可能性は添付文書で既に注意喚起がなされており、各種資材等でも広く周知されていることから、新たな注意喚起を行う必要はない。
- その他の個別の事象について、本剤 400 単位と既承認用量の 240 単位では安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はない。

7.R.3 抗体陽性例における有効性及び安全性について

機構は、抗体陽性例における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 207660 試験では、スクリーニング時、二重盲検期の初回投与後 12 週時及び最終来院時に中和抗体検査が実施され、中和抗体陽性例は 240 単位群の 4.8% (3/63 例) に認められたが、400 単位群では 0% (0/61 例) であった。このうち、中和抗体陽性例の 2 例はすべての検査時点で陽性であり、残りの 1 例は中止時 (3 回目投与後 12 週時) においてのみ陽性であった。なお、すべての検査時点で陽性であった 2 例について、207660 試験では上肢に対して本剤 240 単位による治療経験がある患者を対象としていたことから、スクリーニング時から中和抗体陽性となる患者が認められたものとする。
- その上で、抗体陽性例の 3 例全例について、非盲検期の投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアでは、ベースラインから 1 以上の減少が認められており、中和抗体の産生による有効性の減弱との明確な関連性は示されなかった。
- また、抗体陽性例において認められた有害事象は、月経困難症、転倒、靭帯捻挫、発熱、便秘及び側腹部痛 (各 1 例) であり、いずれも軽度又は中等度で治験薬との因果関係は否定された。

- 以上を踏まえ、上肢痙縮患者に本剤を投与した際に、中和抗体産生により有効性の欠如が生じる可能性は低いと考えるものの、中和抗体産生により本剤の効果の減弱や消失が生じる可能性は否定できないことから、添付文書において引き続き注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 上肢痙縮の用法・用量について

機構は、上肢痙縮の承認時に実施された BTX108509 試験における投与部位に、国内 207660 試験の二重盲検期では肘関節屈筋群（上腕二頭筋、上腕筋及び腕橈骨筋）が追加されていることから、これらの投与部位を選定した根拠、当該投与部位に対する本剤の投与量の設定根拠並びに用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 投与部位の選定については、BTX108509 試験において本剤 240 単位の手関節、手指関節及び母指関節を対象とした投与経験があるため、国内 207660 試験では当該部位に加えて、手関節及び手指関節と同様に治療される頻度が高い肘関節屈筋群（上腕二頭筋、上腕筋及び腕橈骨筋）（Jpn J Rehabil Med 2015; 52: 421-30）に本剤を追加投与することにより、広範な部位の症状に対する本剤の効果を評価することにした。
- 投与量については、米国のガイドライン（Muscle & Nerve 1997; 20: S208-20）における肘関節屈筋群への平均初期投与量（推奨用量）（上腕二頭筋 100（50～200）単位、上腕筋及び腕橈骨筋 50（25～75）単位）を参考に、上腕筋及び腕橈骨筋は同じ投与量とし、上腕二頭筋はより多くの投与量にすることを考え、肘関節の総投与量である 160 単位のうち、上腕二頭筋に 70 単位、上腕筋及び腕橈骨筋にそれぞれ 45 単位を投与することとした。
- 投与部位数について、1 部位当たりの最大投与量が一般的に 50 単位とされていること（J Rehabil Med 2009; 41: 13-25）、異常肢位を有する痙縮患者においては複数部位への注射はしばしば困難であることから、投与部位数は、投与量が 50 単位を超える上腕二頭筋のみ 2 部位、上腕筋及び腕橈骨筋では各 1 部位と設定した。
- 国内 207660 試験の二重盲検期において、主要評価項目である投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポンス率は、240 単位群に比べ 400 単位群で高く、本剤 400 単位による肘関節屈筋群における痙縮の改善が確認された（表 3）。また、国内 207660 試験において、240 単位群と 400 単位群で安全性に大きな差異は認められなかった（7.R.2.1 参照）。
- 国内 207660 試験の非盲検期において、前腕の回内及び肩関節に作用する筋等へも本剤が投与され、非盲検期における安全性に大きな問題はなかった（7.R.2 参照）。
- 既承認の上肢痙縮では、用法・用量において、「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」と、「等」が記載されており、投与筋は限定されていない。
- 以上を踏まえ、用法・用量における具体的な投与筋の記載としては二重盲検期で投与対象とした筋を追記することとした。なお、投与筋に「等」との記載があることから、必要な患者においては、最大投与量を超えない範囲で、前腕の回内及び肩関節に作用する筋等へも投与可能であると考えられる。

機構は、複数の適応に対する最大累積投与量を 360 単位から 400 単位に変更することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 既承認の本剤の添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意の項では、「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。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。[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。]」と注意喚起されている。
- 国内 207660 試験において、日本人上肢痙縮患者に対する本剤 400 単位投与による新たな安全性の懸念は認められなかった (7.R.2.1 参照)。
- したがって、本申請にあたり、用法・用量に関連する使用上の注意の項について、207660 試験成績等を踏まえ、「12 週間の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として 400 単位を上限とすること。」に変更することとした。
- 日本人で上肢及び下肢へ累積投与量として 400 単位を同時投与した臨床試験はないものの、海外臨床試験 (J Rehabil Med 2014; 46: 504-13) では、上肢及び下肢に累積投与量として本剤 400 単位が同時投与されている。当該臨床試験の本剤投与例 139 例中、初回投与時に上肢及び下肢に本剤が同時投与された 67 例の平均投与量は 420.8 単位であり、そのうち 39 例では 400 単位以上が投与されていた。また、当該試験の二重盲検期において有害事象はプラセボ群で 49.3% (66/134 例)、本剤群で 53.2% (74/139 例) (以下同順) に認められ、死亡例はプラセボ群の 3 例 (脳血管発作、心筋虚血、肺炎・心不全) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群で 11.9% (16/134 例)、本剤群で 13.7% (19/139 例) であり、そのうち治験薬との因果関係がありと判断されたのは本剤群の 1 例 (筋直増増加) であった。
- 以上より、上肢及び下肢に本剤 400 単位が同時投与された場合も安全性プロファイルは大きく異ならないと考えること、既承認での上肢及び下肢への同時投与として最大 360 単位が使用されていることから、日本人における上肢及び下肢への 400 単位の同時投与においても大きな安全性の懸念は想定されないと考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.4.2 投与間隔の記載について

機構は、上肢痙縮の新用量の申請にあたり、既承認の効能・効果における再投与時の投与間隔を月単位から週単位に変更していることから、変更の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害の効能・効果に係る臨床試験では、投与間隔は週単位で規定された上で再投与が行われ、有効性及び安全性が確認されていたが、1 カ月は 4 週間に相当するとの認識から、各効能・効果に係る用法・用量には、再投与の間隔として月単位で記載した。

- 上肢痙縮に係る効能・効果の既承認時の用法・用量には、再投与の記載として、「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。」と記載されており、再投与時の投与間隔は「3 ヶ月超」とされている。しかしながら、製造販売後調査において、調査対象 482 例において 2 回目以降の投与が行われた回数 1075 回のうち、再投与の投与間隔は 98 日（184 回）及び 91 日（144 回）が最も多く採用された投与間隔であり、84 日（12 週）間隔も 22 回と一定数認められたことも含め、医療従事者により「84 日（12 週）」、「89～92 日（暦の上での 3 ヶ月）」等の多様な解釈がなされている。したがって、上肢痙縮の新用量に係る本申請にあたっては、投与間隔を定義の明確な 12 週間とすることが適切と考える。
- 上肢痙縮と、その他の効能・効果において、再投与の規定として、週単位と月単位の記載が混在すれば、複数の適応に対して本剤を使用する医師が判断に迷う可能性が想定される。また、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙性斜頸に係る効能・効果の既承認時の用法・用量における「2 ヶ月超」の投与間隔も眼科専門医及び脳神経内科専門医から「60 日」、「59～62 日（暦の上での 2 ヶ月）」等の多様な解釈がなされているとの意見が得られている。したがって、再投与時の投与間隔はすべての効能・効果において、月単位から週単位へ変更することが適切と考える。
- 以上より、用法・用量における再投与時の投与間隔の記載を月単位から週単位に記載整備することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害について、週単位の投与間隔を規定した臨床試験において有効性及び安全性が確認されていることから、再投与時の投与間隔に係る記載を月単位から週単位へ変更することに問題はない。
- 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙性斜頸については、投与間隔を 8 週間としたときの有効性及び安全性は確認されていないものの、2 ヶ月から 8 週間へ記載整備することで大きな問題が生じる懸念はないと考えること、再投与時の投与間隔の記載を一方の単位に統一することで複数の適応に対して本剤を使用する医師に一定の利点はあると考えることから、他の適応症と同様に再投与時の投与間隔を月単位から週単位へ変更することに問題はない。

7.R.5 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 脳卒中治療ガイドライン（協和企画; 2015. p295-8）では、痙縮に対する治療としてボツリヌス療法はグレード A として推奨され、上肢痙縮の軽減、関節可動域の増加及び日常生活上の介助量軽減に有効である旨が記載されている。また、海外の診療ガイドラインにおいても、本剤は痙縮に対する標準的な治療として位置付けられている（J Rehabil Med 2009; 41: 13-25、Neurology 2016; 86: 1818-26）。
- 既承認の用量の根拠となった検証的試験（BTX108509 試験）では投与対象筋は前腕のみであったため、前腕に加えて上腕への投与を要する患者では投与量が不足している旨の報告や（Jpn J Rehabil Med 2015; 52: 421-30）、治療が必要なすべての痙縮筋に投与が可能となるように、投与量の上限の拡大が望まれるとの報告がある（臨床神経 2015; 55: 544-9）。

- 上肢痙縮に対する治療では本剤の用量は一般的に 400 単位を超えない旨が専門医集団の国際コンセンサスステートメントに記載されており（Eur J Neurol 2010; 17: 74-93）、上下肢を同時に治療する際の最大用量は 400～600 単位とする旨が海外の診療ガイドラインに記載されている（Muscle Nerve 1997; 20: S208-20、J Rehabil Med 2009; 41: 13-25）。
- 上肢痙縮に対する本剤の 1 回あたりの最大投与量を 400 単位としても、各筋に対する推奨投与量は既承認用法・用量のときと変わらず、新たに肘関節屈筋群（上腕二頭筋、上腕筋及び腕橈骨筋）への投与を加えたものであり、個々の関節に対する治療は同様である。
- したがって、痙縮に対する標準的な治療選択肢である本剤の臨床的位置付けは従来と変わらず、また、上肢の広範囲にわたる痙縮に対して、各痙縮筋に治療効果が望まれる必要量を同時に投与することが可能となることにより、痙縮に対する高い治療効果が期待でき、痙縮による上肢機能障害の改善が得られることで、患者の日常生活の向上も期待できると考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の臨床試験成績、国内外における既承認の効能・効果に係る製造販売後の安全性情報を踏まえると、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、本剤の最大投与量を 240 単位から 400 単位に変更した場合の医薬品リスク管理計画における追加の安全性監視活動は不要と考えることを説明した。一方、申請者は、追加のリスク最小化活動として、本剤の適正使用のため、流通管理及び失活・廃棄の管理を継続して実施することを説明した。

機構は、以上については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の上肢痙縮に対する最大 400 単位投与時の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、本品目の最大 400 単位投与による臨床的意義はあると考える。なお、機構は、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名] A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記 2 のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における申請者の説明及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤の最大投与量を 240 単位から 400 単位に変更した場合の医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。なお、既承認の効能・効果で実施している追加のリスク最小化活動については引き続き継続することが必要と考える。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	2~3	中止例は 11 例 (6 例、5 例) であり、中止理由は同意撤回 (5 例、2 例)、有害事象 (0 例、3 例)、中止基準に該当 (1 例、0 例) であった。	中止例は 7 例 (3 例、4 例) であり、中止理由は同意撤回 (3 例、1 例)、有害事象 (0 例、3 例) であった。
8	4	中止例は認められなかった。	中止例は 4 例 (3 例、1 例) であり、中止理由は同意撤回 (2 例、1 例)、中止基準に該当 (1 例、0 例) であった。
10	表 7 脚注 b)	ベースラインの MAS スコア及びベースラインの MAS スコアと評価時点の交互作用	ベースラインの DAS の主評価項目及びベースラインの DAS の主評価項目と評価時点の交互作用
13	表 11 脚注 b)	BTX108509 試験におけるプラセボ-240 単位集団、150-240 単位集団及び 240-240 単位集団の合算	BTX108509 試験において本剤を 1 回以上投与された全症例の合算 (本剤投与後に発現した有害事象を集計)。プラセボ-240 単位集団、150-240 単位集団及び 240-240 単位集団を含む
13	表 11 脚注 c)	207660 試験における 240-400 単位集団及び 400-400 単位集団の合算	207660 試験において本剤を 1 回以上投与された全症例の合算。240-400 単位集団及び 400-400 単位集団を含む
20	下から 3	本品目を	本申請について

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、CTD 5.3.5.1（過活動膀胱）及び5.3.5.1（神経因性排尿筋過活動）における主要評価項目を含む有効性のデータの一部について、原資料の内容が適切に反映されていなかったことが判明した。データの再確認を行った結果、試験の結果の評価に影響する大きな問題点は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1（過活動膀胱）、CTD 5.3.5.1（神経因性排尿筋過活動）、CTD 5.3.5.1（上肢痙縮））に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・実施医療機関において保存すべき記録の一部の保存不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

(変更なし)

[用法・用量]

【上肢痙縮^{注)}】

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 240400 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 240400 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~~ 1ヵ月以内の再投与は避ける投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋: 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、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

注) 他の効能において、以下のとおり、投与間隔に係る記載が整備されている。

【眼瞼痙攣】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

【片側顔面痙攣】

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

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 8 週以上とすること。

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

【痙性斜頸】

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

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 8 週以上とすること。

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

【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投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。

初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避ける投与間隔は 12 週以上とすること。

【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヲ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヲ月以内の再投与は避ける投与間隔は 16 週以上とすること。

【斜視】

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位
- (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位
- (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位
- (4) 1 ヲ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位

- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。
- ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヲ月以内の再投与は避ける投与間隔は 12 週以上とすること。
- ・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

【痙攣性発声障害】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。

ただし、3 ヲ月以内の再投与は避ける投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、

3 ヲ月以内の再投与は避ける投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

（下線部今回追加、取消線部今回削除）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施する

ことにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

5. 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under the Curve	時間曲線下面積
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DAS	Disability Assessment Scale	機能障害スケール
ITT	Intent-to-Treat	—
MAS	Modified Ashworth Scale	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	—
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
150-240 単位 集団	—	BTX108509 試験において二重盲検期に本剤 150 単位群に割り付けられ非盲検期に登録された患者
240-240 単位 集団	—	BTX108509 試験において二重盲検期に本剤 240 単位群に割り付けられ非盲検期に登録された患者
240-400 単位 集団	—	207660 試験において二重盲検期に本剤 240 単位群に割り付けられ非盲検期に登録された患者
400-400 単位 集団	—	207660 試験において二重盲検期に本剤 400 単位群に割り付けられ非盲検期に登録された患者
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
プラセボ-240 単位集団	—	BTX108509 試験において二重盲検期にプラセボ群に割り付けられ非盲検期に登録された患者
本剤	—	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位