

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゼオマイン筋注用50単位、同筋注用100単位、同筋注用200
単位
[一 般 名] インコボツリヌストキシンA
[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年8月29日

[審 議 結 果]

令和2年5月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
[一 般 名] インコボツリヌストキシン A
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年 8 月 29 日

令和 2 年 5 月 19 日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
2	16	眼瞼 <u>痙攣</u>	眼瞼 <u>痙縮</u>
2	17	<u>痙性</u> 斜頸	<u>痙攣</u> 斜頸
15	2	Mov Disord	Mov Discord
19	表 17 脚注 a)	認められない <u>場合</u> には、	認められないには、
32	1	3099 試験	30 <u>0</u> 99 試験
32	7	治験薬との因果関係	治験薬との <u>治験薬との</u> 因果関係
33	9	抗 <u>A 型</u> ボツリヌス毒素抗体	抗ボツリヌス毒素抗体
34	下から 14	認めら <u>れ</u> ず、	認めらず、
35	下から 10	投与 4 <u>週</u> 後	投与 4 後
35	下から 8	-0.6 (<u>17</u> 例)	-0.6 (<u>11</u> 例)
36	下から 8	J <u>Neural Transm</u> 2014; 121: <u>29-31</u>	J <u>Neurol</u> 2014; 121: <u>111-20</u>
37	5	選択すること <u>と</u> した。	選択することした。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和2年5月19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] ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
[一 般 名] インコボツリヌストキシン A
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年 8 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 50、100 又は 200 単位含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] インコボツリヌストキシン A は、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素 A 型であり、437 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 1 本及び 848 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 1 本からなるタンパク質である。
IncobotulinumtoxinA is a botulinum neurotoxin type A produced in *Clostridium botulinum*, which is a protein composed of an L-chain consisting of 437 amino acid residues and an H-chain consisting of 848 amino acid residues.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

PFVNKQFNYK DPVNGVDIAY IKIPNAGQMQ PVKAFKIHNK IWVIPERDTF
TNPEEGDLNP PPEAKQVPVS YYDSTYLSTD NEKDNYLKGV TKLFERIYST
DLGRMLLTSI VRGIPFWGGS TIDTELKVID TNCINVIQPD GSYRSEELNL
VIIGPSADII QFECKSFGHE VLNLTRNGYG STQYIRFSPD FTFGFEEESLE
VDTNPLLGA G KFATDPAVTL AHELIHAGHR LYGIAINPNR VFKVNTNAYY
EMSGLEVSFE ELRTFGGHDA KFIDSLQENE FRLYYYNKFK DIASTLNKAK
SIVGTTASLQ YMKNVFKEKY LLS EDTSGKF SVDKLFKFDKL YKMLTEIYTE
DNFVKFFKVL NRKTYLNFDK AVFKINIVPK VNYTIYDGFN LRNTNLAANF
NGQNT EINNMF NFKLKNFTG LFEFYKLLCV RGIITSK

H 鎖

ALNDLCIKVN NWDLFFSPSE DNFTNDLNKG EEITSDTNIE AAENISLDL
IQQYYLTFNF DNEPENISIE NLSSDIIGQL ELMPNIERFP NGKKYELDKY
TMFHYLRAQE FEHGKSRIAL TNSVNEALLN PSRVYTFFSS DYVKKVNKAT
EAAMFLGWVE QLVYDFTDET SEVSTTDKIA DITIIPYIG PALNIGNMLY
KDDFVGALIF SGAVILLEFI PEIAIPVLGT FALVSYIANK VLTVQTIDNA
LSKRNEKWDE VYKYIVTNWL AKVNTQIDLI RKKMKEALEN QAEATKAIIN
YQYNQYTEEE KNNINFNIDD LSSKLNESIN KAMININKFL NQCSVSYLMN
SMIPYGVKRL EDFDASLKDA LLKYIYDNRG TLIGQVDRK DKVNNTLSTD
IPFQLSKYVD NQRLSTFTE YIKNIINTSI LNLRYESNHL IDLSRYASKI
NIGSKVNFDP IDKNQIQLFN LESSKIEVIL KNAIVYNSMY ENFSTSFWIR
IPKYFNSISL NNEYTIINCM ENNSGWKVSL NYGEIIWTLQ DTQEIKQRVV
FKYSQMINIS DYINRWIFVT ITNNRLNNSK IYINGRLIDQ KPISNLGNIH
ASNNIMFKLD GCRDTHRYIW IKYFNLFDE LNEKEIKDLY DNQSNNGILK
DFWGDYLQYD KPYYMLNLYD PNKYVDVNNV GIRGYMYLKG PRGSVMTNI
YLNSSLYRGT KFIIKKYASG NKDNIVRNND RYINVVVKV KEYRLATNAS
QAGVEKILSA LEIPDVGNSL QVVMKSKND QGITNKCKMN LQDNNGNDIG
FIGFHQFNNI AKLVASNWYN RQIERSSRTL GCSWEFIPVD DGWGERPL

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C429—H 鎖 C6

分子式：（インコボツリヌストキシン A） $C_{6708}H_{10359}N_{1729}O_{1995}S_{32}$ （2 本鎖）

（L 鎖） $C_{2286}H_{3500}N_{578}O_{666}S_9$

（H 鎖） $C_{4422}H_{6861}N_{1151}O_{1329}S_{23}$

分子量：148,171.49

〔特 記 事 項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第三部

〔審 査 結 果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の上肢痙縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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] 上肢痙縮

[用法及び用量] 通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 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 400 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、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

[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。

審査報告（1）

令和2年4月9日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構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] ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
- [一 般 名] インコボツリヌストキシン A
- [申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年 8 月 29 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にインコボツリヌストキシン A を 50、100 又は 200 単位含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] 上肢痙縮
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回当たりの最大投与量は 400 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、10 週未満の再投与は避けること。
- 注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋／母指対立筋等

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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	15
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	17
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	40
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

痙縮は、伸張反射の亢進を特徴とする運動障害であり（Spasticity, disordered motor control. Miami; 1980. p485-94）、脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、多発性硬化症等を原因疾患として引き起こされ、主な症状として運動麻痺、屈筋反射亢進、病的反射出現等があげられる。痙縮が原因の上肢の姿勢異常としては、手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内等があり（Muscle Nerve Suppl 1997; 6: S21-35）、随意運動を妨げるとともに、筋肉のスパズムによる疼痛や不眠の原因となり、日常生活動作に支障を来す（臨床神経学 2013; 53: 1258-60）。本邦では痙縮の正確な有病率は明らかにされていないが、本邦の脳卒中患者数は約 104 万人と報告されており（厚生労働省患者調査, 平成 26 年度）、海外では脳卒中患者の 35%以上が痙縮を呈するとの報告がなされていることを踏まえると（Jpn J Neurosurg 2017; 26: 882-91）、本邦における脳卒中後の痙縮患者は約 36 万人と推定される。

本薬は A 型ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生される A 型ボツリヌス毒素からボツリヌス菌由来の複合タンパク質を取り除いたものであり、本剤はこれを有効成分とする注射剤である。A 型ボツリヌス毒素は、末梢のコリン作動性神経終末に作用し、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより、随意筋の筋力を弱め、筋緊張状態を緩和する作用を示す（Botulinum Toxin - Therapeutic Clinical Practice and Science. Saunders Elsevier; 2009. p41-50）。海外において、本剤は、ドイツの Merz 社により開発され、2005 年 5 月にドイツで眼瞼痙縮及び痙性斜頸の適応で承認されて以降、2020 年 1 月現在、上肢痙縮、痙攣斜頸、眼瞼痙攣、顔面上部の皺又は流涎症の適応に対して欧州、米国等を含む 73 の国又は地域で承認されている。

本邦では、Merz 社が 2015 年 11 月から臨床試験を開始し、申請者は、2017 年 ■ 月に Merz 社より本剤の本邦での共同開発・独占販売権を取得した。今般、申請者は、本剤の上肢痙縮に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本邦では、複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素を有効成分とするボトックスが上肢痙縮等を効能・効果として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、一本鎖タンパク質として分泌された後、XXXXXXXXXXにより、重鎖及び軽鎖に分断される。重鎖及び軽鎖はジスルフィド結合を介して架橋され、通常の条件下では単量体で存在する。

2.1 原薬

原薬であるインコボツリヌストキシン A は、Merz Pharma GmbH & Co KGaA により MF（MF 登録番号 301MF10020）に登録されている。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で用いられる生物由来の原料等は、培地成分であるプロテオースペプトンである。プロテオースペプトンは健康なブタの胃に由来し、製造工程において過酷な条件によるウイルス不活化に係る加熱処理が実施されており、生物由来原料基準に適合している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 原薬の特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、分子量、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	導電率
生物学的性質	LD ₅₀ 、エンドペプチダーゼ活性

生物学的性質について、本薬のマウス腹腔内投与による LD₅₀ に基づく力価が確認されている。また、本薬の神経毒性作用と考えられている[] 活性について、[] を基質として評価されている。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。目的物質由来不純物として、特性解析結果に基づき、一本鎖インコボツリヌストキシン A、重鎖二量体及び分解生成物（A*、 B*、 C* ）が特定されている。なお、目的物質由来不純物は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主由来タンパク質、複合タンパク質D*

、ヘマグルチニン、宿主由来 DNA、A型ボツリヌス毒素DNA、芽胞、微生物、エンドトキシン、不純物E* 、不純物F* 、クロマトグラフィーマトリックス及び培地成分（G* 及び H* ）が製造工程由来不純物とされた。微生物、エンドトキシンは原薬の規格及び試験方法により、芽胞は工程内管理試験により、それぞれ適切に管理されている。その他の製造工程由来不純物は製造工程で十分に低減されることが、実測値又は製造工程での希釈率に基づき説明されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ウエスタンブロット及び SDS-PAGE（還元））、純度試験（SDS-PAGE（還元））、微生物限度、エンドトキシン、力価（[]）及び定量法（インコボツリヌストキシン A（ELISA）及びタンパク質（SEC））が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-80 ± 10℃	60 カ月	ポリプロピレン チューブ
加速試験	3	-20℃ ^{a)}	6 カ月	
苛酷試験	1	40 ± 2℃/75 ± 5%RH	4 週間	

a) 許容範囲は-30℃～-15℃

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[]（[]）及び[]（[]）の低下、並びに[]における[]の増加及び[]の減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレンチューブを用いて-80℃で保存するとき、60 カ月と設定された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアルあたり、本薬 50、100 又は 200 U¹⁾を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖及び人血清アルブミンが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥・巻き締め、試験、表示・包装・保管工程からなる。

重要工程は、[]・[]及び[]・[]工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

製剤に安定剤として添加されている人血清アルブミンは、本邦で製造販売承認を受けた「[]」(承認番号：[])と同一の成分であり、生物由来原料基準に適合している。

2.2.4 製造工程の開発の経緯

国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験)には本剤 50 U 製剤及び 100 U 製剤が使用された。本剤 50 U 製剤及び 200 U 製剤については、開発中に処方が検討され追加された。

製剤の開発段階において、本質的な製造工程の変更はなく、工程の最適化や手順の変更、製剤の製造所の変更及び製造のスケールアップがなされたが、これらの変更は品質に影響を与えないことが確認されている。

なお、国内 3099 試験には申請製法の製剤が使用された。

2.2.5 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(ELISA)、pH、水分、再調製時間、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[]及び[]、並びに定量法(インコボツリヌストキシン A (ELISA) 及び力価([]²⁾))が設定されている。

2.2.6 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

1) 1 U はマウス腹腔内投与による LD₅₀ 値

2) 製剤の力価測定法として設定された[]
[]力価の単位は LD₅₀ により定義されている。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	50 U	3	25 ± 2℃、 60 ± 5%RH	60 カ月	プロモブチルゴム栓 及びガラスバイアル
	100 U	3			
	200 U	3			
加速試験	50 U	4	40 ± 2℃、 75 ± 5%RH	6 カ月	
	100 U	5			
	200 U	3			
苛酷試験	100 U	3	-20 ± 5℃	■ カ月	
光安定性試験	100 U	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近 紫外放射エネルギー 820 W・h/m ² ^{b)}		

a) 長期保存試験及び加速試験は申請製法で製造されたロット、光安定性試験及び苛酷試験は開発段階による製法で製造されたロット

b) 25 ± 5℃、60 ± 5%RH で 24 カ月保存後に光曝露した。

長期保存試験では、すべての規格（50、100 及び 200 U 製剤）において、経時的に■及び■³⁾の増加傾向及び■の低下傾向が認められ、本剤 200 U 製剤の 1 ロットでは 60 カ月保存後に■の増加が認められた。

加速試験では、■及び■の増加傾向、並びに■の低下傾向が認められた。

−20℃の苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてプロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、25℃以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に係る資料について審査を行った結果は、別添のとおりである。

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

本剤の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、*in vivo* 試験では、溶媒として 0.1% ヒト血清アルブミン含有生理食塩液が用いられた。なお、以下では、特に記載のない限り数値は平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウスにおける筋麻痺作用（CTD 4.2.1.1-1）

マウスの右後肢腓腹筋に本剤（0.262、0.328、0.410、0.512 及び 0.641 U/回）、ボトックス（0.262、0.328、0.410、0.512 及び 0.641 U/回）又は Dysport⁴⁾（0.640、0.800、1.000、1.250 及び 1.562 U/回⁵⁾）を 3 回筋肉内投与⁶⁾し、後肢の筋麻痺状態をスコア化⁷⁾することで筋麻痺作用を比較検討した。各投与回別において

3) ■

4) abobotulinumtoxin A を有効成分とする複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素製剤であり、国内未承認薬である。

5) Dysport の用量は、ボトックスと同程度の筋麻痺を示すことが報告されている用量比（J Neural Transm (Vienna) 2012; 119: 13-5）を基に設定された。

6) 2 回目の投与は 1 回目の投与から 6 週後、3 回目の投与は 2 回目の投与から 13 週後とされた。

7) 投与日は 3 回（投与 2、4 及び 6 時間後）、投与日以外は 1 日 1 回、筋麻痺からの回復が認められるまで、後肢の筋麻痺状態が 0 点～3 点でスコア化された（0 点：正常、1 点：足趾の屈曲、2 点：足趾の屈曲及び足関節の脱力、3 点：後肢を引きずる又は後肢が体に膠着している状態（完全な麻痺状態））。

完全な麻痺状態と判断されるスコア（3点）を筋麻痺から回復が認められるまで用量群毎（各10例）に累積化した結果は、表4のとおりであり、いずれの薬剤においても、用量及び投与回数に応じて筋麻痺作用の程度が強くなるとともに、その持続時間も長くなる傾向が認められ、本剤とボトックスの筋麻痺作用は同程度であった。

表4 各投与回別における完全な麻痺状態と判断されるスコア（3点）を筋麻痺から回復が認められるまで用量群毎に累積化した値

	本剤					ボトックス					Dysport				
用量（U）	0.262	0.328	0.410	0.512	0.641	0.262	0.328	0.410	0.512	0.641	0.640	0.800	1.000	1.250	1.562
投与1回目	0	9	21	45	90	0	6	12	39	81	0	27	42	102	147
投与2回目	21	21	0	69	225	0	18	0	33	153	12	6	138	195	342
投与3回目	18	39	195	213	393	150	213	252	312	516	174	231	420	585	786

各群10例

3.1.2 サルにおける筋麻痺作用（CTD 4.2.1.1-2）

サルの左中臀筋に本剤（16 U/kg）又はボトックス（16 U/kg）を、右中臀筋に溶媒をそれぞれ単回筋肉内投与し、覚醒/非拘束下で筋電図を測定⁸⁾して右中臀筋活動電位に対する左中臀筋活動電位から中臀筋活動電位比を算出し、筋麻痺作用を比較検討した。その結果、本剤及びボトックス投与後における筋活動電位比の推移について、いずれも投与1及び2週後に筋活動電位比が強く抑制（本剤：68.5～94.6%、ボトックス：80.1～94.9%）された後、投与9週後から回復が認められ、投与36週後には投与前の値まで回復したことから、筋活動電位から推測される筋麻痺作用及び回復性を含めた経時的推移は本剤とボトックスで同程度と考えられた。

3.1.3 ラットにおける筋麻痺作用（CTD 4.2.1.1-3）

ラットの右後肢腓腹筋に本剤（2、8及び16 U/kg）又は溶媒を週1回10週間、反復筋肉内投与し、オープンフィールド試験、並びに尾懸垂中の後肢外転及び座位中の足指伸展の検討における筋麻痺状態をスコア化⁹⁾することで、筋麻痺作用を検討した。また、最終投与1、17及び26週後に投与部位である右後肢腓腹筋について、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、マーチウス・スカーレットブルー（MSB）染色、NCAM及びネスチンに対する免疫組織染色を行った。その結果、オープンフィールド試験における筋麻痺の最大平均スコアは本剤2、8及び16 U/kg群で、それぞれ1.2、2.2及び3.0であり、それぞれ最終投与15、23及び23週後に筋麻痺作用から回復が認められた。尾懸垂中の後肢外転の検討における筋麻痺の最大平均スコアは本剤2、8及び16 U/kg群で、それぞれ0.6、1.8及び2.0であり、それぞれ最終投与5、15及び17週後に筋麻痺作用から回復が認められた。座位中の足指伸展の検討における筋麻痺の最大平均スコアは本剤2、8及び16 U/kg群で、それぞれ1.3、2.0及び2.0であり、それぞれ最終投与16、25及び25週後に筋麻痺作用から回復が認められた。また、右後肢腓腹筋の病理組織学的検討の結果、最終投与1週後において筋萎縮の指標となる筋繊維サイズの減少、脂肪組織及びコラーゲンの増加、並びにNCAM及びネスチン染色陽性の各所見が本剤の全投与群で認められたが、最終投与26週後においては最終投与1週後で認められた筋繊維サイズの減少、脂肪組織及びコラーゲンの増加の各所見は軽度となり、部分的な筋萎縮からの回復が示された。

8) 筋繊維の活動電位は、投与前、投与日、投与13週後までの週1回及び投与36週後においてそれぞれ1日2回（午前及び午後）、0～0.1 mV及び0.1～0.2 mVの振幅で計測された。

9) 初回投与前、投与1日目及び4日目、2回目投与以降の投与前、並びに最終投与後から解剖までの2週間毎に、筋麻痺の状態が、①オープンフィールド試験、②尾懸垂中の後肢外転の検討、③座位中の足指伸展の検討において、それぞれ以下の基準でスコア化された。

① 0点：正常、1点：足趾の屈曲、2点：足趾の屈曲及び足関節の脱力、3点：後肢を引きずる又は後肢が体に膠着している状態
② 0点：正常、1点：わずかな後肢の外転又は後肢の外転の遅れ、2点：後肢の外転なし
③ 0点：正常、1点：足趾の屈曲、2点：足趾及び肢の屈曲

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・測定方法等	用量 又は処置濃度	投与 経路	所見	CTD
中枢 神経系	CD-1 系マウス (雄各 10 例/群)	一般状態、 自発運動量 ^{a)}	9、20、30、45、 68 U/kg	静脈内	20 U/kg 以上：立毛、静的及び動的動作回数の減少 30 U/kg 以上：体温低下、眼瞼下垂、流涙、筋緊張低下、散瞳 45 U/kg 以上：運動性低下、運動失調、死亡	4.2.1.3-1
心血管 系	CHO 細胞 (各 6 標本/群)	hERG 電流	本薬 10000 U/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	参考 4.2.1.3-2
	カニクイザル (雄各 5～6 例/群)	心拍数、心電図	16 U/kg	筋肉内	影響なし	4.2.1.3-3
	カニクイザル (雌雄各 3 例/群)	血圧、心拍数、 心電図 ^{b)}	4、8、16 U/kg/回、 4 週間間隔で 4 回投与	筋肉内	影響なし	4.2.1.3-4
	カニクイザル (雌雄各 4～6 例/群)	血圧、心拍数、 心電図 ^{c)}	4、8、12 U/kg/回、 4 週間間隔で 10 回投与	筋肉内	影響なし	4.2.1.3-5
	カニクイザル (雌雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、 心電図 ^{d)}	16 U/kg/回、 4、8 又は 12 週間間隔 で 4 回投与	筋肉内	影響なし	4.2.1.3-6
呼吸系	CD-1 系マウス (雄各 10 例/群)	呼吸状態 ^{e)}	9、20、30、45、 68 U/kg	静脈内	30 U/kg 以上：呼吸困難	4.2.1.3-1
消化器 系	SD ラット (雄各 10 例/群)	消化管輸送能	8、16、32 U/kg	筋肉内	影響なし	4.2.1.3-7

a) 単回投与毒性試験において、一般状態は投与 1、3、5、10 及び 14 日目、自発運動量は投与 24、48 及び 72 時間後に評価された。

b) 13 週間反復投与毒性試験の投与 1、5 及び 13 週目に評価された。

c) 9 カ月反復投与毒性試験の投与初日、13、25 及び 37 週目に評価され、さらに投与後 6 カ月間の休薬後にも評価された。

d) 4、8 又は 12 週間間隔で 4 回投与したとき、それぞれ投与 13、25 又は 37 週目に評価された。

e) 単回投与毒性試験において、投与 1、3、5、10 及び 14 日目に評価された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

- 本薬は、ボツリヌス菌由来の複合タンパク質が取り除かれた A 型ボツリヌス毒素であり、既存の複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素であるボトックスと同様に、末梢の神経筋接合部においてシナプス小胞膜タンパク質である Synaptic Vesicle Glycoprotein 2 と結合することで細胞内に取り込まれ、シナプス小胞とシナプス前膜との融合に関与するタンパク質である SNAP-25 を分解し、シナプス小胞からのアセチルコリンの放出を抑制することで、筋麻痺作用を示すと考えられる。なお、複合タンパク質は、消化管中の酸及びタンパク質分解酵素から A 型ボツリヌス毒素を保護し、経口投与における A 型ボツリヌス毒素のバイオアベイラビリティを増加させること（Biologics 2010; 4: 325-32 等）等が報告されているが、本剤の投与経路は筋肉内であり、複合タンパク質の有無による筋麻痺作用への影響はないと考えられる。
- また、マウス及びサルを用いた効力を裏付ける試験（CTD 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2）では、本剤投与により、ボトックスと同程度の筋麻痺作用及び回復性が認められた。
- 以上より、本剤は上肢痙縮に対し改善効果を示すことが期待され则认为。

機構は、提出された非臨床薬理試験成績及び申請者の説明に特段の問題はないものとする。

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

本薬の用量はごく微量であり、生体試料中の本薬を測定することは困難であることから、非臨床薬物動態試験に関する資料は提出されていないが、本薬の吸収及び分布について、申請者は以下のように考察している。また、本薬は、天然アミノ酸で構成されるタンパク質であり、生体内でペプチドや各アミノ酸に代謝され排泄されると考えられることから、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

4.1 吸収

雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの LD₅₀ (約 5000000 U/kg) (CTD 4.2.3.1-2 及び 3) 及び雄性マウスに本剤を単回静脈内投与したときの LD₅₀ (約 50 U/kg) (CTD 4.2.3.1-4) から、経口投与時における絶対的バイオアベイラビリティは約 0.001%と推測された。

4.2 分布

¹²⁵I 標識した A 型ボツリヌス毒素を 0.5~28 nmol/L の濃度でマウス片側横隔膜と反応させたとき、低濃度 (0.5 nmol/L) で反応させた場合においても、神経筋接合部のコリン作動性神経終末に放射能が検出され、コリン作動性神経細胞のシナプス前膜に結合し、不可逆的に取り込まれた。また、シュワン細胞及びアドレナリン作動性神経細胞、並びに筋肉、血管、結合組織及びミエリン鞘では放射能は検出されず、これらの細胞や組織では、A 型ボツリヌス毒素の特異的な結合は認められなかった (Nature 1984; 307: 457-60、J Cell Biol 1986; 103: 521-34 等)。

雄性ラット (各群 3 例/時点) に、¹²⁵I 標識した複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素 (約 344 U) 又は ¹²⁵I 標識した複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素 (約 70 U) を単回筋肉内投与したときの投与総放射能に対する投与筋中放射能の割合は、投与 0.5 時間後ではそれぞれ 66.6%及び 68.7%であり、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.5%及び 1.8%まで減少した。投与総放射能に対する血漿中放射能の割合は、¹²⁵I 標識した複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素では投与 6 時間後に 3.9%、¹²⁵I 標識した複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素では投与 2 時間後に 3.3%と最大となり、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.4%及び 0.6%まで減少した (Toxicon 2003; 42: 461-9)。

雄性マウス (各群 8 例/時点) に、本剤 (0.25 U)、ボトックス (0.25 U) 又は Dysport[®] (1.0 U) を単回筋肉内投与したとき、投与した前脛骨筋では神経細胞接着因子の発現が認められ、その発現量及び経時の変化は各製剤間で同程度であった。また、投与筋の周辺筋肉 (腓腹筋及び大腿四頭筋) においても神経細胞接着因子の発現がわずかに認められたが、その発現量及び経時の変化も各製剤間で同程度であった。これらの結果から、投与筋以外への A 型ボツリヌス毒素の移行はわずかであることが示唆された (Muscle Nerve 2009; 40: 374-80)。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性について

機構は、非臨床薬物動態試験において、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性について検討されていないことから、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性について考察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。

- 本薬は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素であり、天然アミノ酸で構成されるタンパク質である。サルにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4) の結果から無毒性量である 12 U/kg (██████ pg/kg) が非臨床薬物動態試験における最大用量と考えられたが、その用量は微量

であり、生体試料中の本薬を特異的、かつ高感度に定量することは技術的に困難であったため、胎盤通過性及び乳汁移行性に関する非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

- 本薬は、高分子量のタンパク質（約 150 kDa）であることから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）や公表文献（J Hum Lact 1997; 13: 155-8）に基づく、本薬が単純拡散によって胎盤を通過する可能性や乳汁中へ移行する可能性は低いと考えられる。
- また、妊娠ウサギに複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素を 400000 U/kg 又は 1000000 U/kg の用量で単回静脈内投与したとき、胎児の血液にボツリヌス毒素としての生物活性は認められなかったこと（Proc Soc Exp Biol Med 1961; 107: 284-9）、ボツリヌス症を発症した妊婦において、ボツリヌス抗毒素の投与を経て出産した産婦の胎盤液及びその新生児の血清に A 型ボツリヌス毒素は検出されなかったこと（MMWR 1973; 22: 218-23）が報告されていることから、本剤が胎盤を介して胎児に曝露される可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤の妊婦等に対する安全性及び注意喚起の適切性については、生殖発生毒性試験成績等を踏まえて、5.R.1 において引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、及びその他の試験（抗原性試験、*in vitro* 溶血性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 0.1% ヒト血清アルブミン含有生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回筋肉内投与毒性試験、マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験、マウスを用いた単回腹腔内投与毒性試験、並びにマウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 6）。

表 6 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	CTD
雌雄マウス (CD)	筋肉内	本剤及びボトックス 0、5、50、150 (U/kg)	死亡：本剤 50（雄 1/10 例）、本剤 150（雌雄各 10/10 例）、ボトックス 150（雌雄各 10/10 例） 本剤及びボトックス ≥50：運動性低下、運動失調、筋緊張低下、眼瞼下垂、呼吸困難、体重増加抑制、体重低下 150：脱水、閉眼、消瘦	本剤：50 ボトックス：150 (U/kg)	4.2.3.1-1
雄マウス (CD)	経口	本薬 0 ^{a)} 、100、1000、10000 (U)	特記所見なし	> 10000 (U)	4.2.3.1-2
雄マウス (CD)	経口	本薬 0 ^{a)} 、1000、10000、100000 (U)	死亡：100000（雄 4/10 例） ≥10000：体重増加抑制 100000：眼瞼腫脹、立毛、運動性低下、眼窩周囲の脱毛、筋緊張低下、体温低下	100000 (U)	4.2.3.1-3

表 6 単回投与毒性試験成績の概略（続き）

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	CTD
雄マウス (CD)	静脈内	本剤、ボトックス及び Dysport ^{d)} 0、9、20、30、45、68 (U/kg)	死亡：本剤 45（雄 2/10 例）、本剤 68（雄 10/10 例）、ボトックス 45（雄 3/10 例）、ボトックス 68（雄 10/10 例）、Dysport 68（8/10 例） 本剤 ≥20：立毛、静的・動的動作回数減少 ≥30：体温低下、眼瞼下垂、流涙、呼吸困難、筋緊張低下、散瞳 ≥45：運動性低下、運動失調 ボトックス ≥20：静的・動的動作回数減少 ≥30：立毛、体温低下、眼瞼下垂、流涙、呼吸困難、筋緊張低下、散瞳、運動性低下、運動失調 Dysport ≥20：体温低下、静的・動的動作回数減少 ≥30：立毛、眼瞼下垂、流涙、呼吸困難、筋緊張低下、散瞳、運動性低下、運動失調	LD ₅₀ ： 本剤 約 50 ボトックス 約 50 Dysport < 68 (U/kg)	4.2.3.1-4
雄マウス (CD)	腹腔内	本薬 ^{b)} 2,500、3,125、3,910、4,890、6,110、7,640、9,550 (pg)	死亡：4,890（雄 3/10 例）、6,110（雄 3/10 例）、7,640（雄 6/10 例）、9,550（雄 8/10 例）	LD ₅₀ ： 6,9698 (pg)	4.2.3.1-5
雄マウス (CD)	腹腔内	本剤 ^{c)} 3,910、4,890、6,110、7,640、9,550、11,940 (pg)	死亡：4,890（雄 5/10 例）、6,110（雄 7/10 例）、7,640（雄 9/10 例）、9,550（雄 10/10 例）、11,940（雄 9/10 例）	LD ₅₀ ： 5.37 (pg)	4.2.3.1-6
雄ラット (SD)	筋肉内	本剤 0、16、32、64 (U/kg)	死亡：64 ^{d)} （雄 3/3 例） ≥16：後肢麻痺、不安定姿勢、こわばり運動、体重増加抑制 64：運動性低下、重度麻痺、体重低下		参考 4.2.3.1-7
雌雄ラット (SD)	経口	本薬 0 ^{e)} 、300000、1000000、3000000 (U) A 型ボツリヌス毒素複合体 4000、8000、12000 (U)	死亡：本薬 300000（雄 1/5 例、雌 3/5 例）、本薬 1000000（雄 3/5 例、雌 2/5 例）、本薬 3000000（雌雄各 4/5 例）、A 型ボツリヌス毒素複合体 8000（雌雄各 2/5 例）、A 型ボツリヌス毒素複合体 12000（雄 1/5 例、雌 3/5 例） 本薬 300000：体重増加抑制（雌） A 型ボツリヌス毒素複合体 8000：体重増加抑制（雌）	本薬：300000 A 型ボツリヌス毒素複合体： 8000 (U)	4.2.3.1-8

a) 0.1%ウシ血清アルブミン含有 10%ショ糖水溶液

b) 溶媒はヒト血清アルブミン溶液（ヒト血清アルブミンの含有割合は最終報告書に記載なし）

c) 溶媒は 0.2%ヒト血清アルブミン含有生理食塩液

d) 体重低下及び重度麻痺のため投与 3 日後に安楽殺された。

e) 0.1%ヒト血清アルブミン及び 0.9%塩化ナトリウム含有 20 mmol/L リン酸緩衝液

5.2 反復投与毒性試験

サルを用いた反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 7）。主な毒性所見は投与筋（左腓腹筋）の萎縮であった。

表 7 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (U/kg)	主な所見	無毒性量 (U/kg)	CTD
雌雄 カニク イザル	筋肉内 ^{a)}	13 週間 (1 回/4 週間)	本剤及び ボトックス 0、4、8、 16	本剤 ≥4：跛行（雌）、左腓腹筋の減少・小型化・重量低下・びまん性筋線維萎縮・核の密集・炎症細胞を伴う筋線維の変性・線維化の増加、右腓腹筋の筋線維サイズの大小不同 ≥8：跛行（雄）、運動障害、右腓腹筋の核の密集・線維化の増加 16：消瘦（雌）、体重低下 ボトックス ≥4：跛行、左腓腹筋の減少・小型化・重量低下・びまん性筋線維萎縮・核の密集・炎症細胞を伴う筋線維の変性・線維化の増加、右腓腹筋の筋線維サイズの大小不同・核の密集 ≥8：運動障害（雄）、消瘦（雌） 16：運動障害（雌）、体重低下、摂餌量の減少（雌）	本剤：8 ^{b)}	4.2.3.2-3
雌雄 カニク イザル	筋肉内 ^{a)}	9 カ月 (1 回/4 週間) ＋ 休薬 6 カ月 ^{c)}	本剤 0、4、8、 12	≥4：左腓腹筋の萎縮・小型化・重量低下・筋線維サイズの減少（筋線維萎縮）・筋内膜／筋周膜のコラーゲン増加（線維化）・筋線維の変性・脂肪細胞増加、右腓腹筋の重量低下（雌）・筋線維サイズの大小不同、左大腿四頭筋の筋線維サイズの減少（筋線維萎縮）（雄）・筋線維サイズの大小不同 ≥8：跛行（雄）、右腓腹筋の筋線維サイズの減少・筋内膜／筋周膜のコラーゲン増加（線維化）（雄）・脂肪細胞増加、左大腿四頭筋の脂肪細胞増加（雌） 12：左大腿四頭筋の筋線維サイズの減少（筋線維萎縮）（雌） 回復性：あり	12	4.2.3.2-4
雌雄 カニク イザル	筋肉内 ^{a)}	13 週間、25 週間、又は 37 週間 (1 回/4 週間、1 回/8 週間、又は 1 回/12 週間、計 4 回)	本剤 0 ^{d)} 、16	16：体重低下 ^{e)} 、左腓腹筋及び左上腕二頭筋の萎縮・小型化・重量低下・筋線維サイズの減少（筋線維萎縮）・筋線維サイズの大小不同・筋内膜／筋周膜のコラーゲン増加（線維化）・筋線維の変性・脂肪細胞増加、右腓腹筋及び右上腕二頭筋の重量低下 ^{f)} ・筋線維サイズの大小不同		4.2.3.2-5

- a) 左腓腹筋へ投与
b) ボトックスの無毒性量は算出されていない。
c) 0 及び 12 U/kg 群のみ
d) 左腓腹筋及び左上腕二頭筋へ半量ずつ投与
e) 12 週間間隔で計 4 回投与
f) 4 週間間隔投与群のみ

5.3 遺伝毒性試験

本薬は、天然アミノ酸で構成されるタンパク質であることから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、天然アミノ酸で構成されるタンパク質であり、本薬の反復投与毒性試験において前がん病変は認められていないこと、海外における市販後の安全性情報において、本剤との関連性が疑われる腫瘍発生の報告はないこと、及び本薬と薬理作用が類似している他の A 型ボツリヌス毒素製剤であるボトックスにおいても関連性が疑われる腫瘍発生の報告はないことから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、幼若動物を用いた試験が実施された（表 8、表 9）。生殖発生毒性試験のいずれの試験においても本薬投与による次世代への影響は認められなかった。

表 8 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (U/kg)	主な所見	無毒性量 (U/kg)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌雄ウサギ (NZW)	筋肉内 ^{a)}	8 週間（雄）、4 週間（雌） （1 回/2 週） ^{b)}	本剤 0、1.25、2.5、3.5	死亡：3.5（雄 2/20 例） ^{c)} ≥1.25：左腰部筋の筋線維萎縮（雄）、体重増加抑制 ≥2.5：後肢麻痺（雄）、摂餌量減少、体重低下 3.5：左腰部筋の脂肪細胞浸潤（雄）	親動物（一般毒性）：1.25 親動物（生殖能）：3.5	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	筋肉内 ^{d)}	妊娠 6～19 日 （1 回/週、2 回/週、又は 1 回/日）	本剤 1 回/週群 3、10、30 2 回/週群 2、6、18 連日投与群 0、7	親動物： 1 回/週群 ≥3：跛行、左腓腹筋の小型化・重量低下 ≥10：右腓腹筋重量低下 30：体重増加抑制、摂餌量減少 2 回/週群 ≥2：跛行、左腓腹筋の小型化・重量低下 18：体重増加抑制、摂餌量減少、右腓腹筋重量低下 連日投与群 7：跛行、体重増加抑制、摂餌量減少、左腓腹筋の小型化・重量低下、右腓腹筋重量低下 胎児：特記所見なし	親動物（一般毒性）：10（1 回/週）、6（2 回/週） 胚・胎児発生：30（1 回/週）、18（2 回/週）、7（連日投与）	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	筋肉内 ^{a)}	妊娠 6～28 日 （妊娠 6、18、28 日）	本剤 0、1.25、2.5、5	親動物： 死亡：5（6/22 例） ^{e)} 肺の暗色巣、肝臓の表面粗造及び蒼白化 ≥2.5：体重増加抑制、摂餌量減少、糞量減少 5：運動障害、不安定姿勢、跛行、体重低下 胎児：特記所見なし	親動物（一般毒性）：1.25 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-3
	雌ラット (SD)	筋肉内 ^{f)}	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日	本剤 2、6、20 （1 回/週： 妊娠 6、12、19 日、分娩後 6、13、20 日） 0、3 （連日投与）	母動物： 1 回/週群 ≥2：左後肢の跛行、左腓腹筋の萎縮・小型化 ≥6：左後肢に隣接する腹部の限局性膨隆 20：体重増加抑制、摂餌量減少 連日投与群 3：左後肢の跛行、左後肢に隣接する腹部の限局性膨隆、体重増加抑制、摂餌量減少、左腓腹筋の萎縮・小型化 F1 出生児：特記所見なし	母動物（一般毒性）：6（1 回/週） F1 出生児の発生：20（1 回/週）、3（連日投与）	4.2.3.5.3-1

a) 左腰部筋へ投与

b) 雌雄とも交配開始の前日に 2 回目の投与を行い、剖検前日に最終投与を行った。

c) 本剤投与に起因する筋麻痺作用による顕著な摂餌量減少が原因であると考察されている。

d) 左腓腹筋へ投与

e) 6 例のうち、1 例は後肢麻痺のため妊娠 24 日目に途中解剖とされ、5 例は妊娠 23 日から 29 日にかけて流産し途中解剖とされた。流産した動物では、流産前に体重低下及び摂餌量減少が認められた。

f) 左又は右腓腹筋へ投与

表 9 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (U/kg)	主な所見 ^{a)}	無毒性量 (U/kg)	CTD
幼若雌雄ラット (SD)	筋肉内 ^{b)}	9 週間 (出生後 3 週から 2 週間間隔で 5 回投与) + 休薬 6 週間	本剤 0、5、10、30	≥5: 殿筋の萎縮、体重増加抑制、摂餌量減少 (雄)、脛骨長低値 (雄)、血清クレアチニン低値、殿筋重量低下・小型化、総骨密度・総骨面積・総骨量の低値、骨内膜長・骨膜長・皮質骨厚の低値、殿筋筋線維萎縮・筋線維変性・脂肪細胞増加、大腿骨・骨髄の脂肪細胞増加 (雄)、大腿骨及び脛骨の骨量減少 (雄)、大腿二頭筋の筋線維萎縮 (雄) ≥10: 後肢の跛行、摂餌量減少 (雌)、脛骨長低値 (雌)、精巣又は精巣上体の小型化、胸骨骨髄の脂肪細胞増加 (雄)、大腿骨及び脛骨の骨量減少 (雌)、大腿二頭筋の筋線維萎縮 (雌) 30: 後肢の麻痺、精巣及び精巣上体の重量低下 (雄)、精巣の精細管萎縮・精巣上体の精子減少及び精子肉芽腫 (雄) ^{c)}、大腿骨・骨髄の脂肪細胞増加 (雌) 回復性: あり	< 5	4.2.3.5.4-2

- a) 検査項目: 一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、脛骨長測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、性成熟評価及び行動学的評価 (驚愕反射、聴覚反射及び恐怖反応)、剖検、器官重量測定、骨密度測定 (大腿骨及び腰椎)、病理組織学的検査。休薬群においては 14 週齢時に交配させ性周期検査及び交配検査を行い、妊娠 13 日目に黄体数・着床前胚損失率・着床後死亡率・生存胎児数を検査
- b) 左又は右殿筋へ投与
- c) 摂餌量減少を伴う成長遅延又は一般状態の悪化による二次的影響であると考察されている。

5.6 局所刺激性試験

本薬の筋肉内投与時及び皮内投与時における刺激性は、サルを用いた筋肉内投与による反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3~5)、ウサギを用いた筋肉内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)、ウサギを用いた筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-3)、ラットを用いた筋肉内投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)、幼若ラットを用いた筋肉内投与による毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2)、ウサギを用いた皮内投与による抗原性試験 (CTD 4.2.3.7.1-1~2) 等に基づき評価され、本薬の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。また、眼局所刺激性試験が実施され (表 10)、本薬は眼刺激性を示さないと考えられた。

表 10 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄ウサギ(Himalayan)	本剤として 100 U を含む溶液 0.1 mL を右眼結膜嚢内に投与	特記所見なし	4.2.3.6-1

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 抗原性試験

抗原性試験が実施され (表 11)、本剤群では中和活性を有さない抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出されたが、ボトックス群及び Dysport⁴⁾群では中和活性を有する抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出された。

表 11 抗原性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌 ウサギ (NZW)	本剤 25 U 又はボトックス 25 U を 2 週間に 1 回、10 週間（計 5 回）皮下投与し（各群 12 例）、血清中の抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和活性を検討	本剤群では抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は検出されず、ボトックス群では 4 例で中和活性を有する抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出された。	4.2.3.7.1-1
雌 ウサギ (NZW)	本剤（16 若しくは 25 U）、ボトックス（16 若しくは 25 U）を 2～10 週間に 1 回、36 週間（計 9 回）皮下投与、又は Dysport ⁹⁾ （20 若しくは 40 U）を 2～5 週間に 1 回、21 週間（計 6 回）皮下投与し（各群 20 例）、血清中の抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和活性を検討	投与 15 週目において、本剤群及びボトックス群ではそれぞれ 7 及び 9 例で中和活性を有さない抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出され、Dysport 群では 19 例で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出され、うち 15 例で中和活性が認められた。 投与 36 週目において、本剤群では 1 例で中和活性を有さない抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出され、ボトックス群では 7 例で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が検出され、うち 4 例で中和活性が認められた。	4.2.3.7.1-2

5.7.2 In vitro 溶血性試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

ヒト血液を用いた溶血性試験が実施され、本薬に溶血性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本剤の妊婦等に対する安全性及び注意喚起の適切性について

機構は、本剤の生殖発生毒性試験成績や他のボツリヌス毒素製剤での知見等を踏まえ、本剤の妊婦及び授乳婦等に対する安全性及び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、以下の理由を踏まえ、本剤の添付文書において、妊婦等については治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与するよう注意喚起を行うことが適切であると判断した旨を説明した。

- 本剤のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-3）では流産が認められたが、当該所見は体重低下及び摂餌量減少を伴っていたことから、母体に対する毒性に起因した二次的な影響と考えられ（5.5 参照）、本剤のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-2）では本剤投与による胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。また、本薬は、高分子量のタンパク質であり、本薬が単純拡散によって胎盤を通過する可能性は低く、妊婦等に本剤を投与した際に、本薬が胎盤を介して胎児に曝露される可能性は低いと考える（4.R.1 参照）。
- 妊娠中の患者への本剤の投与経験は限られているが、本剤の海外臨床試験では妊婦に対する投与は 21 例で報告されており、このうち 7 例では稽留流産、自然流産¹⁰⁾、人工中絶（各 2 例）、枯死卵（1 例）が認められ、残りの 14 例では正常な新生児が誕生した。流産等に係る有害事象が認められた 7 例のうち 3 例（自然流産 2 例¹⁰⁾、枯死卵 1 例）は本剤との因果関係が否定されなかったが、被験者の既往歴や年齢等から、いずれも本剤との因果関係がある可能性は低い（Unlikely related）と判断された。また、海外における本剤の製造販売後安全性情報¹¹⁾において 12 例の妊婦への投与報告がなされており、このうち転帰が明らかである出産に至った 5 例のうち、4 例では正常な新生児が誕生し、1 例では自然流産が認められたが、当該患者は妊婦及び胎児への影響が懸念されている併用薬（ガバペンチン、エスシタロプラムシュウ酸塩、プロプラノロール塩酸塩、ジアゼパム、コデインリン酸塩水和物及びパラセタモール）が投与されていたことから、当該流産が本剤投与に関連する可能性は低いと考える。
- A 型ボツリヌス毒素製剤であるボトックスが妊娠初期に投与された患者において、胎児の死亡が報告されているが、当該患者の年齢や双胎妊娠、併用薬物投与歴、当該妊娠前の流産の既往歴を含む

10) このうち 1 例は、臨床経過の詳細は不明であったが、保守的に自然流産として集計された。

11) 定期的安全性最新報告（集計期間 2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 1,403,638 人・年）

リスク要因を考慮した上で、当該胎児死亡がボトックス投与に起因したものと判断することは困難であると考察されている（Mov Discord 2005; 20: 1081-2）。

また、申請者は、以下の理由を踏まえ、本剤の添付文書において、授乳婦については治療上の有益性及び母乳影響の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起することが適切であると判断した旨を説明した。

- 本薬の乳汁移行性に関する検討は行われていないが、乳汁中へ移行する可能性は低いと考えられ（4.R.1 参照）、本剤のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-1）においても特段の懸念は認められなかった。なお、ボトックスが投与された授乳婦の母乳を摂取した新生児及び乳幼児において、ボトックス投与に起因した有害事象は認められなかったことが報告されている（Reproductive Toxicology 2018; 80: 145）。

機構は、以下のように考える。

- 妊婦等に対する本剤投与について、本剤の生殖発生毒性試験では胎児に対する明らかな懸念は認められておらず、また、本剤の海外の臨床試験や製造販売後安全性情報においても、現時点では妊娠中の患者への本剤の投与経験は限られているが、胎児に対する明らかな懸念は認められていない。
- 授乳婦に対する本剤投与について、本剤の乳汁移行性に関する検討は行われていないものの、乳汁中へ移行する可能性は低いとの申請者の説明は理解可能であり、また、本剤の生殖発生毒性試験においても出生児に対する懸念は特段認められていない。
- A 型ボツリヌス毒素製剤であるボトックスやボトックスビスタ注用 50 単位では、本邦において妊婦及び授乳婦等に対する投与は禁忌と設定されている一方で、B 型ボツリヌス毒素製剤であるナーブロック筋注 2500 単位については、妊婦及び授乳婦等に対する投与は禁忌として設定されていない。また、本剤の欧米における添付文書においても、妊婦及び授乳婦等に対する投与は禁忌として設定されていない。
- 以上の点等を踏まえると、現時点では、本邦における本剤の添付文書において、妊婦及び授乳婦等に対する投与を禁忌と設定する必要性は低く、申請者の提案する注意喚起の内容に大きな問題はないと考えるが、本剤の妊婦及び授乳婦等における安全性等については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

なお、機構は、今般提出されたその他の試験成績に特段の問題はないものとする。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

ヒト血清中の抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体は、それぞれ時間分解蛍光免疫測定法及びマウス片側横隔膜分析法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として、海外第 I 相薬力学試験（参考 CTD 5.3.4.1-1: BTC60201-9901 試験、参考 CTD 5.3.4.1-2: MRZ60201-0113/1 試験、参考 CTD 5.3.4.1-3: MRZ60201-0709/1 試験）の成績が提出された。薬物動態試験については、本薬の用量はごく微量であり、生体試料中の本薬を測定することは困難であることか

ら、実施されていない。なお、以下では、例えば BTC60201-9901 試験を 9901 試験、MRZ60201-0113/1 を 0113 試験と記載するように、試験番号「BTC60201-」及び「MRZ60201- /1」等を略して記載する。

6.2.1 薬力学試験

外国人健康成人男性（薬力学評価例数：14 例）を対象に、グループ 1 では右足に本剤 4 U 及び左足にボトックス 4 U を、グループ 2 では右足にボトックス 4 U 及び左足に本剤 4 U をそれぞれ単回筋肉内投与し、最大上電気刺激後の筋電図により短趾伸筋の複合筋活動電位の振幅を測定した結果、ベースラインから各時点までの変化量は、表 12 のとおりであった（参考 CTD 5.3.4.1-1: 9901 試験）。

表 12 ベースラインから各時点までの短趾伸筋における複合筋活動電位の振幅の変化量

測定時期	グループ 1 (7 例)		グループ 2 (7 例)	
	本剤	ボトックス	本剤	ボトックス
1 日目	-4.56 ± 1.75	-2.55 ± 2.04	-3.39 ± 3.59	-3.45 ± 1.70
2 日目	-5.58 ± 2.71	-4.75 ± 3.28	-4.57 ± 4.43	-5.13 ± 3.13
3 日目	-7.17 ± 3.61	-5.90 ± 4.41	-5.06 ± 3.30	-5.85 ± 3.58
4 日目	-7.63 ± 3.17	-6.01 ± 3.47	-5.71 ± 4.23	-6.13 ± 2.90
7 日目	-8.54 ± 3.32	-7.02 ± 3.52	-6.40 ± 3.34	-7.00 ± 2.88
9 日目	-8.74 ± 3.74	-7.38 ± 3.46	-5.94 ± 3.46	-6.76 ± 3.02
11 日目	-8.74 ± 3.61	-7.30 ± 2.99	-5.89 ± 3.76	-6.93 ± 3.45
14 日目	-9.17 ± 3.77	-7.39 ± 3.15	-5.80 ± 3.22	-7.19 ± 2.95
30 日目	-8.27 ± 3.85	-7.18 ± 2.64	-5.57 ± 4.17	-6.63 ± 2.82
60 日目	-8.04 ± 2.78	-5.24 ± 3.37	-4.47 ± 4.05	-5.60 ± 3.37
90 日目	-7.50 ± 2.88	-4.38 ± 3.03	-3.52 ± 4.39	-5.35 ± 3.14

単位：mV、平均値±標準偏差

外国人健康成人男性（薬力学評価例数：26 例）を対象に、一方の足の短趾伸筋に本剤 2、4 又は 16 U 又は 32 U を、反対側の足の短趾伸筋にボトックス 2、4、16 又は 32 U をそれぞれ単回筋肉内投与し、投与 4 週後における最大上電気刺激後の筋電図により短趾伸筋における複合筋活動電位の M 波振幅を測定した結果、ベースラインからの低下率は、表 13 のとおりであった（参考 CTD 5.3.4.1-2: 0113 試験）。

表 13 ベースラインから投与 4 週後の短趾伸筋における複合筋活動電位の低下率

	本剤				ボトックス			
	2 U	4 U	16 U	32 U	2 U	4 U	16 U	32 U
評価例数	7	7	6	6	7	7	6	6
M 波振幅の低下率 (%)	55.5 ± 9.73	48.0 ± 17.40	55.9 ± 18.30	30.1 ± 18.50	56.3 ± 17.18	64.4 ± 28.03	52.1 ± 19.32	27.5 ± 9.93

平均値±標準偏差、低下率 = (投与 4 週後の M 波振幅 / ベースライン時の M 波振幅) × 100

外国人健康成人女性（薬力学評価例数：23 例）を対象に、本剤 5 U、Vistable¹²⁾ 5 U 又は Dysport⁴⁾ 12.5 U のうち各被験者でいずれか 2 種の薬剤を、左右の眼窩上縁から額側 3 cm 上の額に単回筋肉内投与したとき、投与 6 週後の無汗領域の最大面積は表 14 のとおりであり、本剤と Vistable では大きな違いは認められず、隣接する筋肉への拡散は同程度と考えられた（参考 CTD 5.3.4.1-3: 0709 試験）。

表 14 投与 6 週後の無汗領域の最大面積

	本剤	Vistable	Dysport
評価例数	13	16	17
無汗領域の最大面積 (mm ²)	325.0 ± 32.85	373.9 ± 31.01	460.2 ± 30.53
本剤との差の平均値 [90%CI]	—	48.9 [-3.7, 101.5]	135.2 [84.1, 186.4]

最小二乗平均値±標準誤差

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

12) ボトックスと同一の複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする製剤であり、国内ではボトックスビスタ注用 50 単位として承認されている。

提出された薬力学試験成績から本剤とボトックス等の他の A 型ボツリヌス毒素による効果（筋肉の麻痺における経時変化及び持続時間、並びに拡散領域等）に大きな違いはない旨を申請者は説明していることについて、本薬の作用機序等も踏まえると本剤の効果に関する申請者の説明に大きな問題はなく、また提出された薬力学試験成績に特段の問題は認められていないと判断した。

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 15 に示す国内第Ⅲ相試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外臨床試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。なお、以下では、例えば BTC60201_3099_1 試験を 3099 試験、MRZ60201/SP/3001 を 3001 試験と記載するように、試験番号「BTC60201_1」及び「MRZ60201/SP/」等を略して記載する。

表 15 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	3099試験 5.3.5.1-1	Ⅲ	脳卒中後の 上肢痙縮 患者	【忍容性導入期】 11 【二重盲検期】 100 【非盲検継続期】^{a)} 100	【忍容性導入期】 本剤 400 U を片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に単回筋肉内投与 【二重盲検期】 プラセボ、本剤 250 U 又は 400 U を片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に単回筋肉内投与 【非盲検継続期】 本剤 400 U を片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に 10～14 週間の投与間隔で 3 回筋肉内投与	有効性 安全性

a) 忍容性導入期又は二重盲検期を完了し、再投与適格性評価基準を満たす患者は非盲検継続期に移行した。

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験＜2015 年 11 月～2018 年 4 月＞）

脳卒中後の上肢痙縮を有する患者¹³⁾（目標症例数：忍容性導入期 10 例、二重盲検期 99 例、非盲検継続期 109 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、国内第Ⅲ相試験が実施された。本試験は、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期から構成され、忍容性導入期及び非盲検継続期は非盲検非対照デザインとして、二重盲検期はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとしてそれぞれ実施された。忍容性導入期において本剤の忍容性が確認された後に二重盲検期を開始することとされ、忍容性導入期又は二重盲検期を完了し、再投与適格性評価基準¹⁴⁾を満たす患者は非盲検継続期に移行可能とされた。

13) 主な選択・除外基準は以下のとおりである。

- ・忍容性導入期又は二重盲検期におけるスクリーニング時の 6 カ月以上前に発症した脳卒中により片側の手関節及び手指関節に痙縮が認められ、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない又はボツリヌス毒素製剤の最終投与から各スクリーニング時まで 16 週間以上経過している患者
- ・忍容性導入期又は二重盲検期において、スクリーニング時及びベースライン時の手関節の屈曲における MAS スコアが 3 以上、かつ手指関節の屈曲における MAS スコアが 2 以上であり、さらに忍容性導入期ではスクリーニング時及びベースライン時の肘関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上、二重盲検期（忍容性導入期において 400 U 投与の忍容性が確認された場合）では肘関節の屈曲及び/又は前腕の回内における MAS スコアが 2 以上の患者
- ・スクリーニング時及びベースライン時の DAS スコアが 1 つ以上の項目（手の衛生状態、疼痛、着衣動作又は肢位）で 2 以上の患者
- ・忍容性導入期又は二重盲検期（忍容性導入期において 400 U 投与の忍容性が確認された場合）において、治験責任（分担）医師の判断により 400 U による投与が適切であると考えられ、母指関節に痙縮が認められ、MAS スコアが 2 以上の患者、又は母指関節に痙縮は認められないが、母指関節以外の上肢における治療が必要と判断された患者

14) 主な再投与適格性評価基準は以下のとおりである。

- ・治験責任（分担）医師の判断により上肢に予定される用量を投与することが適切であると考えられる患者
- ・抗凝固療法を受けている場合、活性化部分トロンボプラスチン時間値が 80 秒以下又は国際標準比が 2.5 以下の患者
- ・来院時に投与予定部位に感染又は炎症が認められない患者

① 忍容性導入期

忍容性導入期における本剤の投与対象筋、用量及び投与部位数は表 16 のとおりであり、規定された片腕の各投与対象筋に対し規定の本剤各用量を単回筋肉内投与することとされ、評価期間は 12 週間と設定された。なお、忍容性導入期における安全性評価に基づき、二重盲検期及び非盲検継続期における本剤の用量¹⁵⁾を検討することとされた。

表 16 忍容性導入期における投与対象筋、用量及び投与部位数

	投与対象筋	本剤の用量	投与部位数 (部位/筋)
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	50 U (1.0 mL)	1～2
	尺側手根屈筋	50 U (1.0 mL)	1～2
手指関節の屈曲	深指屈筋	50 U (1.0 mL)	1～2
	浅指屈筋	50 U (1.0 mL)	1～2
前腕の回内	円回内筋	50 U (1.0 mL)	1～2
肘関節の屈曲	上腕二頭筋	100 U (2.0 mL)	2～4
	上腕筋 ^{a)}	50 U (1.0 mL)	1～2
母指関節の屈曲	長母指屈筋 ^{a)}	20 U (0.4 mL)	1
	母指内転筋 ^{a)}	20 U (0.4 mL)	1
	短母指屈筋又は母指対立筋 ^{a)}	10 U (0.2 mL)	1
計		400 U (8.0 mL)	—

a) 母指関節に痙縮が認められる場合には、母指関節に作用する筋に本剤を投与することとされ、母指関節に痙縮が認められない場合には、上腕筋に本剤を投与することとされた。

総投与症例 11 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされ、このうち 1 例は評価期間終了後に治験担当医師の判断により非盲検継続期に移行せず治験中止とされた。

有効性の評価項目とされた手関節の屈曲における MAS スコア¹⁶⁾のベースラインから投与 12 週間までの変化量の AUC (平均値±標準偏差) は、 -16.18 ± 8.11 であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、45.5% (5/11 例) に認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、27.3% (3/11 例) に認められ、その内訳は注射部位内出血 (2 例) 及び筋力低下 (1 例) であった。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数、呼吸数及び体重) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

② 二重盲検期

忍容性導入期において本剤 400 U 投与の忍容性が確認されたことから、二重盲検期における本剤の用量群として 250 U 群及び 400 U 群が設定された¹⁵⁾。投与対象筋、用量及び投与部位数は表 17 のとおりであり、規定された片腕の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こととされ、評価期間は 12 週間と設定された。

15) 忍容性導入期における 400 U 投与の安全性は、治験依頼者 (Merz 社) 及び独立データモニタリング委員会によって評価され、忍容性が確認された場合は、二重盲検期の用量群として 250 U 群及び 400 U 群を設定し、非盲検継続期の用量を 400 U とし、忍容性が確認できなかった場合は、二重盲検期の用量群として 150 U 群及び 240 U 群を設定し、非盲検継続期の用量を 240 U とすることとされた。

16) 痙縮の重症度を 6 段階で評価する指標

0: 筋緊張の亢進はない、1: 軽度の筋緊張亢進がある。引っ掛かりとその消失、又は屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある、1.5: 軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の 1/2 以下で認める、2: よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能、3: かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難、4: 患部は固まり、屈曲・伸展は困難

表 17 二重盲検期における投与対象筋、用量及び投与部位数

	投与対象筋	250 U 群	400 U 群	投与部位数 (部位/筋)
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	31.25 U (1.0 mL)	50 U (1.0 mL)	1~2
	尺側手根屈筋	31.25 U (1.0 mL)	50 U (1.0 mL)	1~2
手指関節の屈曲	深指屈筋	31.25 U (1.0 mL)	50 U (1.0 mL)	1~2
	浅指屈筋	31.25 U (1.0 mL)	50 U (1.0 mL)	1~2
前腕の回内	円回内筋	31.25 U (1.0 mL)	50 U (1.0 mL)	1~2
肘関節の屈曲	上腕二頭筋	62.5 U (2.0 mL)	100 U (2.0 mL)	2~4
	上腕筋 ^{a)}	31.25 U (1.0 mL)	50 U (1.0 mL)	1~2
母指関節の屈曲	長母指屈筋 ^{a)}	12.5 U (0.4 mL)	20 U (0.4 mL)	1
	母指内転筋 ^{a)}	12.5 U (0.4 mL)	20 U (0.4 mL)	1
	短母指屈筋又は母指対立筋 ^{a)}	6.25 U (0.2 mL)	10 U (0.2 mL)	1
計		250 U (8.0 mL)	400 U (8.0 mL)	—

a) 母指関節に痙縮が認められる場合には、母指関節に作用する筋に本剤を投与することとされ、母指関節に痙縮が認められないには、上腕筋に本剤を投与することとされた。

無作為化症例 100 例（プラセボ 250 U 群 11 例、プラセボ 400 U 群 22 例、本剤 250 U 群 23 例、本剤 400 U 群 44 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 FAS であった。このうち、治験中止例は 10 例（0 例、3 例、1 例、6 例）であり、中止理由は効果が十分と判断されたことに伴う中止（0 例、0 例、0 例、4 例）、有害事象（0 例、2 例、0 例、1 例）、安全性を考慮した中止（0 例、1 例、0 例、1 例）、治験責任（分担）医師の異動に伴う中止（0 例、0 例、1 例、0 例）であった。

主要評価項目である手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC は表 18 のとおりであり、本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群と各プラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。

表 18 手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC (3099 試験: 二重盲検期、FAS)

投与群		評価例数	ベースラインからの 変化量の AUC ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)c)}
250 U 投与	プラセボ群	11	-3.86 ± 6.27	-8.35	p = 0.0031
	本剤群	23	-11.27 ± 7.74	[-13.64, -3.05]	
400 U 投与	プラセボ群	22	-5.65 ± 6.77	-7.75	p = 0.0014
	本剤群	44	-13.09 ± 9.67	[-12.39, -3.10]	

平均値±標準偏差、BOCF（連続した欠測値はベースライン値で補充）

a) ベースラインからの MAS スコアの変化量の評価時点は、投与 1、4、6、8 及び 12 週後とされた。

b) 治験実施医療機関、投与群及び性別を因子、ベースラインの手関節の屈曲における MAS スコアを共変量とした共分散分析に基づく。

c) 本剤各投与群とプラセボ群との比較は階層的手順（400 U 投与において本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた場合にのみ、250 U 投与における本剤群とプラセボ群との比較検定を行う）により行った。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ 250 U 群の 36.4%（4/11 例）、プラセボ 400 U 群の 36.4%（8/22 例）、本剤 250 U 群の 43.5%（10/23 例）、本剤 400 U 群の 50.0%（22/44 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ 250 U 群の 1 例（胆石摘出）、本剤 250 U 群の 1 例（大腿骨骨折）及び本剤 400 U 群の 1 例（リウマチ性多発筋痛）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た。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 250 U 群の 8.7%（2/23 例）及び本剤 400 U 群の 6.8%（3/44 例）に認められ、その内訳はそれぞれ、紅斑、皮下出血（各 1 例）及び構語障害・筋力低下、構語障害・嚥下障害、筋骨格痛（各 1 例）であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数、呼吸数及び体重）について、臨床的に問題となる変動は認めなかった。

③ 非盲検継続期

忍容性導入期において本剤 400 U 投与の忍容性が確認されたことから、非盲検継続期における用量は

400 U が設定された¹⁵⁾。本剤の投与対象筋、用量及び投与部位数は表 19 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、片腕の各投与対象筋に対して合計 400 U となるように本剤各用量を筋肉内投与することとされた。投与回数は忍容性導入期又は二重盲検期を併せて最大 4 回（非盲検継続期のみで最大 3 回）とされ、投与間隔は 2 及び 3 回目投与（忍容性導入期又は二重盲検期を併せた投与回数、以下同様）では 10～14 週間¹⁷⁾、4 回目投与では 12 週間と設定された。評価期間は最大 40 週間と設定された。

表 19 非盲検継続期における投与対象筋、用量及び投与部位数

	投与筋	本剤の用量	投与部位数 (部位/筋)
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	25～100 U (0.5～2.0 mL)	1～2
	尺側手根屈筋	20～100 U (0.4～2.0 mL)	1～2
手指関節の屈曲	深指屈筋	25～100 U (0.5～2.0 mL)	1～2
	浅指屈筋	25～100 U (0.5～2.0 mL)	1～2
前腕の回内	方形回内筋	10～50 U (0.2～1.0 mL)	1
	円回内筋	25～75 U (0.5～1.5 mL)	1～2
肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25～100 U (0.5～2.0 mL)	1～3
	上腕二頭筋	50～200 U (1.0～4.0 mL)	2～4
	上腕筋	25～100 U (0.5～2.0 mL)	1～2
母指関節の屈曲	長母指屈筋 ^{a)}	10～50 U (0.2～1.0 mL)	1
	母指内転筋 ^{a)}	5～30 U (0.1～0.6 mL)	1
	短母指屈筋又は母指対立筋 ^{a)}	5～30 U (0.1～0.6 mL)	1
計		400 U (8.0 mL)	—

a) 母指関節に痙縮が認められる場合には、母指関節に作用する筋に本剤を投与することとされた。

忍容性導入期を完了した 10 例及び二重盲検期を完了した 90 例が非盲検継続期に移行し、総投与症例 100 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた。このうち、治験中止例は 18 例であり、中止理由は効果が十分と判断されたことに伴う中止（9 例）、被験者からの申し出（4 例）、治験責任（分担）医師の異動に伴う中止（3 例）、有害事象（2 例）であった。

有効性の評価項目とされた本剤の各投与後（2～4 回目投与後）の MAS スコアのベースラインからの変化量は、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤の各投与後（2～4 回目投与後）の MAS スコアのベースラインからの変化量（3099 試験：非盲検継続期、FAS）

	評価時点	1 回目投与時からの変化量 ^{a)}			各投与開始時（2～4 回目投与時）からの変化量 ^{b)}		
		2 回目投与	3 回目投与	4 回目投与	2 回目投与	3 回目投与	4 回目投与
手関節の屈曲	投与 4 週後	-1.43 ± 0.78 (99)	-1.49 ± 0.74 (89)	-1.50 ± 0.69 (82)	-0.91 ± 0.76 (99)	-0.63 ± 0.73 (89)	-0.49 ± 0.67 (82)
	投与 10～14 週後 ^{c)}	-0.88 ± 0.69 (91)	-1.01 ± 0.69 (82)	-1.22 ± 0.72 (82)	-0.41 ± 0.72 (91)	-0.16 ± 0.57 (82)	-0.21 ± 0.64 (82)
手指関節の屈曲	投与 4 週後	-1.18 ± 0.82 (99)	-1.25 ± 0.78 (89)	-1.23 ± 0.77 (82)	-0.86 ± 0.71 (99)	-0.66 ± 0.67 (89)	-0.53 ± 0.73 (82)
	投与 10～14 週後 ^{c)}	-0.59 ± 0.71 (91)	-0.70 ± 0.83 (82)	-0.82 ± 0.77 (82)	-0.29 ± 0.61 (91)	-0.13 ± 0.67 (82)	-0.12 ± 0.70 (82)
前腕の回内	投与 4 週後	-1.02 ± 0.73 (99)	-1.05 ± 0.75 (89)	-1.05 ± 0.71 (82)	-0.61 ± 0.64 (99)	-0.44 ± 0.64 (89)	-0.32 ± 0.50 (82)
	投与 10～14 週後 ^{c)}	-0.56 ± 0.65 (91)	-0.70 ± 0.76 (82)	-0.80 ± 0.80 (82)	-0.19 ± 0.51 (91)	-0.08 ± 0.62 (82)	-0.13 ± 0.57 (82)
肘関節の屈曲	投与 4 週後	-0.88 ± 0.70 (99)	-0.89 ± 0.68 (89)	-0.83 ± 0.60 (82)	-0.69 ± 0.67 (99)	-0.49 ± 0.67 (89)	-0.35 ± 0.60 (82)
	投与 10～14 週後 ^{c)}	-0.45 ± 0.53 (91)	-0.51 ± 0.62 (82)	-0.65 ± 0.62 (82)	-0.19 ± 0.61 (91)	-0.13 ± 0.54 (82)	-0.10 ± 0.65 (82)
母指関節の屈曲	投与 4 週後	-1.08 ± 0.73 (51)	-0.93 ± 0.79 (41)	-0.85 ± 0.79 (44)	-0.92 ± 0.76 (51)	-0.66 ± 0.71 (41)	-0.49 ± 0.69 (44)
	投与 10～14 週後 ^{c)}	-0.29 ± 0.66 (42)	-0.36 ± 0.62 (44)	-0.59 ± 0.62 (44)	-0.18 ± 0.54 (42)	-0.11 ± 0.57 (44)	-0.23 ± 0.59 (44)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 忍容性導入期又は二重盲検期における本剤投与開始時（1 回目投与時）をベースラインとしたときの変化量

b) 各投与開始時（2～4 回目投与時）をベースラインとしたときからの変化量

c) 2 回目投与及び 3 回目投与は投与 10～14 週後、4 回目投与は投与 12 週後が評価時点とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 65.0%（65/100 例）に認められた。死亡例は認められなかった。

17) 2 及び 3 回目投与の評価期間について、すべての被験者に対して本剤投与 10 週後に治験責任（分担）医師による再投与適格性評価（本報告書脚注 14）を参照）が実施され、投与の可否が判断された。投与 10 週後に本剤の投与がなされなかった被験者は、投与 12 週後に再投与適格性評価が実施され、投与 12 週後においても本剤の投与がなされなかった被験者は、さらに投与 14 週後に再投与適格性評価が実施され、それぞれ投与の可否が判断された。投与 14 週後に再投与適格性評価が実施され、本剤の投与がなされなかった被験者は治験中止とされた。

死亡以外の重篤な有害事象は 4 例（胆石症、腸の軸捻転、臨床検査、及び手根管症候群各 1 例）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た。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 6.0%（6/100 例）に認められ、その内訳は筋力低下・筋緊張低下、筋力低下、筋肉内出血、湿疹、蕁麻疹、末梢性浮腫（各 1 例）であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数、呼吸数及び体重）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

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 上肢痙縮に対する本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）における主要評価項目を「手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC」と設定したことの適切性を含めて、痙縮による機能低下に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 3099 試験の二重盲検期における主要評価項目の指標として、痙縮の重症度を 6 段階で評価する MAS スコア¹⁶⁾を用いた。MAS スコアは、痙縮の病態の変化を評価する指標として国内外で汎用されており、類薬であるボトックスの臨床試験においても MAS スコアを用いた評価が行われていた（Phys Ther 1987; 67: 206-7、J Neurol 2010; 257: 1330-7 等）。また、主要評価項目では、患者ごとに最大の効果が得られる時点が異なることを考慮した評価を行うために、MAS スコアのベースラインからの変化量に基づいた AUC を用いて評価を行うこととした。なお、有効性評価の均質化のために、国内 3099 試験では、治験責任（分担）医師及び理学療法士に対し、MAS スコアを用いた評価方法に関するトレーニングを事前に実施した。
- 国内 3099 試験の結果、二重盲検期において、手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC について、本剤群とプラセボ群との間に統計的な有意差が認められた（表 18）。また、副次評価項目である手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 4 週後までの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群でそれぞれ -1.11 ± 0.85 及び -1.35 ± 0.99 であり、痙縮患者にとって臨床的に意義のある改善をもたらす最小の変化量として算出されている $-0.76 \sim -0.48$ （Eur J Phys Rehabil Med 2019; 55: 754-60）よりも改善の程度は大きかった。
- 国内 3099 試験の二重盲検期における手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内における MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量の推移は表 21 のとおりであり、多くの評価時点において、プラセボ群と比較して本剤群における MAS スコアのベースラインからの変化量は大きく、投与部位の違いによる有効性への影響も認められなかった。

表 21 MAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量の推移 (3099 試験: 二重盲検期、FAS)

		250 U 投与			400 U 投与		
		プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)}
手 関 節 の 屈 曲	評価例数	11	23		22	44	
	ベースライン	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00		3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	
	投与 1 週後	-0.36 ± 0.50	-0.96 ± 0.80	-0.73 [-1.21, -0.24]	-0.48 ± 0.61	-1.09 ± 0.72	-0.66 [-1.01, -0.31]
	投与 4 週後	-0.27 ± 0.47	-1.11 ± 0.85	-0.92 [-1.49, -0.36]	-0.52 ± 0.81	-1.35 ± 0.99	-0.85 [-1.35, -0.35]
	投与 6 週後	-0.36 ± 0.64	-1.00 ± 0.77	-0.72 [-1.24, -0.19]	-0.57 ± 0.81	-1.26 ± 1.00	-0.73 [-1.22, -0.24]
	投与 8 週後	-0.36 ± 0.64	-0.98 ± 0.75	-0.69 [-1.22, -0.16]	-0.52 ± 0.63	-1.14 ± 0.91	-0.63 [-1.07, -0.19]
手 指 関 節 の 屈 曲	評価例数	11	23		22	44	
	ベースライン	2.64 ± 0.50	2.61 ± 0.50		2.64 ± 0.49	2.80 ± 0.41	
	投与 1 週後	-0.32 ± 0.46	-0.65 ± 0.59	-0.38 [-0.77, 0.01]	-0.48 ± 0.57	-0.83 ± 0.60	-0.32 [-0.62, -0.02]
	投与 4 週後	-0.27 ± 0.52	-0.72 ± 0.62	-0.53 [-0.95, -0.10]	-0.41 ± 0.73	-1.00 ± 0.81	-0.53 [-0.94, -0.12]
	投与 6 週後	-0.18 ± 0.78	-0.63 ± 0.68	-0.53 [-1.06, 0.00]	-0.48 ± 0.72	-1.06 ± 0.81	-0.53 [-0.95, -0.11]
	投与 8 週後	-0.18 ± 0.78	-0.63 ± 0.68	-0.48 [-1.02, 0.06]	-0.39 ± 0.72	-0.85 ± 0.77	-0.40 [-0.80, 0.00]
前 腕 の 回 内	評価例数	11	23		22	44	
	ベースライン	2.45 ± 0.69	2.43 ± 0.64		2.52 ± 0.55	2.38 ± 0.66	
	投与 1 週後	-0.36 ± 0.45	-0.52 ± 0.61	-0.24 [-0.66, 0.17]	-0.36 ± 0.49	-0.66 ± 0.73	-0.38 [-0.71, -0.05]
	投与 4 週後	-0.27 ± 0.47	-0.67 ± 0.54	-0.48 [-0.85, -0.10]	-0.39 ± 0.58	-0.75 ± 0.74	-0.46 [-0.80, -0.12]
	投与 6 週後	-0.14 ± 0.55	-0.72 ± 0.62	-0.68 [-1.09, -0.26]	-0.45 ± 0.65	-0.78 ± 0.78	-0.42 [-0.79, -0.04]
	投与 8 週後	-0.09 ± 0.54	-0.80 ± 0.67	-0.83 [-1.25, -0.41]	-0.36 ± 0.52	-0.72 ± 0.76	-0.44 [-0.76, -0.11]
肘 関 節 の 屈 曲	評価例数	11	23		22	44	
	ベースライン	2.55 ± 0.52	2.39 ± 0.64		2.36 ± 0.49	2.53 ± 0.56	
	投与 1 週後	-0.41 ± 0.54	-0.46 ± 0.50	-0.18 [-0.53, 0.18]	-0.20 ± 0.40	-0.76 ± 0.63	-0.54 [-0.84, -0.24]
	投与 4 週後	-0.27 ± 0.41	-0.57 ± 0.53	-0.39 [-0.76, -0.03]	-0.30 ± 0.59	-0.84 ± 0.70	-0.51 [-0.85, -0.17]
	投与 6 週後	-0.27 ± 0.47	-0.70 ± 0.54	-0.56 [-0.91, -0.21]	-0.32 ± 0.59	-0.80 ± 0.62	-0.44 [-0.75, -0.14]
	投与 8 週後	-0.27 ± 0.47	-0.67 ± 0.56	-0.55 [-0.90, -0.20]	-0.34 ± 0.54	-0.72 ± 0.63	-0.36 [-0.67, -0.04]
母 指 関 節 の 屈 曲	評価例数	4	10		10	23	
	ベースライン	3.00 ± 0.00	2.10 ± 0.32		2.40 ± 0.52	2.39 ± 0.50	
	投与 1 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.41	-0.03 [-1.00, 0.94]	-0.40 ± 0.66	-0.70 ± 0.65	-0.34 [-0.84, 0.16]
	投与 4 週後	-0.38 ± 0.75	-0.70 ± 0.42	-0.90 [-1.90, 0.09]	-0.55 ± 0.64	-0.91 ± 0.67	-0.37 [-0.92, 0.18]
	投与 6 週後	-0.63 ± 0.75	-0.65 ± 0.47	-0.56 [-1.90, 0.77]	-0.25 ± 0.42	-0.91 ± 0.67	-0.65 [-1.15, -0.16]
	投与 8 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.47	0.03 [-1.12, 1.18]	-0.20 ± 0.59	-0.74 ± 0.65	-0.57 [-1.09, -0.06]
母 指 関 節 の 屈 曲	評価例数	4	10		10	23	
	ベースライン	3.00 ± 0.00	2.10 ± 0.32		2.40 ± 0.52	2.39 ± 0.50	
	投与 1 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.41	-0.03 [-1.00, 0.94]	-0.40 ± 0.66	-0.70 ± 0.65	-0.34 [-0.84, 0.16]
	投与 4 週後	-0.38 ± 0.75	-0.70 ± 0.42	-0.90 [-1.90, 0.09]	-0.55 ± 0.64	-0.91 ± 0.67	-0.37 [-0.92, 0.18]
	投与 6 週後	-0.63 ± 0.75	-0.65 ± 0.47	-0.56 [-1.90, 0.77]	-0.25 ± 0.42	-0.91 ± 0.67	-0.65 [-1.15, -0.16]
	投与 8 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.47	0.03 [-1.12, 1.18]	-0.20 ± 0.59	-0.74 ± 0.65	-0.57 [-1.09, -0.06]
母 指 関 節 の 屈 曲	評価例数	4	10		10	23	
	ベースライン	3.00 ± 0.00	2.10 ± 0.32		2.40 ± 0.52	2.39 ± 0.50	
	投与 1 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.41	-0.03 [-1.00, 0.94]	-0.40 ± 0.66	-0.70 ± 0.65	-0.34 [-0.84, 0.16]
	投与 4 週後	-0.38 ± 0.75	-0.70 ± 0.42	-0.90 [-1.90, 0.09]	-0.55 ± 0.64	-0.91 ± 0.67	-0.37 [-0.92, 0.18]
	投与 6 週後	-0.63 ± 0.75	-0.65 ± 0.47	-0.56 [-1.90, 0.77]	-0.25 ± 0.42	-0.91 ± 0.67	-0.65 [-1.15, -0.16]
	投与 8 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.47	0.03 [-1.12, 1.18]	-0.20 ± 0.59	-0.74 ± 0.65	-0.57 [-1.09, -0.06]
母 指 関 節 の 屈 曲	評価例数	4	10		10	23	
	ベースライン	3.00 ± 0.00	2.10 ± 0.32		2.40 ± 0.52	2.39 ± 0.50	
	投与 1 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.41	-0.03 [-1.00, 0.94]	-0.40 ± 0.66	-0.70 ± 0.65	-0.34 [-0.84, 0.16]
	投与 4 週後	-0.38 ± 0.75	-0.70 ± 0.42	-0.90 [-1.90, 0.09]	-0.55 ± 0.64	-0.91 ± 0.67	-0.37 [-0.92, 0.18]
	投与 6 週後	-0.63 ± 0.75	-0.65 ± 0.47	-0.56 [-1.90, 0.77]	-0.25 ± 0.42	-0.91 ± 0.67	-0.65 [-1.15, -0.16]
	投与 8 週後	-0.38 ± 0.75	-0.50 ± 0.47	0.03 [-1.12, 1.18]	-0.20 ± 0.59	-0.74 ± 0.65	-0.57 [-1.09, -0.06]

平均値 ± 標準偏差、BOCF (連続した欠測値はベースライン値で補完)

a) 群間差 [95%信頼区間]、治験実施医療機関、投与群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づく。

- 国内 3099 試験の非盲検継続期における本剤 400 U の各投与後 (2~4 回目投与後) の MAS スコアのベースラインからの変化量の結果から、反復投与による継続的な改善が認められた (表 20)。
- 国内 3099 試験では、上肢機能障害の評価として、表 22 に示す 4 項目 (手の衛生状態、着衣動作、肢位、疼痛) について、それぞれ 4 段階で評価する DAS スコア¹⁸⁾を用いた。DAS スコアは、痙縮の原因疾患に関わらず、上肢痙縮患者の機能障害度の改善を反映する評価指標であり、DAS スコアの改善が筋緊張の減少及び生活の質 (QOL) の改善に関連することが示されている (N Engl J Med 2002; 347: 395-400、AAPM & R 2012; 4: 4-10 等)。

18) 上肢機能障害の程度を 4 段階で評価する指標

0: 障害なし、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 (正常活動に多くの努力や補助の両者又はいずれか一方を要する)、3: 高度の障害 (正常活動が制限される)

表 22 DAS スコアによる上肢痙縮の機能障害評価基準

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

- 国内 3099 試験の二重盲検期における DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量の推移は表 23 のとおりであり、いずれの評価項目においても概ね本剤の投与により上肢機能障害の改善傾向が認められ、DAS スコアにおける主要な評価項目では、本剤 250 U 群よりも本剤 400 U 群の方がプラセボとの群間差においてより改善傾向が認められた。疼痛における本剤 400 U 群とプラセボ 400 U 群の群間差は小さかったが、ベースライン値の疼痛の DAS スコアが 0（障害なし）であった被験者がプラセボ 400 U 群 54.5%（12/22 例）、本剤 400 U 群 65.9%（29/44 例）であり、いずれの群もベースライン時に疼痛を有する患者が少なく、プラセボ 250U 群（36.4%（4/11 例））及び本剤 250U 群（26.1%（6/23 例））よりもその割合が高かったことが原因と考えられた。

表 23 DAS スコアのベースラインから各評価時点までの変化量の推移（3099 試験：二重盲検期、FAS）

		250 U 投与			400 U 投与		
		プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)}	プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)}
評価例数		11	23		22	44	
主要な評価項目 ^{b)}	ベースライン	2.18 ± 0.40	2.43 ± 0.51		2.14 ± 0.35	2.36 ± 0.49	
	投与 4 週後	-0.09 ± 0.54	-0.70 ± 0.82	-0.42 [-0.95, 0.11]	-0.18 ± 0.39	-0.73 ± 0.79	-0.52 [-0.89, -0.15]
	投与 6 週後	-0.09 ± 0.54	-0.57 ± 0.59	-0.34 [-0.76, 0.07]	-0.18 ± 0.59	-0.75 ± 0.78	-0.53 [-0.93, -0.13]
	投与 8 週後	0.00 ± 0.45	-0.61 ± 0.66	-0.53 [-0.99, -0.07]	-0.23 ± 0.53	-0.70 ± 0.82	-0.40 [-0.79, 0.00]
	投与 12 週後	0.00 ± 0.45	-0.35 ± 0.49	-0.33 [-0.70, 0.04]	-0.05 ± 0.49	-0.41 ± 0.79	-0.27 [-0.62, 0.08]
手の衛生状態	ベースライン	2.18 ± 0.40	1.91 ± 0.67		1.68 ± 0.78	1.75 ± 0.89	
	投与 4 週後	-0.36 ± 0.67	-0.61 ± 0.72	-0.47 [-0.97, 0.02]	-0.09 ± 0.29	-0.41 ± 0.58	-0.30 [-0.55, -0.05]
	投与 6 週後	-0.36 ± 0.67	-0.48 ± 0.59	-0.22 [-0.71, 0.27]	-0.14 ± 0.35	-0.50 ± 0.66	-0.34 [-0.64, -0.05]
	投与 8 週後	-0.36 ± 0.67	-0.43 ± 0.59	-0.17 [-0.66, 0.32]	-0.27 ± 0.46	-0.41 ± 0.62	-0.12 [-0.41, 0.16]
	投与 12 週後	-0.36 ± 0.81	-0.30 ± 0.56	-0.04 [-0.55, 0.48]	-0.14 ± 0.35	-0.23 ± 0.71	-0.07 [-0.39, 0.24]
着衣動作	ベースライン	1.91 ± 0.70	1.87 ± 0.63		1.55 ± 0.60	1.73 ± 0.66	
	投与 4 週後	0.27 ± 0.65	-0.39 ± 0.72	-0.75 [-1.23, -0.27]	-0.05 ± 0.21	-0.27 ± 0.50	-0.23 [-0.45, 0.00]
	投与 6 週後	0.18 ± 0.60	-0.13 ± 0.55	-0.35 [-0.77, 0.08]	-0.14 ± 0.35	-0.27 ± 0.59	-0.17 [-0.44, 0.09]
	投与 8 週後	0.18 ± 0.60	-0.13 ± 0.63	-0.36 [-0.80, 0.08]	-0.09 ± 0.43	-0.34 ± 0.57	-0.27 [-0.54, 0.00]
	投与 12 週後	0.27 ± 0.65	-0.13 ± 0.55	-0.42 [-0.82, -0.02]	0.00 ± 0.44	-0.18 ± 0.66	-0.19 [-0.50, 0.12]
肢位	ベースライン	1.73 ± 0.47	2.00 ± 0.74		1.91 ± 0.53	1.95 ± 0.68	
	投与 4 週後	0.18 ± 0.40	-0.52 ± 0.79	-0.66 [-1.18, -0.13]	-0.09 ± 0.43	-0.55 ± 0.85	-0.45 [-0.79, -0.10]
	投与 6 週後	0.18 ± 0.40	-0.52 ± 0.67	-0.61 [-1.05, -0.17]	-0.05 ± 0.65	-0.64 ± 0.81	-0.57 [-0.93, -0.20]
	投与 8 週後	-0.18 ± 0.40	-0.48 ± 0.59	-0.64 [-1.06, -0.23]	-0.14 ± 0.47	-0.57 ± 0.79	-0.41 [-0.73, -0.09]
	投与 12 週後	0.09 ± 0.54	-0.39 ± 0.50	-0.48 [-0.87, -0.09]	0.14 ± 0.56	-0.36 ± 0.75	-0.48 [-0.80, -0.16]
疼痛	ベースライン	0.82 ± 0.75	1.04 ± 0.77		0.50 ± 0.60	0.52 ± 0.82	
	投与 4 週後	0.09 ± 0.30	-0.52 ± 0.59	-0.54 [-0.89, -0.19]	-0.09 ± 0.29	-0.09 ± 0.52	0.01 [-0.21, 0.24]
	投与 6 週後	0.09 ± 0.30	-0.52 ± 0.67	-0.54 [-0.94, -0.14]	-0.05 ± 0.49	-0.05 ± 0.48	-0.01 [-0.26, 0.23]
	投与 8 週後	0.27 ± 0.47	-0.52 ± 0.67	-0.64 [-1.04, -0.25]	0.00 ± 0.44	-0.02 ± 0.59	-0.01 [-0.28, 0.27]
	投与 12 週後	0.18 ± 0.60	-0.43 ± 0.73	-0.63 [-1.13, -0.14]	-0.09 ± 0.43	-0.07 ± 0.50	0.02 [-0.21, 0.25]

平均値±標準偏差、BOCF（連続した欠測値はベースライン値で補完）

a) 群間差 [95%信頼区間]、治験実施医療機関、投与群及び性別を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づく。

b) 各患者において、4つの評価項目（手の衛生状態、着衣動作、肢位、疼痛）のうち、主な治療ターゲットとして規定された1つの項目が DAS スコアにおける「主要な評価項目」とされた。主要な評価項目の内訳は、「手の衛生状態」が 34.0%（34/100 例）、「着衣動作」が 23.0%（23/100 例）、「肢位」が 43.0%（43/100 例）であり、「疼痛」の該当者はいなかった。

- 以上より、本剤の投与によって、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、以上の申請者の説明について了承した。

7.R.1.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、患者背景及びリハビリテーションの実施の有無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、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）における手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC について、背景因子別及び各リハビリテーション実施の有無別の結果は表 24 及び表 25 のとおりであり、一部の項目においては対象例数が少なく評価が困難であったが、各部分集団解析において本剤 400 U 群ではプラセボ 400 U 群と比較して MAS スコアが改善する傾向が認められており、本剤の有効性に明確に影響を及ぼす因子は認められないと考えることを説明した。

表 24 背景因子別の手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC
(3099 試験: 二重盲検期、FAS)

背景因子		250 U 投与		400 U 投与	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
年齢	65 歳未満	0.22 ± 2.73 (6)	-13.43 ± 1.97 (12)	-5.35 ± 1.93 (16)	-11.07 ± 1.68 (27)
	65 歳以上	-7.78 ± 3.55 (5)	-10.20 ± 4.00 (11)	-5.67 ± 4.76 (6)	-17.50 ± 2.89 (17)
性別	男性	-2.57 ± 2.32 (8)	-10.88 ± 1.60 (18)	-6.29 ± 2.46 (15)	-11.45 ± 1.64 (34)
	女性	-10.38 ± 5.11 (3)	-10.78 ± 6.33 (5)	-3.98 ± 3.11 (7)	-18.43 ± 2.72 (10)
体重 ^{a)}	64.3 kg 未満	-6.40 ± 2.66 (8)	-12.96 ± 3.14 (9)	-5.56 ± 2.76 (11)	-16.95 ± 2.00 (22)
	64.3 kg 以上	-1.74 ± 4.83 (3)	-12.93 ± 2.48 (14)	-6.17 ± 3.51 (11)	-10.07 ± 3.24 (22)
脳卒中発症後期間 ^{b)}	73.38 カ月未満	-3.75 ± 3.38 (4)	-15.42 ± 3.24 (10)	-8.27 ± 2.95 (12)	-13.32 ± 2.05 (24)
	73.38 カ月以上	-6.02 ± 3.23 (7)	-13.40 ± 2.38 (13)	-5.74 ± 3.50 (10)	-14.78 ± 2.57 (19)
A 型ボツリヌス製剤の 治療歴	あり	-5.36 ± 2.35 (10)	-14.01 ± 1.89 (20)	-5.33 ± 2.42 (18)	-12.23 ± 2.05 (32)
	なし	0.00 (1)	-5.58 ± 2.90 (3)	-4.73 ± 5.24 (4)	-15.50 ± 3.71 (12)
薬物治療以外の 併用療法の有無	あり	-5.57 ± 2.55 (9)	-12.62 ± 2.11 (19)	-7.15 ± 2.03 (21)	-13.50 ± 1.61 (38)
	なし	-5.82 (2)	-19.14 ± 0.84 (4)	-8.19 (1)	-17.94 ± 5.06 (6)

最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）、2 例の値は最小二乗平均値、BOCF（連続した欠測値はベースライン値で補完）

a) 体重の中央値（64.3kg）により層別

b) 脳卒中発症後期間の中央値（73.38 カ月）により層別

なお、本剤 400 U 群の 1 例は脳卒中発症後の期間が不明であったため、評価例数から除外された。

表 25 各リハビリテーション実施の有無別の手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC
(3099 試験: 二重盲検期、FAS)

リハビリテーション		250 U 投与		400 U 投与	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
理学療法	あり	-7.61 ± 2.86 (6)	-10.68 ± 2.48 (13)	-7.98 ± 2.49 (16)	-12.76 ± 1.92 (28)
	なし	1.60 ± 4.25 (3)	-12.78 ± 3.47 (6)	-3.74 ± 2.97 (5)	-17.05 ± 2.52 (10)
作業療法	あり	-6.12 ± 2.93 (7)	-15.85 ± 2.45 (13)	-7.74 ± 2.72 (13)	-12.77 ± 1.92 (24)
	なし	-2.95 (2)	-6.15 ± 3.00 (6)	-5.13 ± 3.60 (8)	-14.00 ± 3.16 (14)
理学療法及び作業療法	あり	-10.04 ± 3.22 (4)	-14.24 ± 2.33 (9)	-8.34 ± 3.17 (11)	-13.09 ± 2.17 (20)
	なし	0.17 ± 3.30 (5)	-10.45 ± 2.52 (10)	-5.80 ± 2.81 (10)	-14.34 ± 2.51 (18)
装具使用 ^{a)}	あり	-3.50 ± 3.61 (3)	1.55 ± 4.47 (5)	-4.63 ± 2.71 (10)	-16.10 ± 2.27 (15)
	なし	-5.36 ± 2.78 (6)	-14.95 ± 2.04 (14)	-10.54 ± 2.84 (11)	-12.13 ± 2.11 (23)
歩行補助用具（杖）使用	あり	-	-5.75 (2)	0.91 ± 6.15 (5)	-12.41 ± 6.15 (3)
	なし	-5.91 ± 2.49 (9)	-13.86 ± 2.18 (17)	-7.67 ± 2.30 (16)	-13.55 ± 1.73 (35)

最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）、2 例の値は最小二乗平均値、BOCF（連続した欠測値はベースライン値で補完）

a) 上肢用装具、下肢用装具、短下肢装具及びその他の装具の使用

機構は、国内 3099 試験における背景因子及びリハビリテーション実施の有無別の解析結果から、これらの因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、上肢痙縮患者に対する本剤の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。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）における二重盲検期の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して有害事象の発現割合は高く、本剤投与では本剤 250 U 群よりも本剤 400 U 群で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。一方、重篤な有害事象や治験中止に至った有害事象については、いずれの投与群においても発現状況に大きな違いは認められず、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。事象別では、本剤群ではプラセボ群と比較して、特に上咽頭炎の発現割合が高かったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重篤な有害事象は認められなかった。

表 26 二重盲検期における有害事象の発現状況（3099 試験: 安全性解析対象集団）

	プラセボ群 ^{a)}	本剤群		
		全体	250 U 群	400 U 群
評価例数	33	67	23	44
すべての有害事象	12 (36.4)	32 (47.8)	10 (43.5)	22 (50.0)
重篤な有害事象	1 (3.0)	2 (3.0)	1 (4.3)	1 (2.3)
治験中止に至った有害事象	2 (6.1)	1 (1.5)	0	1 (2.3)
主な有害事象				
上咽頭炎	2 (6.1)	12 (17.9)	3 (13.0)	9 (20.5)
関節痛	0 (0)	3 (4.5)	1 (4.3)	2 (4.5)
挫傷	0 (0)	3 (4.5)	0 (0)	3 (6.8)
咽頭炎	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	2 (4.5)
上気道感染	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	2 (4.5)
転倒	2 (6.1)	2 (3.0)	1 (4.3)	1 (2.3)
背部痛	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	2 (4.5)
筋骨格痛	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	2 (4.5)
嘔吐	0 (0)	2 (3.0)	1 (4.3)	1 (2.3)
そう痒症	0 (0)	2 (3.0)	1 (4.3)	1 (2.3)
構語障害	0 (0)	2 (3.0)	0 (0)	2 (4.5)

発現例数（発現割合（％））

a) プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体

- 国内 3099 試験における本剤反復投与時の有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。投与回数別の発現状況について、投与回数の増加に伴って有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。また、非盲検継続期における投与間隔別の発現状況について、多くの患者が 10 週間での投与間隔であり、有害事象の発現例数は概ね 1～2 例と少ないことから評価は困難であるが、投与間隔が最も短い 10 週間における有害事象の発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。

表 27 本剤反復投与時の有害事象の発現状況 (3099 試験: 安全性解析対象集団)

	忍容性導入期又は二重盲検期＋非盲検継続期 ^{a)}					非盲検継続期 ^{b)}		
	全体	本剤の投与回数別				投与間隔別		
		1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	10 週間	12 週間	14 週間
評価例数	108	108	97	88	58	55	9	6
すべての有害事象	76 (70.4)	46 (42.6)	33 (34.0)	27 (30.7)	18 (31.0)	35 (63.6)	7 (77.8)	5 (83.3)
重篤な有害事象	6 (5.6)	3 (2.8)	1 (1.0)	2 (2.3)	0 (0)	1 (1.8)	1 (11.1)	0 (0)
治験中止に至った有害事象	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
主な有害事象								
上咽頭炎	24 (22.2)	15 (13.9)	6 (6.2)	6 (6.8)	5 (8.6)	6 (10.9)	4 (44.4)	3 (50.0)
挫傷	9 (8.3)	4 (3.7)	2 (2.1)	3 (3.4)	0 (0)	2 (3.6)	0 (0)	1 (16.7)
転倒	8 (7.4)	2 (1.9)	2 (2.1)	3 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)
背部痛	5 (4.6)	3 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
筋力低下	4 (3.7)	3 (2.8)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
筋骨格痛	4 (3.7)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0)	1 (16.7)
湿疹	4 (3.7)	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.1)	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (11.1)	0 (0)
関節痛	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
創傷	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.3)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
下痢	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)
筋痙直	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)

発現例数 (発現割合 (%))

- a) 忍容性導入期又は二重盲検期における本剤の単回投与時及び非盲検継続期における本剤の複数回投与時における全体とそれぞれの投与回数別における有害事象の発現状況 (二重盲検期は本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体を示す。また、二重盲検期にプラセボを単回投与とされ、非盲検継続期で本剤を初めて投与された患者は当該投与を 1 回目の投与として集計された。)
- b) 非盲検継続期における 2 及び 3 回目投与時の投与間隔は 10～14 週間とされ、いずれの投与時も投与間隔が 10 週間、12 週間又は 14 週間 (±3 日を許容) である患者における投与間隔別の有害事象の発現状況

- 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾ 及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾) 併合解析における有害事象の発現状況は表 28 のとおりであった。二重盲検期の単回投与において、有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.6% (3/182 例) 及び本剤投与群で 4.2% (12/283 例) に認められ、その内訳は、プラセボ群で腎癌、膀胱結石、頭蓋内血腫 (各 1 例)、本剤投与群で末梢性虚血 2 例、肺炎・てんかん、腓腫大、尿路感染、尿路性敗血症、胆道仙痛、蜂巣炎、てんかん・不全対麻痺・てんかん重積状態、リハビリテーション療法、高血圧・回転性めまい、慢性気管支炎 (各 1 例)) であったが、死亡例は認められず、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。事象別では、本剤群ではプラセボ群と比較して、特にてんかんの発現が多かったが、治験薬との因果関係は否定された。また、投与回数の増加に伴って増加する有害事象は認められなかった。

- 19) 脳卒中後の外国人上肢痙縮患者 (目標症例数: 300 例) を対象に、プラセボ又は本剤 400 U を単回筋肉内投与し、評価期間を 12 週間とした二重盲検期、及び二重盲検期を完了し、継続投与が適格と判断された患者を対象に本剤 400 U/回を最大 3 回投与まで筋肉内投与し、評価期間を最大 36 週間 (各投与後の評価期間: 12 週間) とした非盲検継続期から構成される海外第Ⅲ相試験。二重盲検期では、手関節 (150 U)、手指関節 (100 U) 又は肘関節 (200 U) の屈曲に作用する筋に対して、それぞれを主要標的部位と設定して固定された用量が投与され、主要標的部位と設定されていないそれ以外の手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内に作用する筋に対しては患者の症状に応じて規定された用量幅でプラセボ又は本剤が投与された。また、非盲検継続期では、患者の症状に応じて二重盲検期と同様の各投与対象筋に対して規定された用量幅で本剤が投与された。
- 20) 脳卒中後の外国人上肢痙縮患者 (目標症例数: 140 例) を対象に、プラセボ又は本剤 400 U を単回筋肉内投与し、評価期間を 12～20 週間とした二重盲検期、及び二重盲検期を完了した患者を対象に本剤 400 U/回を最大 5 回投与まで筋肉内投与し、評価期間を最大 69 週間 (各投与後の評価期間: 12 週間、最終投与後の観察期間: 最大 20 週間) とした非盲検継続期から構成される海外第Ⅲ相試験。二重盲検期では、手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内に作用する筋に固定された用量のプラセボ又は本剤が投与され、非盲検継続期では、患者の症状に応じて二重盲検期と同様の各投与対象筋に対して規定された用量幅で本剤が投与された。

表 28 海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）の併合解析における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	単回投与 ^{a)} (二重盲検期)		反復投与 ^{b)} (二重盲検期及び非盲検継続期)
	プラセボ群	本剤 400 U 群	本剤 400 U
評価例数	182	283	456
すべての有害事象	39 (21.4)	72 (25.4)	206 (45.2)
重篤な有害事象	3 (1.6)	12 (4.2)	57 (12.5)
治験中止に至った有害事象	2 (1.1)	1 (0.4)	20 (4.4)
主な有害事象			
てんかん	0 (0)	6 (2.1)	17 (3.7)
上気道感染	1 (0.5)	4 (1.4)	14 (3.1)
四肢痛	0 (0)	4 (1.4)	9 (2.0)
頭痛	4 (2.2)	3 (1.1)	8 (1.8)
高血圧	2 (1.1)	3 (1.1)	11 (2.4)
筋痙直	2 (1.1)	2 (0.7)	16 (3.5)
γ-GTP 増加	1 (0.5)	1 (0.4)	15 (3.3)
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.4)	9 (2.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	1 (0.4)	9 (2.0)
国際標準比増加 ^{c)}	0 (0)	1 (0.4)	9 (2.0)

発現例数（発現割合（%））

- a) 二重盲検期におけるプラセボ投与及び本剤投与の有害事象の発現状況
b) 二重盲検期における本剤の単回投与時及び非盲検継続期における本剤の複数回投与時の有害事象の発現状況（二重盲検期にプラセボを単回投与とされ、非盲検継続期で本剤を初めて投与された患者は非盲検継続期の本剤投与時のデータが集計された。）
c) プロトロンビン時間国際標準比の増加

機構は、以上の国内外の臨床試験成績における有害事象の発現状況に加え、本剤の作用機序や海外の製造販売後安全性情報等を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と判断した。なお、機構は、本剤の安全性を評価する上で、注目すべき事象について、以下のとおり検討した。

7.R.2.2 遠隔筋への影響について

申請者は、本剤による投与筋以外の遠隔筋への影響について以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）併合解析における遠隔筋への作用に関連する有害事象²¹⁾の発現状況は、表 29 のとおりであった。

国内 3099 試験の二重盲検期では本剤群でのみ 4.5%（3/67 例）に有害事象が認められ、このうち、構語障害・筋力低下、構語障害・嚥下障害（各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。治療期間全体の本剤反復投与では 8.3%（9/108 例）に有害事象が認められ、このうち非盲検継続期では筋力低下、筋力低下・筋緊張低下（各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。忍容性導入期では、2 例（筋力低下、眼瞼下垂）に認められ、このうち筋力低下については治験薬との因果関係は否定されなかった。国内 3099 試験では、遠隔筋への作用に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）併合解析に関し、二重盲検期の単回投与では、本剤群においてプラセボ群と比較して口内乾燥の発現割合が高く、本剤群の 3 例の口内乾燥の事象は治験薬との因果関係は否定されなかったが、発現した口内乾燥はいずれの投与群においても重篤な有害事象は認め

21) MedDRA PT で以下に該当する事象

調節障害、反射消失、誤嚥、ボツリヌス中毒、徐脈、球麻痺、便秘、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、横隔膜麻痺、複視、口内乾燥、構語障害、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、顔面麻痺、顔面不全麻痺、不全片麻痺、舌下神経不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、第 3 脳神経不全麻痺、麻痺性イレウス、第 4 脳神経不全麻痺、不全単麻痺、筋力低下、麻痺、不全対麻痺、不全麻痺、脳神経不全麻痺、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、骨盤底筋力低下、誤嚥性肺炎、瞳孔反射障害、四肢不全麻痺、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全、会話障害、三叉神経不全麻痺、尿閉、霧視、声帯麻痺、声帯不全麻痺

られなかった。治療期間全体の本剤反復投与では 5.9% (27/456 例) に有害事象が認められ、このうち、筋力低下 (7 例)、口内乾燥 (4 例)、便秘、嚥下障害 (各 2 例)、複視、尿閉、骨盤底筋力低下 (各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかったが、重篤な有害事象は認められなかった。また、重篤な有害事象として、不全片麻痺 (2 例)、不全対麻痺、呼吸困難 (各 1 例) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 29 国内 3099 試験及び海外第Ⅲ相試験 (3001 試験及び 0410 試験) の併合解析における遠隔筋への作用に関連する有害事象の発現状況 (単回投与: 二重盲検期、反復投与: 治験期間全体、安全性解析対象集団)

	単回投与				反復投与 [○]	
	国内 3099 試験		海外第Ⅲ相試験併合解析		国内 3099 試験 [Ⓐ]	海外第Ⅲ相試験併合解析 [Ⓔ]
	プラセボ群 [Ⓐ]	本剤群 [Ⓑ]	プラセボ群	本剤群		
評価例数	33	67	182	283	108	456
すべての有害事象	0	3 (4.5)	4 (2.2)	8 (2.8)	9 (8.3)	27 (5.9)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.4)	0	4 (0.9)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
主な有害事象						
口内乾燥	0	0	1 (0.5)	4 (1.4)	0	5 (1.1)
便秘	0	1 (1.5)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.9)	7 (1.5)
筋力低下	0	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (3.7)	8 (1.8)
不全片麻痺	0	0	0	0	0	2 (0.4)
複視	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.4)
嚥下障害	0	1 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	2 (0.4)
構語障害	0	2 (3.0)	0	0	2 (1.9)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- a) プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体
b) 本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体
c) 忍容性導入期又は二重盲検期における本剤の単回投与時及び非盲検継続期における本剤の複数回投与時の有害事象の発現状況 (二重盲検期にプラセボを単回投与し、非盲検継続期で本剤を初めて投与された患者は非盲検継続期の本剤投与時のデータが集計された)
d) 国内 3099 試験: 忍容性導入期又は二重盲検期+非盲検継続期
e) 海外第Ⅲ相試験 (3001 試験及び 0410 試験) 併合解析: 二重盲検期+非盲検継続期

海外における本剤の製造販売後安全性情報²²⁾において、遠隔筋への作用に関連する有害事象は 79 例 117 件 (0.83 件/10,000 人・年) に認められた。重篤な有害事象は 21 例に 36 件認められ、このうち、16 例 29 件 (嚥下障害、不全片麻痺、嚥下障害、会話障害、複視、ボツリヌス中毒、呼吸困難 (各 1 例 1 件)、嚥下障害・構語障害、麻痺・呼吸困難、嚥下障害・筋力低下、嚥下障害・構語障害、複視・嚥下障害、筋力低下・筋力低下、呼吸不全・会話障害、不全片麻痺・会話障害 (各 1 例 2 件)、嚥下障害 (1 例 6 件)) については本剤との因果関係は否定されなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象のうち、上肢痙縮に係る症例は 4 例に 6 件認められ、転帰は回復 (嚥下障害)、不明 (嚥下障害、嚥下障害・筋力低下) 又は回復したが後遺症あり (不全片麻痺・会話障害) であった。

以上より申請者は、国内外の臨床試験では遠隔筋への作用に関連する有害事象の発現は少なかったが、海外の製造販売後安全性情報において重篤な有害事象も報告されていることを踏まえ、添付文書において、類薬であるボトックスと同様に遠隔筋に関する注意喚起を行い、製造販売後においても遠隔筋への作用に関連する有害事象の発現状況を注視することを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 過敏症反応の発現リスクについて

22) 定期的安全性最新報告 (集計期間 2005 年 5 月 31 日～2018 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 1,403,638 人・年) を基に、神経障害に関連する適応症 (眼瞼痙攣、上肢痙縮、下肢痙縮、上下肢痙縮、頸部ジストニア/斜頸) を対象に検討された。

申請者は、本剤の過敏症反応の発現リスクについて、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）併合解析における過敏症反応に関連する有害事象²³⁾は、表 30 のとおりであった。

国内 3099 試験の二重盲検期ではプラセボ群の 9.1%（3/33 例）、本剤群の 1.5%（1/67 例）に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治療期間全体の本剤反復投与では 7.4%（8/108 例）に認められ、このうち、湿疹、蕁麻疹（各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。国内 3099 試験では過敏症反応に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）併合解析において、二重盲検期の単回投与では本剤群で有害事象は認められなかった。治療期間全体の本剤反復投与では 1.5%（7/456 例）に有害事象が認められ、このうち、アレルギー性皮膚炎（1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかったが、重篤な有害事象ではなかった。

表 30 国内 3099 試験及び海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）の併合解析における過敏症反応に関連する有害事象の発現状況（単回投与：二重盲検期、反復投与：治療期間全体、安全性解析対象集団）

	単回投与				反復投与 ^{㉑)}	
	国内 3099 試験		海外第Ⅲ相試験併合解析		国内 3099 試験 ^{㉒)}	海外第Ⅲ相試験併合解析 ^{㉓)}
	プラセボ群 ^{㉔)}	本剤群 ^{㉕)}	プラセボ群	本剤群		
評価例数	33	67	182	283	108	456
すべての有害事象	3 (9.1)	1 (1.5)	1 (0.5)	0	8 (7.4)	7 (1.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
湿疹	2 (6.1)	0	0	0	4 (3.7)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	0	0	0	2 (1.9)	0
発疹	1 (3.0)	0	1 (0.5)	0	1 (0.9)	3 (0.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

a)～e) 表 29 の脚注 a)～e)と同様

海外における本剤の製造販売後安全性情報²²⁾において、過敏症反応に関連する有害事象は 36 例 48 件（0.34 件/10,000 人・年）に認められた。重篤な有害事象は 5 例に 13 件（循環虚脱、発疹（各 1 例 1 件）、中毒性皮疹・水疱性皮膚炎（1 例 2 件）、発疹（1 例 3 件）、過敏症（1 例 6 件））認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。このうち、上肢痙縮に係る症例は発疹（1 例 3 件）であり、転帰は回復又は不明であった。

以上より申請者は、国内外の臨床試験では過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は低く、重篤な有害事象は認められなかったが、海外における本剤の製造販売後安全性情報においては重篤な有害事象が報告されており、重篤な過敏症反応が発現した場合には、重大な転帰に至る可能性があることから、添付文書において、類薬であるボトックスと同様に過敏症に関する注意喚起を行い、製造販売後においても過敏症反応に関連する有害事象の発現状況を注視することを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.4 痙攣の発現リスクについて

申請者は、本剤の痙攣の発現リスクについて、以下のように説明した。

23) MedDRA SMQ の「過敏症」の狭域検索用語に含まれる事象

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）併合解析における痙攣に関連する有害事象²⁴⁾の発現状況は、表 31 のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験では非盲検継続期でのみ 1 例（てんかん）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）併合解析において、二重盲検期の単回投与ではプラセボ群の 0.5%（1/182 例）、本剤群の 3.2%（9/283 例）、治療期間全体の本剤反復投与では 4.8%（22/456 例）に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象として、てんかん（5 例）、てんかん・てんかん重積状態、脳卒中後てんかん（各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 31 国内 3099 試験及び海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）の併合解析における痙攣に関連する有害事象の発現状況
（単回投与：二重盲検期、反復投与：治療期間全体、安全性解析対象集団）

	単回投与				反復投与 ^㉑	
	国内 3099 試験		海外第Ⅲ相試験併合解析		国内 3099 試験 ^㉒	海外第Ⅲ相試験併合解析 ^㉓
	プラセボ群 ^㉔	本剤群 ^㉕	プラセボ群	本剤群		
評価例数	33	67	182	283	108	456
すべての有害事象	0	0	1 (0.5)	9 (3.2)	1 (0.9)	22 (4.8)
重篤な有害事象	0	0	0	2 (0.7)	0	7 (1.5)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.2)
主な有害事象						
てんかん	0	0	0	6 (2.1)	1 (0.9)	17 (3.7)
脳卒中後てんかん	0	0	0	0	0	2 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

a)～e) 表 29 の脚注 a)～e)と同様

海外における本剤の製造販売後安全性情報²²⁾において、痙攣に関連する有害事象は 6 例に 6 件（0.04 件/10,000 人・年）認められた。重篤な有害事象は 3 例に 3 件（てんかん、てんかん、痙攣発作）認められ、このうち、てんかん、痙攣発作（各 1 例）については本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

以上より申請者は、国内外の臨床試験では痙攣に関連する有害事象が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、海外の製造販売後安全性情報を踏まえても、臨床的に問題となる可能性は現時点では低いと考えるため、現時点で添付文書では特段の注意喚起は不要と考えるが、類薬であるボトックスでは添付文書において重大な副作用として注意喚起されていることから、製造販売後においても痙攣に関連する有害事象の発現状況を注視することを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.5 肺機能への影響について

申請者は、本剤の肺機能への影響について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）併合解析における肺機能に関連する有害事象²⁵⁾の発現状況は、表 32 のとおりであった。

国内 3099 試験では、本剤投与において非盲検継続期でのみ 6 例（呼吸困難、鼻閉塞、湿性咳嗽、鼻

24) MedDRA SMQ の「痙攣」の広域検索用語に含まれる事象

25) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

漏、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛）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た。

海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）併合解析において、二重盲検期の単回投与ではプラセボ群の 1.6%（3/182 例）、本剤群の 1.8%（5/283 例）に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験期間全体の本剤反復投与では 3.3%（15/456 例）に認められ、このうち、咳嗽（1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかったが、重篤な有害事象ではなかった。また、重篤な有害事象として、肺塞栓症（2 例）、慢性気管支炎、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難（各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 32 国内 3099 試験及び海外第Ⅲ相試験（3001 試験及び 0410 試験）の併合解析における肺機能に関連する有害事象の発現状況
（単回投与：二重盲検期、反復投与：治験期間全体、安全性解析対象集団）

	単回投与				反復投与 ^{o)}	
	国内 3099 試験		海外第Ⅲ相試験併合解析		国内 3099 試験 ^{d)}	海外第Ⅲ相試験併合解析 ^{e)}
	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{b)}	プラセボ群	本剤群		
評価例数	33	67	182	283	108	456
すべての有害事象	1 (3.0)	0	3 (1.6)	5 (1.8)	6 (5.6)	15 (3.3)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.4)	0	6 (1.3)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.2)
主な有害事象						
咳嗽	0	0	2 (1.1)	1 (0.4)	0	3 (0.7)
鼻漏	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.9)	2 (0.4)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	2 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

a)～e) 表 29 の脚注 a)～e)と同様

海外における本剤の製造販売後安全性情報²²⁾において、肺機能に関連する有害事象は 34 例に 56 件（0.40 件/10,000 人・年）認められた。重篤な有害事象は 13 例に 22 件（呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、呼吸困難、呼吸障害（各 1 例 1 件）、肺炎・胸水、呼吸不全・会話障害（各 1 例 2 件）、肺転移・呼吸不全・肺炎、過換気・頻呼吸・呼吸困難（各 1 例 3 件）、呼吸困難・喘息・横隔膜筋力低下・副鼻腔障害（1 例 4 件））認められ、このうち、6 例 10 件（慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全・会話障害、呼吸困難・喘息・横隔膜筋力低下・副鼻腔障害、呼吸困難、呼吸障害）については本剤との因果関係は否定されなかった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象のうち、上肢痙縮に係る症例は 2 例に 2 件認められたが、転帰はいずれも回復であった。

以上より申請者は、国内外の臨床試験において、肺機能に関連する有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められず、海外の製造販売後安全性情報を踏まえても、臨床的に問題となる可能性は現時点では低いと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.6 骨折及び外傷の発現リスクについて

申請者は、本剤の骨折及び外傷の発現リスクについて、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）併合解析における外傷に関連する有害事象²⁶⁾は、表 33 のとおりであった。

26) 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 PT の事象（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

国内 30099 試験の二重盲検期ではプラセボ群の 9.1% (3/33 例)、本剤群の 11.9% (8/67 例)、治験期間全体の本剤反復投与では 20.4% (22/108 例) に有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象として、二重盲検期の本剤群で大腿骨骨折 (1 例) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相試験 (3001 試験及び 0410 試験) 併合解析において、二重盲検期の単回投与ではプラセボ群 2.2% (4/182 例)、本剤群 3.2% (9/283 例)、二重盲検期及び非盲検継続期の反復投与では 5.0% (23/456 例) に有害事象が認められたが、発現した事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象として、大腿骨骨折 (2 例)、硬膜外血腫、大腿骨頸部骨折 (各 1 例) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 33 国内 3099 試験及び海外第Ⅲ相試験 (3001 試験及び 0410 試験) の併合解析における外傷に関連する有害事象の発現状況 (単回投与: 二重盲検期、反復投与: 治験期間全体、安全性解析対象集団)

	単回投与				反復投与 ⁹⁾	
	国内 3099 試験		海外第Ⅲ相試験併合解析		国内 3099 試験 ⁹⁾	海外第Ⅲ相試験併合解析 ⁹⁾
	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{b)}	プラセボ群	本剤群		
評価例数	33	67	182	283	108	456
すべての有害事象	3 (9.1)	8 (11.9)	4 (2.2)	9 (3.2)	22 (20.4)	23 (5.0)
重篤な有害事象	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.9)	4 (0.9)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
主な有害事象						
挫傷	0	3 (4.5)	3 (1.6)	3 (1.1)	9 (8.3)	6 (1.3)
転倒	2 (6.1)	2 (3.0)	0	3 (1.1)	8 (7.4)	3 (0.7)
創傷	0	1 (1.5)	0	0	3 (2.8)	0
処置による疼痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.4)	2 (1.9)	1 (0.2)
大腿骨骨折	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a)~e) 表 29 の脚注 a)~e) と同様

海外における本剤の製造販売後安全性情報²²⁾において、外傷に関連する有害事象²⁷⁾は 15 例に 23 件 (0.16 件/10,000 人・年) 認められた。重篤な有害事象は 10 例に 14 件 (足関節部骨折、転倒、神経損傷、転倒、転倒、大腿骨頸部骨折、橈骨骨折 (各 1 例 1 件)、挫傷・外傷後疼痛、上腕骨骨折・転倒 (各 1 例 2 件)、橈骨骨折・膝蓋骨骨折・転倒 (1 例 3 件)) 認められ、このうち、4 例 6 件 (転倒、転倒、神経損傷、橈骨骨折・膝蓋骨骨折・転倒) については本剤との因果関係は否定されなかったが、上肢痙縮に係る症例は認められなかった。

以上より申請者は、国内外の臨床試験では外傷に関連する有害事象が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、海外における本剤の製造販売後安全性情報では上肢痙縮に係る症例において重篤な事象は認められていないことから、本剤の投与において骨折及び外傷の発現リスクが臨床的に問題となる可能性は現時点では低いと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3 抗体産生による有効性及び安全性の影響について

機構は、他の A 型ボツリヌス毒素製剤では、中和抗体の産生により効果が減弱することが報告されて

27) MedDRA SOC「傷害、中毒および処置合併症」に含まれる事象のうち、偶発的又は注射部位関連反応と考えられる PT の事象 (節足動物刺傷、熱中症、熱射病、各種物質毒性、外傷性潰瘍、創合併症、誤った製品適用経路、適応外使用、妊娠時の母体の曝露、期限切れの製品使用、治療効果減弱、製品調製の問題、自然流産、妊娠時曝露、処置後合併症、過量投与、有害事象なし、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位疼痛) を除外した有害事象

いることから、本剤に対する抗体産生による有効性及び安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）では、忍容性導入期及び二重盲検期ではベースライン時及び終了時、非盲検継続期では治験終了時（又は中止時）に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検査が実施され、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性であった場合に、中和抗体の検査が実施された。
- その結果、忍容性導入期ではすべての被験者において、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は認められなかった。二重盲検期及び非盲検継続期では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者（20 例）では抗ボツリヌス毒素抗体は認められず、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者（80 例）では、二重盲検期のベースライン時で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者が 5 例（プラセボ 250 U 群 1 例、プラセボ 400 U 群 2 例、本剤 400 U 群 2 例）²⁸⁾認められ、このうち、中和抗体が陽性の被験者は 3 例（プラセボ 400 U 群 2 例、本剤 400 U 群 1 例）認められた。一方、本剤投与後に中和抗体が新たに陽性と判断された被験者は認められなかった。なお、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者において、二重盲検期のベースライン時では抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は陰性であったが、治験薬投与後（非盲検継続期の治験終了時）に陽性となった被験者は 2 例（いずれも二重盲検期はプラセボ 250 U 群）認められたが、中和抗体は認められなかった。
- 国内 3099 試験について、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体の有無別に有効性及び安全性を評価した結果は、以下のとおりであった。
 - 二重盲検期の本剤群における手関節の屈曲の MAS スコアのベースラインからの変化量（各測定時点における平均値）は、ベースライン時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体が陽性であった被験者では投与 4 週後（1 例）及び投与 12 週後（1 例）でそれぞれ－1 及び 0、ベースライン時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性かつ中和抗体が陰性であった被験者では投与 4 週後（1 例）及び投与 12 週後（1 例）でそれぞれ－1.5 及び 0、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では投与 4 週後（65 例）及び投与 12 週後（63 例）でそれぞれ－1.3 及び－0.8 であった。
 - 非盲検継続期における手関節の屈曲の MAS スコアのベースラインからの変化量（各測定時点における平均値の範囲）は、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体が陽性であった被験者（2 例）で－1.5～0、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性例かつ中和抗体が陰性であった被験者（3～4 例）で－2.0～－0.3、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者（68～84 例）で－1.6～－0.6 であった。
 - 安全性について、いずれかの時点で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体又は中和抗体が陽性となった被験者において発現した事象については、いずれも治験薬との因果関係は否定された。抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体がいずれも陽性であった 1 例では、非盲検継続期に重篤な有害事象（胆石症）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
- 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾）では、本

28) 二重盲検期のベースライン時で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性であった 5 例における抗体の評価時期（二重盲検期のベースライン時、終了時及び非盲検継続期の治験終了時）別の結果は、プラセボ 250 U 群 1 例及び本剤 400 U 群 1 例ではいずれの評価時期も抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性で、中和抗体は陰性、プラセボ 400 U 群 1 例及び本剤 400 U 群 1 例ではいずれの評価時期も抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体は陽性、プラセボ 400 U 群 1 例では二重盲検期のベースライン時で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体は陽性、二重盲検期の終了時及び非盲検継続期の治験終了時で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性で、中和抗体は陰性であった。

剤投与後に 8 例（ボツリヌス毒素製剤による治療歴：なし 7 例、あり 1 例）で新たに中和抗体が認められ、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体も含めて抗体の有無別に有効性及び安全性を評価した結果は以下のとおりであった。

- 二重盲検期の本剤群における抗体の有無別の手関節の屈曲の AS スコア²⁹⁾のベースラインからの変化量（各測定時点における平均値）は、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体が陽性であった被験者では投与 4 週後（6 例）及び投与 12 週後（6 例）でそれぞれ－0.3 及び－0.3、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性例かつ中和抗体が陰性例であった被験者では投与 4 週後（7 例）及び投与 12 週後（3 例）それぞれ－0.9 及び－0.3、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では投与 4 週後（190 例）及び投与 12 週後（189 例）でそれぞれ－0.9 及び－0.4 であった。
- 非盲検継続期における抗体の有無別の手関節の屈曲の AS スコアのベースラインからの変化量（各測定時点における平均値の範囲）は、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体が陽性であった被験者（4～7 例）で－1.5～－0.3、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性例かつ中和抗体が陰性であった被験者（7～12 例）で－1.2～0、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者（224～279 例）で－1.2～－0.2 であった。
- 安全性について、本剤投与後に中和抗体が陽性となった 8 例のうち、有害事象は 2 例（貧血、ウイルス性気道感染各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- なお、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）では、本剤投与後に新たに中和抗体は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与後の中和抗体陽性例は限られているため、有効性及び安全性への影響を明確に判断することは困難であるが、中和抗体による明らかな効果の減弱傾向は認めらず、臨床的に問題となるような安全性上の懸念も認められていないこと、本剤は中和抗体産生による効果の減弱が報告されている他の A 型ボツリヌス毒素製剤とは異なり、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素のみを有効成分としていることから、本剤に対する中和抗体が有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 本薬は中和抗体の産生に関与するとされる複合タンパク質を含まないが（7.R.6 参照）、海外第Ⅲ相試験（3001 試験）では本剤投与後に新たに中和抗体の発現が数例認められていることから、本剤に対する中和抗体産生の可能性は否定できない。
- 一方で、抗体産生による影響について、本剤と他の A 型ボツリヌス毒素製剤において直接的な検討はなされていないが、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験を含めて、提出された臨床試験成績等を踏まえると、本剤に対する中和抗体の産生が有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いとする申請者の説明に大きな問題はないと考える。

7.R.4 効能・効果について

29) 痙縮の重症度を 5 段階（0: 筋緊張の亢進はない、1: 軽度の筋緊張がある。引っ掛かりとその消失、又は屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある、2: よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能、3: かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難、4: 患部は固まり、屈曲・伸展は困難）で評価した指標

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）では脳卒中後の上肢痙縮を有する患者を対象としているが、本剤の申請効能・効果を、原因疾患を限定しない「上肢痙縮」と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 痙縮は、上位運動ニューロンの障害によって生じ、大脳から脊髄に至る中枢神経系内の様々なレベルに生じる機械的損傷、血流障害及び変性等の幅広い障害が原因であり（Eur J Neurol 2002; 9: 3-9, Spasticity. Medscape [updated 2018 Mar 1; cites 2019 May 29]）、不随意運動の増加により筋肉の活動亢進を呈する。具体的な原因疾患には、脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、多発性硬化症、神経変性疾患等があるが、原因疾患が異なっても結果的に生じた痙縮は上位運動ニューロンの障害の一徴候であり（Jpn J Rehabil Med 2013; 50: 505-10）、個々の筋肉レベルでの痙縮の臨床症状は原因疾患を問わず同様と考えられる（Stroke 2004; 35: 134-9, J Neurol 2010; 257: 1067-72 等）。痙縮の原因疾患の中では、脳卒中後の患者が多くを占め、主要な原因疾患とされており、国内 3099 試験では脳卒中後の上肢痙縮を有する患者を対象として、本剤の有効性が確認され、安全性に大きな問題は認められなかった。なお、国内外におけるガイドラインでは、原因疾患を特に制限することなく、痙縮に対してボツリヌス毒素治療が推奨されている（神経治療 2013; 30: 473-94, British Society of Rehabilitation Medicine. Royal College of Physicians; 2018 等）。
- 脳卒中及びそれ以外の原因疾患に起因する痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0607 試験³⁰⁾及び 3053 試験³¹⁾）の成績に基づき、脳卒中及びそれ以外の原因疾患別の有効性及び安全性を検討した。0607 試験では主要評価項目とされた投与 4 週後における DAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者（レスポnder）の割合は、脳卒中後の患者では 54.5%（91/167 例）、脳卒中以外の患者では 77.3%（17/22 例）であり、手関節の屈曲の AS スコアの投与 4 週後及び 12 週後におけるベースラインからの変化量（平均値）は、脳卒中後の患者（156 例）ではそれぞれ－1.0 及び－0.6、脳卒中以外の患者（20 例）ではそれぞれ－0.8 及び－0.5 であった。安全性について、有害事象の発現割合は、脳卒中後の患者では 38.5%（65/169 例）、脳卒中以外の患者では 34.8%（8/23 例）であり、脳卒中以外の患者では 2 例以上に発現した事象は認められなかった。また、3053 試験において、各評価部位を統合した AS スコアの投与 4 後におけるベースラインからの変化量（平均値）は、400、600 及び 800 U 投与時で脳卒中後の患者ではそれぞれ－0.8（131 例）、－0.8（129 例）及び－1.0（123 例）、脳卒中以外の患者ではそれぞれ－0.7（23 例）、－0.6（22 例）及び－0.6（11 例）であった。安全性について、有害事象の発現割合は、脳卒中後の患者では 60.6%（80/132 例）、脳卒中以外の患者では 73.9%（17/23 例）であり、脳卒中以外の患者で発現割合が高い傾向が認められたが、脳卒中以外の患者で 2 例以上に発現した事象は 600 U 投与時の上咽頭炎 2 例、800 U 投与時の関節痛、上咽頭炎各 2 例のみであった。上記の 0607 試験及び 3053 試験成績において、脳卒中以外の原因疾患に起因する患者での評価例数は脳卒中後の患者と比較すると限られており、厳密な評価は困難であるが、痙縮の原因疾患により、有効性に大きな違いは認められず、臨床的に問題となるような安全性上の懸念も認められなかった。

30) 外国人上肢痙縮患者（目標症例数：200 例）を対象に、濃度違い（20 又は 50 U/mL）の本剤 400 U を単回筋肉内投与し、評価期間を 12 週間、後観察を 8 週間とした無作為化並行群間比較試験。有効性及び安全性解析対象集団 192 例のうち、原因疾患の内訳は、脳卒中が 169 例、脳卒中以外が 23 例（脳損傷 11 例、多発性硬化症 1 例、脳性麻痺 3 例、その他 8 例）であった。

31) 外国人上肢及び下肢痙縮患者（目標症例数：150 例）を対象に、本剤 400、600 又は 800 U を反復筋肉内投与し、評価期間を 12～16 週間とした非盲検用量漸増試験。有効性及び安全性解析対象集団 155 例のうち、原因疾患の内訳は、脳卒中が 132 例、脳卒中以外が 23 例（外傷性脳損傷 11 例、脳腫瘍 3 例、脳性麻痺 2 例、その他の脳血管障害 7 例）であった。

- 以上より、痙縮の発症機序、国内外における本剤の臨床試験成績等を踏まえると、脳卒中を含む種々の原因疾患による上肢痙縮に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると考えられたことから、本剤の申請効能・効果を「上肢痙縮」と設定することは適切と考える。

機構は、国内 3099 試験において脳卒中後の上肢痙縮に対する本剤の有効性及び安全性が示されていること（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、0607 試験及び 3053 試験において脳卒中以外の疾患に起因する痙縮に対する本剤の評価例数は脳卒中後の患者と比較すると限られているが、原因疾患により有効性に大きな違いは認められず、臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められていないことに加え、本剤の作用機序及び痙縮の発症機序等の観点を踏まえると、本剤の効能・効果を、原因疾患を限定しない「上肢痙縮」とする申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）成績等を踏まえ、申請用法・用量における本剤の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。

- 海外第Ⅰ相薬力学試験（参考 CTD 5.3.4.1-1: 9901 試験、参考 CTD 5.3.4.1-2: 0113 試験及び参考 CTD 5.3.4.1-3: 0709 試験）から、本剤とボトックス等の他の A 型ボツリヌス毒素製剤による効果（筋肉の麻痺における経時変化及び持続時間、並びに拡散領域等）に大きな違いは認められず（6.2 及び 6.R 参照）、痙性斜頸患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-1: 9801 試験³²⁾）においても本剤とボトックスを同用量投与したときの筋電図の評価に大きな違いは認められなかった。また、眼瞼痙攣患者、痙性斜頸患者及び眉間の表情皺の程度が中等度から重度の者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.4-2: 0003 試験³³⁾、参考 CTD 5.3.5.4-3: 0013 試験³⁴⁾及び参考 CTD 5.3.5.4-4: GL3002 試験³⁵⁾）においても、それぞれの主要評価項目において本剤の他の A 型ボツリヌス毒素製剤（ボトックス又は Vistabel¹²⁾）に対する非劣性が示されていることから、同用量で用いた場合の効果に大きな違いはなかった。なお、本剤と他の A 型ボツリヌス毒素製剤の用量換算比は 1:1 と考えられている（J Neurol 2014; 121: 111-20）。
- 本剤は、全身曝露により作用が発現する薬剤ではなく、筋肉の局所に直接投与されるため、体格や人種の違いによる影響を受ける可能性は低いと考えられることから、国内 3099 試験では、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾）及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）における試験デザイン等を踏まえて、本剤の 1 回あたりの最大用量を 400 U とし、手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内に作用する各投与筋に投与する試験デザインとした。1 回あたりの最大用量（400 U）については、多くの国で上肢痙縮の治療として承認されている A 型ボツリヌス毒素製剤の推奨用量（J Rehabil Med 2009; 41: 13-25、WE MOVE

32) 外国人痙性斜頸患者（目標症例数：53 例以上）を対象に、ボトックス 90 U 又は本剤 30、60、90 U を単回筋肉内投与し、投与 2 週後の胸鎖乳突筋における表面筋電図検査を比較検討した実薬対照無作為化非盲検比較試験

33) 外国人眼瞼痙攣患者（目標症例数：286 例）を対象に、ボトックス 70 U 又は本剤 70 U を単回筋肉内投与し、投与 21 日後における Jankovic Rating Scale（JRS）合計スコアのベースラインからの変化量を比較検討した実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

34) 外国人痙性斜頸患者（目標症例数：460 例）を対象に、ボトックス 70～300 U 又は本剤 70～300 U を単回筋肉内投与し、投与 28 日後における TWSTRS Severity Scale スコアのベースラインからの変化量を比較検討した実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

35) 眉間の表情皺の程度が中等度から重度の外国人（目標症例数：384 例）を対象に、Vistabel 24 U（本報告書脚注 11）を参照）又は本剤 24 U を単回筋肉内投与し、投与 28 日後までに Facial Wrinkle Scale（FWS）スコアが 1 以上低下（改善）した被験者の割合を比較検討した実薬対照無作為化評価者及び被験者盲検並行群間比較試験

2008: 207-18) の範囲内であり、米国において上肢痙縮に対して承認されている本剤の 1 回あたりの最大用量と同一である。なお、本邦で承認されている上肢痙縮に対するボトックスの 1 回あたりの最大用量も 400 U である。

- 国内 3099 試験では、忍容性導入期における本剤 400 U 投与の安全性評価に基づき、以降の二重盲検期及び非盲検継続期における本剤の用量¹⁵⁾を選択することとした。忍容性導入期において本剤 400 U 投与の忍容性が確認されたことから、二重盲検期では本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を設定し、非盲検継続期では本剤 400 U のみとし、各投与対象筋に対して規定した用量を投与した。また、痙縮の症状は個々の患者によって発現する部位や重症度も多様であること等から、非盲検継続期では、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、本剤 400 U を規定された用量幅で各緊張筋に対して投与することとした（表 19）。その結果、二重盲検期では、主要評価項目である手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週間までの変化量の AUC において、本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群ともにプラセボ群との間に統計的な有意差が認められ（表 18）、DAS スコアにおける主要な評価項目においては、本剤 250 U 群よりも本剤 400 U 群の方がプラセボとの群間差においてより改善傾向が認められた（表 23）。また、忍容性導入期、二重盲検期及び非盲検継続期を通じて、臨床的に問題となるような安全性上の懸念も認められなかった（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。
- 以上より、国内 3099 試験成績等を踏まえると、本剤の 1 回あたりの最大用量を 400 U とし、患者の症状によって、対象となる緊張筋の種類や数を考慮しながら、用量は必要最小限となるよう適宜減量しながら投与することが適切であると考ええる。

機構は、申請用法・用量における本剤の投与間隔の適切性について、国内 3099 試験における設定根拠も踏まえ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。

- ボトックスは、中和抗体産生による効果の減弱を避けるために、上肢痙縮患者に投与する場合の投与間隔は 12 週間以上と設定されている。一方、本剤は、ボトックス等の他の A 型ボツリヌス毒素製剤と異なり、中和抗体産生に関与するとされる複合タンパク質を含まず、A 型ボツリヌス毒素のみを有効成分としていることから、本剤では中和抗体産生による効果減弱のリスクは小さいと考えられた。
- 北米及び欧州における脳卒中後の痙縮患者を対象にしたボツリヌス毒素製剤による治療満足度調査では、A 型ボツリヌス毒素製剤の投与間隔が 10 週間以上であった患者 76 人のうち 33 人（43.4%）は効果減弱の観点からより短い投与間隔（10 週以下）での投与を希望したとの報告があり（J Med Econ 2014; 17: 618-25）、個々の患者に応じた最適な投与間隔での投与が望まれている。
- 以上を踏まえて、国内 3099 試験の非盲検継続期の反復投与時における投与間隔（2 及び 3 回目投与：10～14 週間¹⁷⁾、4 回目投与：12 週間）は、ボトックスの投与間隔よりも短い 10 週間を含む期間を設定した。
- 国内 3099 試験の非盲検継続期における 2 及び 3 回目投与時の投与間隔（10～14 週間）のうち、いずれの投与時も投与間隔が 10、12 又は 14 週間（±3 日を許容）である患者における投与間隔（評価期間）別の有効性及び安全性を検討した。その結果、投与間隔が 10、12 又は 14 週間別の手関節の屈曲の MAS スコアのベースラインからの変化量は表 34 のとおりであり、多くの患者で投与間隔が 10 週間であったため評価は困難であるが、投与間隔が 12 及び 14 週間の被験者における変化量の範囲

は、投与間隔が 10 週間の被験者における変化量の範囲 $[-3.0, 0]$ の中にあり、有効性に大きな違いは認められなかった。また、有害事象の発現状況（表 27）について、同様に多くの患者で投与間隔が 10 週間であり、有害事象の発現例数もほとんどが 1~2 例と少ないことから評価は困難であったが、投与間隔が最も短い 10 週間における有害事象の発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。以上の国内 3099 試験の結果から、本剤は投与後 12 週間以内に効果が認められなくなった場合等、患者の症状に応じて、投与間隔を 10 週間まで短縮して投与可能であると考ええる。

表 34 投与間隔別における手関節の屈曲の MAS スコアの 1 回目投与開始時からの変化量^{a)} (3099 試験: 非盲検継続期、FAS)

		投与間隔別 ^{b)}		
		10 週間	12 週間	14 週間
評価例数		55	9	6
2 回目投与	投与前	$-0.37 \pm 0.55 [-1.5, 0]$	$-0.61 \pm 1.05 [-3.0, 0]$	$-0.33 \pm 0.52 [-1.0, 0]$
	投与 4 週後	$-1.14 \pm 0.61 [-2.0, 0]$	$-1.78 \pm 0.75 [-3.0, -1.0]$	$-1.92 \pm 0.86 [-3.0, -1.0]$
3 回目投与	投与前	$-0.75 \pm 0.64 [-2.0, 0]$	$-0.89 \pm 0.86 [-2.0, 0]$	$-1.00 \pm 0.55 [-1.5, 0]$
	投与 4 週後	$-1.29 \pm 0.70 [-3.0, 0]$	$-1.61 \pm 1.08 [-3.0, 0]$	$-2.08 \pm 0.49 [-3.0, -1.5]$
4 回目投与	投与前	$-0.92 \pm 0.73 [-2.0, 0]$	$-0.83 \pm 0.71 [-2.0, 0]$	$-1.00 \pm 0.00 [-1.0, -1.0]^c)$
	投与 4 週後	$-1.35 \pm 0.62 [-3.0, 0]$	$-1.78 \pm 0.91 [-3.0, 0]$	$-2.00 \pm 0.00 [-2.0, -2.0]^c)$
	投与 12 週後	$-1.07 \pm 0.70 [-3.0, 0]$	$-1.11 \pm 0.70 [-2.0, 0]$	$-1.75 \pm 0.29 [-2.0, -1.5]^c)$

平均値±標準偏差 [範囲]

a) 忍容性導入期又は二重盲検期における本剤投与開始時（1 回目投与開始時）をベースラインとしたときの変化量

b) 非盲検継続期における 2 及び 3 回目投与時の投与間隔は 10~14 週間とされ、いずれの投与時も投与間隔が 10 週間、12 週間又は 14 週間（±3 日を許容）である患者の層別

c) 4 例

- 実臨床では、国内外のガイドライン（神経治療. 2013; 30: 473-94、British Society of Rehabilitation Medicine. Royal College of Physicians; 2018）に記載のとおり、本剤投与 4~6 週後に筋緊張の程度、関節可動域、日常生活動作及び有害事象の発現状況等の評価を行い、本剤の再投与の必要性及び 10~16 週後の再投与時期の検討が行われ、再投与時期に受診した際の患者の状態により本剤再投与の要否が最終的に判断されることが想定される。したがって、筋緊張の緩和が良好な状態で、本剤が再投与されることは想定されないが、筋緊張の緩和が良好な状態であるにもかかわらず本剤が再投与された場合に、筋肉の過剰な緩和により日常生活動作が悪化してしまうリスクがあると考ええる。
- 以上より、本剤の通常の投与間隔はボトックスと同様に 12 週間以上とするが、患者の症状に応じて、投与間隔を 10 週間まで短縮可能とすることが適切であると考ええる。

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

- 本剤の用量について、1 回あたりの最大用量を 400 U とし、その範囲内で患者の症状によって、対象となる緊張筋の種類や数を考慮しながら、用量は必要最小限となるよう適宜減量しながら投与することに大きな問題はない。
- 本剤の投与間隔については、ボトックスと同様に本剤の通常の投与間隔を 12 週間以上とするが、患者の症状に応じて、投与間隔を 10 週間まで短縮可能とする申請者の説明に大きな問題はない。しかしながら、本剤が 10 週以上 12 週未満の間隔で投与された臨床試験は、国内 3099 試験の非盲検継続期のみであり、当該投与間隔での投与経験は限られていることから、製造販売後において、本剤が 10 週以上 12 週未満の投与間隔で投与された患者における安全性等を検討する必要がある（7.R.8 参照）。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 本剤の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。

- 本邦における痙縮の治療法としては、理学療法、作業療法、装具療法及び電気刺激療法等のリハビリテーションに加えて、中枢又は末梢神経作用性の経口筋弛緩剤（エペリゾン塩酸塩、チザニジン塩酸塩、バクロフェン及びダントロレンナトリウム水和物等）、フェノール、エチルアルコール、ボツリヌス毒素等による神経ブロック療法又はバクロフェン髄腔内投与法等の薬物療法がある（Jpn J Rehabil Med 2008; 45:591-7、昭和学会誌 2014; 74: 389-94）。しかしながら、ボツリヌス毒素以外の薬物療法については、全身曝露による副作用発現のため用量が制限され、十分な治療効果が得られない場合があるとされ、また、神経ブロック療法やバクロフェン髄腔内投与法に関しては手技的な難しさや侵襲性を伴うとされる（神経治療 2013; 30: 473-94）。
- ボツリヌス毒素製剤による治療は、神経筋接合部を遮断する神経ブロック療法の 1 つとされ、標的とする筋を同定し筋膜内に簡便な手技で局所投与され、運動神経終末のみに作用するため、感覚神経障害を来す恐れがない。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グレード A として推奨されており、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、British Society of Rehabilitation Medicine, Royal College of Physicians; 2018）。
- 本邦では上肢痙縮に係るボツリヌス毒素製剤としてボトックスが承認されている。ボトックスの有効成分は、神経毒素成分（A 型ボツリヌス毒素）と無毒性成分である複合タンパク質からなり、その免疫原性は主として複合タンパク質の一部であるヘマグルチニン-33 が関与するとされ（J Nat Toxins 2000; 9: 357-62）、临床上では中和抗体産生による二次的な効果の減弱が報告されている（J Neurol 2000; 247: 630-2、Mov Disord 2000; 15: 973-6 等）。そのため、中和抗体産生による効果の減弱を避ける観点から投与間隔を 12 週間以上とする必要があるが、投与 12 週間以内に効果が認められなくなった場合に再投与ができない等、痙縮に対する治療が制限されると考える。
- 本剤は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素のみを有効成分としており、中和抗体産生による効果の減弱の可能性は低くなることが期待されること（7.R.3 参照）、国内 3099 試験において、本剤を 10 週間隔で投与したときの有効性及び安全性に大きな問題は認められなかったことから（7.R.5 参照）、症状に応じて投与間隔を 10 週まで短縮可能と考える。
- 以上より、本剤は、上肢痙縮の新たな治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、提示された臨床試験成績及び国内外のガイドライン等を踏まえると、本剤は上肢痙縮の治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.7 本剤の適正使用について

機構は、本剤は他の A 型ボツリヌス毒素製剤と同様に、施術に必要な知識・技術等を十分に有する医師のみが使用し、廃棄等についても厳格に管理する必要があることから、本剤の製造販売後における適正使用を推進するための方策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。

- 本剤の使用にあたっては、上肢痙縮の診断・治療、本剤の有効性、安全性及び投与手技並びに本剤

投与後の廃棄方法等に関する講演会形式の講習会又は Web 講習を受講し、専門知識に関するテストに合格した医師を登録医として認定する。

- 登録医又は登録医の指示を受けた医療関係者（看護師、薬剤師等）が医療機関名、登録医師名、患者識別番号、投与予定日及び予定用量等の情報を含めて患者登録を行う。
- 製造販売業者は、患者登録された情報について認定された登録医であることや承認されている用法・用量で使用されることを確認した上で、登録医が所属する医療機関のみに本剤を納入する。
- 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤投与により認められる有害事象のリスク等を予め十分に説明した上で、文書による同意を取得した上で、本剤の投与を行う。

また、申請者は、失活・廃棄の管理について、以下のように説明した。

- 上述した医師に対する講習の他、本剤を使用する医療従事者（看護師、薬剤師等）に対して、製造販売業者の医薬情報担当者が本剤の失活・廃棄の方法を説明する。
- 登録医が所属する医療機関では、医療機関の長又は薬剤管理責任者が「失活と廃棄の責任者」、「廃棄の記録の記入者」及び「記録の保管者」を任命し、製造販売業者の医薬情報担当者は「記録の保管者」に対し、失活・廃棄に関する記録の保管を依頼する。
- 製造販売業者の医薬情報担当者は、医療機関に定期的に訪問し、失活・廃棄に関する記録を回収し、失活・廃棄が確実に行われるように徹底する。

機構は、本剤の使用に際しては、適正使用が徹底されるよう医療従事者に対して十分な注意喚起及び情報提供を継続的に行うことが重要と考えており、適正使用を推進するための方策の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤が 10 週以上 12 週未満の間隔で投与された臨床試験は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）の非盲検継続期のみであり、当該投与間隔での投与経験は限られていることを踏まえると、本剤が 10 週以上 12 週未満の投与間隔で投与された患者における遠隔筋への影響に係る安全性等について、製造販売後に適切な追加の医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考えるが、製造販売後における検討事項の適切性については、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

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、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。

8.2 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 5.3.5.1-1）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

- 一部の被験者において、治験参加又は治験参加継続に係る被験者の同意の意思は確認されていたが、同意文書への日付の記載が被験者本人によりなされていなかった

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。本品目は上肢痙縮における治療選択肢のひとつを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、本剤の適正使用、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する必要があると考える。

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2年5月19日

申請品目

〔販 売 名〕 ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
〔一 般 名〕 インコボツリヌストキシン A
〔申 請 者〕 帝人ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和元年 8 月 29 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討より、脳卒中後の上肢痙縮を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）の二重盲検期において、主要評価項目である手関節の屈曲における MAS スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC について本剤群とプラセボ群との間に統計的な有意差が認められており（審査報告（1）表 18）、また、二重盲検期及び非盲検継続期における手関節、手指関節、肘関節及び母指関節の屈曲、並びに前腕の回内における MAS スコアのベースラインからの変化量の推移（審査報告（1）表 20 及び表 21）や二重盲検期における DAS スコアのベースラインからの変化量の推移（審査報告（1）表 23）等の成績も踏まえると、本剤の上肢痙縮に係る有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討より、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-2: 3001 試験¹⁹⁾ 及び参考 CTD 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4: 0410 試験²⁰⁾）における有害事象の発現状況（審査報告（1）表 26～28）に加え、本剤の作用機序や海外の製造販売後安全性情報等を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、本剤投与時に注目すべき事象である遠隔筋への影響や過敏症反応については、類薬であるボトックスと同様に添付文書にて注意喚起を行う必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、以下のように考えた。

- 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験)において脳卒中後の上肢痙縮に対する本剤の有効性及び安全性が示されている。
- 脳卒中及びそれ以外の原因疾患に起因する痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(0607 試験及び 3053 試験)において脳卒中以外の疾患に起因する痙縮に対する本剤の評価例数は脳卒中後の患者と比較すると限られているが、原因疾患により有効性に大きな違いは認められず、臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められていない。

以上に加え機構は、本剤の作用機序及び痙縮の発症機序等の観点を踏まえると、本剤の効能・効果を、原因疾患を限定しない「上肢痙縮」とする申請者の説明に大きな問題はないと考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量について、以下のように考えた。

- 本剤の用量について、1回あたりの最大用量を 400 U とし、その範囲内で患者の症状によって、対象となる緊張筋の種類や数を考慮しながら、用量は必要最小限となるよう適宜減量しながら投与することに大きな問題はない。
- 本剤の投与間隔については、ボトックスと同様に本剤の通常の投与間隔を 12 週間以上とするが、患者の症状に応じて、投与間隔を 10 週間まで短縮可能とする申請者の説明に大きな問題はない。しかしながら、本剤が 10 週以上 12 週未満の間隔で投与された臨床試験は、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験)の非盲検継続期のみであり、当該投与間隔での投与経験は限られていることから、製造販売後において、本剤が 10 週以上 12 週未満の投与間隔で投与された患者における安全性等を検討する必要がある(審査報告(1) 7.R.8 参照)。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するとともに、本剤の用量及び投与間隔が遵守されるよう適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 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 400 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、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

1.5 本剤の適正使用について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.7 本剤の適正使用について」に関する検討を踏まえ、以下のように考えた。

- 本剤の使用に際しては、他の A 型ボツリヌス毒素製剤と同様に、講習により施術に必要な知識・技術等を十分に有する医師のみが登録医として使用できるようにするとともに、廃棄等についても、失活・廃棄の記録を残すことにより、厳格に管理する必要があると考えるが、申請者から提示されている適正使用を推進するための方策に大きな問題はない。
- ただし、本剤の適正使用が徹底されるよう医療従事者に対して十分な注意喚起及び情報提供を継続的に行うことが重要である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の適正使用が徹底されるよう、本剤においても他の A 型ボツリヌス毒素製剤と同様に、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

- 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。
- 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。

1.6 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.8 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、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 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施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
・ 遠隔筋への影響 ・ 神経筋障害を有する患者への投与 ・ 過敏症反応	・ 中和抗体の産生 ・ 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 12 週間以内に投与したときの相互作用 ・ 痙攣発作	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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追加の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
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 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 ・ 医療従事者向けの資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、配布

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、上肢痙縮患者を対象として、表 37 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 37 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性（投与間隔（12 週未満、12 週以上）が遠隔筋への作用に関連する有害事象の発現に及ぼす影響を含む）について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	上肢痙縮患者
観察期間	52 週間
予定症例数	350 例
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、上肢痙縮の原因疾患、既往歴、合併症、妊娠・授乳の有無等） ・本剤の投与状況（用量、投与部位、投与間隔等） ・前治療薬、併用薬、併用療法 ・有害事象

機構は、以上について了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のよう
に整備し、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。本品目は新有効成
分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも毒薬
に該当すると判断する。

〔効能・効果〕

上肢痙縮

〔用法・用量〕

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として複数の緊張筋^{注)}に合計 400 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 400 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、投
与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 10 週まで短縮できる。

注) 緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方
形回内筋、円回内筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋/母指対立筋等

〔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

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AS	Ashworth Scale	—
AUC	Area Under the Curve	時間曲線下面積
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	ベースライン値による欠測値の補完
CI	Confidence Interval	信頼区間
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
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma Glutamyltransferase	γ - グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	Lethal Dose, 50%	50%致死量
MAS	Modified Ashworth Scale	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MF	Master File	原薬等登録原簿
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule	神経細胞接着因子
NZW	New Zealand White	—
PT	Preferred Term	基本語
RH	Relative Humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	Sprague Dawley	—
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size Exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SNAP-25	Synaptosomal Associated Protein 25	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
U	Lethal Dose Unit	単位（致死量単位）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ボトックス	—	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
本剤	—	ゼオマイン筋注用 50 単位、同筋注用 100 単位、同筋注用 200 単位
本薬	—	インコボツリヌストキシシン A