

## 審査報告書

令和3年4月28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2年8月26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 (4) 新効能医薬品、(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、本品目の下肢痙縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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]

1. 上肢痙縮
2. 下肢痙縮

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

##### 1. 上肢痙縮

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<sup>注1)</sup>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 1) 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

## 2. 下肢痙縮

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<sup>注2)</sup>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 2) 緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

(下線部追加)

### [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3年3月29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2年8月26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] 1. 上肢痙縮  
2. 下肢痙縮

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] 1. 上肢痙縮  
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<sup>注)</sup>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  
2. 下肢痙縮  
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<sup>注)</sup>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：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

(下線部追加)

[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 .....	3
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 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	3
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 .....	3
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 .....	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	33

[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

本剤は、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を有効成分とする注射剤である。本邦では、2020年6月に上肢痙縮を効能・効果として承認されている。

海外において、本剤は、ドイツの Merz 社により開発され、2021年2月現在、上肢痙縮、痙性斜頸、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、顔面上部の皺又は流涎症の適応に対して欧米を含む75の国又は地域で承認されている。下肢痙縮に係る適応については、メキシコ及びキューバでは四肢を限定しない痙縮を適応として承認されているが、他の国又は地域では承認されておらず、2021年2月現在、脳卒中後又は外傷性脳損傷後の下肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が実施中である。

本邦では、Merz 社が2016年11月より脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を開始し、今般、申請者は、本剤の下肢痙縮に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

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下肢痙縮等を効能・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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤の筋麻痺作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として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

本申請は新効能及び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。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認申請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。

なお、関連する分析法について、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<sup>2)</sup>により測定された。

## 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1に示す国内第Ⅲ相試験の成績が提出された。その他、

1) 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。

2) 中和抗体の測定においては、マウスから摘出した片側横隔膜の筋収縮状態を維持した上で、本薬及びヒト血清試料を添加し、筋収縮強度の経時的な推移から筋収縮強度が初期値の50%まで低減するのに要した時間(麻痺時間)を求め、当該時間のカットポイントによって、中和抗体陽性、擬陽性及び陰性が判断された。

参考資料として、脳卒中後の下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: 3002 試験）及び脳疾患を原因とした上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 3053 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、特に記載のない限り、本剤の用量については、各投与対象筋に対しての合計量を表記する。

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	3098試験 5.3.5.1-3	Ⅲ	脳卒中後の 下肢痙縮患者	【忍容性導入期】 11 【二重盲検期】 208 【非盲検継続期】 <sup>a)</sup> 202	【忍容性導入期】 本剤 400 U を片側の種々の下肢筋に単回筋肉内投与 【二重盲検期】 プラセボ又は本剤 400 U を片側の種々の下肢筋に単回 筋肉内投与 【非盲検継続期】 本剤 400 U を片側の種々の下肢筋に 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 5.3.5.1-3: 3098 試験＜2016 年 11 月～2019 年 10 月＞）

脳卒中後の下肢痙縮患者<sup>3)</sup>（目標症例数：忍容性導入期 10 例、二重盲検期 206 例<sup>4)</sup>、非盲検継続期 216 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<sup>5)</sup>を満たす患者は非盲検継続期に移行可能とされた。

### 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 2 のとおりであり、規定された片側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<sup>6)</sup>を検討することとされた。

3) 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 か月以上前に発症した脳卒中により片側の尖足変形を有する片側下肢痙縮患者のうち、歩行障害を及ぼす内反尖足が認められ、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足関節の底屈の MAS スコアが 3 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本剤 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）医師の判断により本剤 400 U の投与が適切であると考えられる患者

4) 下肢痙縮患者を対象としたボトックスの国内臨床試験及び本剤の海外臨床試験の成績を踏まえて、主要評価項目の群間差を 3.4、その標準偏差を 6.6 と想定し、両側有意水準 0.05 のもと検出力 90% で群間の統計学的有意差を検出するために必要な症例数として算出された。

5) 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）医師の判断により下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

6) 忍容性導入期における本剤 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、二重盲検期及び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、二重盲検期及び非盲検継続期の用量を 300 U とすることとされた。

表 2 投与対象筋、用量及び投与部位数（国内 3098 試験：忍容性導入期及び二重盲検期）

		投与対象筋	本剤の用量	投与部位数 (部位/筋) <sup>a)</sup>
足趾に投与する 場合	足関節の底屈	腓腹筋（内側頭及び外側頭）	75 U + 75 U (1.5 mL + 1.5 mL)	4~6
		ヒラメ筋	75 U (1.5 mL)	2~4
	足関節の内反/回外	後脛骨筋	75 U (1.5 mL)	2~3
	足関節の底屈、 足関節の内反/回外	長趾屈筋	50 U (1.0 mL)	1~3
		長母趾屈筋	50 U (1.0 mL)	1~2
	計		400 U (8.0 mL)	—
足趾に投与しない 場合	足関節の底屈	腓腹筋（内側頭及び外側頭）	100 U + 100 U (2.0 mL + 2.0 mL)	4~6
		ヒラメ筋	100 U (2.0 mL)	2~4
	足関節の内反/回外	後脛骨筋	100 U (2.0 mL)	2~3
		計		400 U (8.0 mL)

a) 投与部位 1 カ所につき最大 1.0 mL 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 とされた。治験中止例は 3 例であり、中止理由は実施医療機関が自宅から遠方のため中止、医師の判断による中止、理由不明（各 1 例）であった。

有効性の評価項目とされた足関節の底屈における MAS スコア<sup>7)</sup>のベースラインから投与 12 週後までの変化量の AUC（平均値±標準偏差）は、 $-15.48 \pm 7.12$  であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、72.7%（8/11 例）に認められたが、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数及び呼吸数）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として、二重盲検期における本剤の用量として 400 U が設定された<sup>6)</sup>。投与対象筋、用量及び投与部位数は表 2 のとおりであり、規定された片側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。

総投与症例 208 例（プラセボ群 104 例、本剤群 104 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 14 例（7 例、7 例）であり、中止理由は他治療への切替え（1 例、2 例）、有害事象（2 例、1 例）、来院スケジュールが調整できなかったことによる中止（3 例、0 例）、転院（0 例、2 例）、効果が十分と判断されたことに伴う中止（0 例、2 例）、再投与適格性評価基準を満たさなかったことによる中止（1 例、0 例）であった。

主要評価項目である足関節の底屈における 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 3 のとおりであり、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。

7) 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3 足関節の底屈における 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 (国内 3098 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 <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	104	-4.76 ± 5.84	-2.59	p = 0.0041
本剤群	104	-7.74 ± 7.01	[-4.35, -0.83]	

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して AUC を算出)

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) 最小二乗平均値。施設、投与群及び性別を因子、ベースラインの足関節の底屈における MAS スコアを共変量とした共分散分析に基づく。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 49.0% (51/104 例)、本剤群の 48.1% (50/104 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、プラセボ群で大動脈解離 (1 例)、本剤群で蜂巣炎、全身性強直性間代性発作、圧挫症候群・筋力低下・廃用症候群、急性胆嚢炎・肺炎・筋力低下 (各 1 例) が認められ、このうち、本剤群の蜂巣炎 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の国際標準比増加、大動脈解離 (各 1 例)、本剤群の末梢腫脹・紅斑 (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。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 4.8% (5/104 例) 及び本剤群の 5.8% (6/104 例) (以下同順、重複あり) に認められ、その内訳は筋力低下 (2 例、2 例)、筋肉痛 (3 例、0 例)、便秘 (0 例、1 例)、倦怠感 (0 例、1 例)、蜂巣炎 (0 例、1 例)、排尿後の尿滴下 (0 例、1 例)、四肢痛 (1 例、0 例)、失禁 (1 例、0 例)、神経因性膀胱 (1 例、0 例)、挫傷 (1 例、0 例)、転倒 (1 例、0 例)、浮動性めまい (1 例、0 例) であった。

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

### 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として、非盲検継続期における用量は 400 U が設定された<sup>6)</sup>。本剤の投与対象筋、用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、片側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合わせて最大 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合わせた投与回数、以下同様) では 10~14 週間<sup>8)</sup>、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。

8) 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 5) 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。

表4 投与対象筋、用量及び投与部位数（国内3098試験：非盲検継続期）

		投与対象筋 <sup>a)</sup>	本剤の用量	投与部位数 (部位/筋) <sup>b)</sup>
足趾に投与する 場合	足関節の底屈	腓腹筋（内側頭及び外側頭）	50～200 U（1.0～4.0 mL）	2～6
		ヒラメ筋	50～200 U（1.0～4.0 mL）	2～4
	足関節の内反/回外	後脛骨筋	50～150 U（1.0～3.0 mL）	2～3
		足関節の底屈、 足関節の内反/回外	長趾屈筋	50～100 U（1.0～2.0 mL）
		長母趾屈筋	25～75 U（0.5～1.5 mL）	1～2
	計	400 U（8.0 mL）	—	
足趾に投与しない 場合	足関節の底屈	腓腹筋（内側頭及び外側頭）	50～200 U（1.0～4.0 mL）	2～6
		ヒラメ筋	50～200 U（1.0～4.0 mL）	2～4
	足関節の内反/回外	後脛骨筋	50～150 U（1.0～3.0 mL）	2～3
		計	400 U（8.0 mL）	—

a) 腓腹筋（内側頭及び外側頭）への投与は必須、ヒラメ筋への投与は推奨とし、後脛骨筋、長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与は、治験責任（分担）医師によって治療が必要と判断された場合に投与することとされた。

b) 投与部位1カ所につき最大1.0 mLを投与することとされた。

忍容性導入期を完了した8例及び二重盲検期を完了した194例が非盲検継続期に移行し、総投与症例202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20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（8例）、有害事象（4例）、効果不十分、理由不明（各2例）、被験者希望による中止、他治療への切替え、治験実施医療機関の閉院、治験担当医師の異動に伴う中止（各1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）の足関節の底屈及び足関節の内反/回外における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 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（国内3098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 <sup>a)</sup>			各投与開始時（2～4回目投与時）からの変化量 <sup>b)</sup>		
		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
足関節の 底屈	投与4週後	-1.05 ± 0.75 (201)	-1.16 ± 0.77 (188)	-1.18 ± 0.73 (182)	-0.74 ± 0.72 (201)	-0.64 ± 0.75 (188)	-0.59 ± 0.69 (182)
	投与10～14週後 <sup>c)</sup>	-0.51 ± 0.63 (190)	-0.60 ± 0.65 (184)	-0.83 ± 0.77 (182)	-0.22 ± 0.55 (190)	-0.09 ± 0.50 (184)	-0.24 ± 0.64 (182)
足関節の 内反/回外	投与4週後	-0.90 ± 0.77 (201)	-0.94 ± 0.82 (188)	-0.96 ± 0.76 (182)	-0.68 ± 0.74 (201)	-0.49 ± 0.74 (188)	-0.48 ± 0.65 (182)
	投与10～14週後 <sup>c)</sup>	-0.45 ± 0.66 (190)	-0.49 ± 0.66 (184)	-0.69 ± 0.78 (182)	-0.24 ± 0.56 (190)	-0.04 ± 0.57 (184)	-0.20 ± 0.57 (182)

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64.9%（131/202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急性胆嚢炎、筋力低下、蜂巣炎、慢性腎臓病、脊椎圧迫骨折、背部痛、尿管ヘルニア・睡眠ポリグラフ検査、てんかん、脳出血、胆管癌、脳血管造影、胆嚢炎（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。治験中止に至った有害事象は、頭位性回転性めまい、便秘、筋力低下、胆管癌（各1例）が認められ、このうち、便秘（1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は6.9%（14/202例）に認められ、その内訳は筋力低下（3例）、四肢不快感、便秘、転倒、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各2例）、関節痛、筋肉痛、四肢痛、靭帯捻挫、頻尿、尿閉、皮下出血、過角化、麻痺（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、脈拍数及び呼吸数）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 下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 5.3.5.1-3: 3098 試験）における主要評価項目を「足関節の底屈における 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。

- 脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）と同様に、国内 3098 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<sup>10)</sup>を用いた。MAS スコアは、上肢痙縮及び下肢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る（Phys Ther 1987; 67: 206-7、J Neurol 2010; 257: 1330-7 等）。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。また、国内 3098 試験では、有効性評価の均質化のために、有効性評価を実施する治験責任（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するとともに、実際の評価においては、評価手順による潜在的なバイアスの影響を避けるため、被験者ごとに膝関節の状態（膝を曲げた状態、又は伸ばした状態）を同一とした上で、MAS スコアの評価を実施した。なお、国内 3098 試験では、プラセボ群及び本剤群ともに、膝関節の状態別での足関節の底屈における 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<sup>10)</sup>に大きな違いは認められなかった。
- 国内 3098 試験の結果、二重盲検期において、足関節の底屈における 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 3）。
- 国内 3098 試験の二重盲検期における足関節の底屈、及び足関節の内反／回外における 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 6 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で MAS スコアのベースラインからの変化量は大きかった。また、足関節の底屈における投与 4、6 及び 8 週後の MAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、プラセボ群ではそれぞれ 41.3%（43/104 例）、39.4%（41/104 例）及び 33.7%（35/104 例）、本剤群ではそれぞれ 55.8%（58/104 例）、59.6%（62/104 例）及び 52.9%（55/104 例）、足関節の内反／回外における投与 4、6 及び 8 週後の MAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者の割合は、プラセボ群ではそれぞれ 28.8%（30/104 例）、28.8%（30/104 例）及び 24.0%（25/104 例）、本剤群ではそれぞれ 41.3%（43/104 例）、46.2%（48/104 例）及び 39.4%（41/104 例）であり、MAS スコアがベースラインから 1 以上低下（改善）した被験者の割合はいずれも本剤群で高い傾向が認められた。

9) 脳卒中後の上肢痙縮患者（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 400 U を単回筋肉内投与し、評価期間を 12 週間とした忍容性導入期、プラセボ、本剤 250 U 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、及び忍容性導入期又は二重盲検期を完了し、継続投与が適格と判断された患者に本剤 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 40 週間（各投与後の評価期間: 10~14 週間又は 12 週間）とした非盲検継続期から構成される国内第Ⅲ相試験

10) 膝関節の状態別での足関節の底屈における 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（平均値±標準偏差（評価例数））は、膝を曲げた状態及び膝を伸ばした状態で、プラセボ群ではそれぞれ-5.45±6.69（49 例）及び-4.15±4.95（55 例）、本剤群では-7.72±7.33（56 例）及び-7.77±6.70（48 例）であった。

表 6 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 (国内 3098 試験: 二重盲検期、FAS)

		プラセボ群	本剤群	群間差 <sup>a)</sup>
足関節の 底屈	評価例数	104	104	
	ベースライン	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	
	投与 1 週後	-0.37 ± 0.59	-0.54 ± 0.67	-0.13 [-0.31, 0.04]
	投与 4 週後	-0.48 ± 0.61	-0.75 ± 0.75	-0.24 [-0.42, -0.05]
	投与 6 週後	-0.51 ± 0.68	-0.85 ± 0.79	-0.30 [-0.50, -0.09]
	投与 8 週後	-0.41 ± 0.61	-0.73 ± 0.77	-0.28 [-0.47, -0.10]
	投与 12 週後	-0.29 ± 0.52	-0.43 ± 0.61	-0.11 [-0.27, 0.04]
足関節の 内反/回外	評価例数	104	104	
	ベースライン	2.27 ± 0.76	2.31 ± 0.77	
	投与 1 週後	-0.36 ± 0.57	-0.42 ± 0.59	-0.02 [-0.17, 0.13]
	投与 4 週後	-0.41 ± 0.57	-0.64 ± 0.71	-0.20 [-0.36, -0.04]
	投与 6 週後	-0.38 ± 0.65	-0.75 ± 0.80	-0.33 [-0.51, -0.16]
	投与 8 週後	-0.31 ± 0.55	-0.59 ± 0.74	-0.25 [-0.42, -0.08]
	投与 12 週後	-0.19 ± 0.58	-0.36 ± 0.61	-0.15 [-0.31, 0.01]

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して AUC を算出)

a) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]。施設、投与群及び性別を因子、ベースラインの MAS スコアを共変量とした共分散分析に基づく。

- 国内 3098 試験の非盲検継続期における本剤の各投与後 (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の結果から、反復投与による継続的な効果の持続が認められた (表 5)。
- 国内 3098 試験では、歩行に関する評価として、歩行スケールの評価<sup>11)</sup> (表 7) 及び歩行時間等の評価を実施した。国内 3098 試験における歩行スケールのベースラインからの変化量は表 8 及び表 9 のとおりであり、二重盲検期の本剤群ではプラセボ群と比較して変化量が大きくなるといった一定の傾向は認められなかったものの、非盲検継続期の各評価時点 (投与 4 週後、投与 10~14 週後) における 1 回目投与時からの変化量は、二重盲検期の本剤群の投与 4 週後及び投与 12 週後の変化量と比較して大きく、本剤の反復投与による歩行スケールの改善が示唆された。

表 7 歩行スケールによる下肢痙縮の機能障害評価基準

	定義	スコア
歩行初期足接地	つま先	0
	足の前部	1
	足底全面	2
	踵	3
立脚中期の足接地	つま先/つま先 (尖足)	-1
	足底全面/早期に踵が上がる	0
	足底全面/早期に踵が上がることはない	1
	時折の踵/足底全面 踵/つま先 (正常な歩行)	2 3
歩行補助具の有無	介助者を伴い歩行器 (前進/後退) を使用した歩行	0
	介助者なく歩行器を使用した歩行	1
	松葉杖、杖を使用した歩行	2
	歩行補助具を使用せず、自力で 10 m 歩行	3
合計点 (得点-1~9/片脚)		

表 8 歩行スケールのベースラインから各評価時点までの変化量 (国内 3098 試験: 二重盲検期、FAS)

評価時点	プラセボ群	本剤群
評価例数	64	58
ベースライン	4.5 ± 1.9	4.1 ± 1.8
投与 4 週後	0.3 ± 1.4	0.6 ± 1.3
投与 8 週後	0.3 ± 1.5	0.4 ± 1.4
投与 12 週後	0.4 ± 1.3	0.1 ± 1.5

平均値±標準偏差

11) 被験者が歩行補助器具の有無にかかわらず、10 m を自立で歩行できる場合のみ、歩行スケールの評価が実施された。

表9 歩行スケールのベースラインから各評価時点までの変化量（国内 3098 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 <sup>a)</sup>			各投与開始時（2~4 回目投与時）からの変化量 <sup>b)</sup>		
	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
投与 4 週後	1.1 ± 1.6 (111)	1.1 ± 1.6 (103)	1.1 ± 1.7 (98)	0.8 ± 1.3 (118)	0.5 ± 1.3 (111)	0.4 ± 1.1 (105)
投与 10~14 週後 <sup>c)</sup>	0.6 ± 1.6 (104)	0.8 ± 1.7 (99)	0.8 ± 1.7 (98)	0.2 ± 1.4 (111)	0.1 ± 1.3 (107)	0.2 ± 1.2 (105)

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。

- 国内 3098 試験における歩行時間の評価<sup>12)</sup>の結果、二重盲検期（評価例数：プラセボ群 60 例、本剤群 56 例）ではベースラインから投与 12 週後までの変化量（至適速度計測時（平均値±標準偏差）及び最高速度計測時（平均値±標準偏差）、以下同順）は、プラセボ群で $-0.03 \pm 7.37$  秒及び $1.17 \pm 12.30$  秒、本剤群で $-0.46 \pm 6.35$  秒及び $-0.66 \pm 4.76$  秒であり、非盲検継続期（評価例数:93 例）では 1 回目投与時（ベースライン）から 4 回目投与時の投与 12 週後までの変化量は、 $-0.06 \pm 10.67$  秒及び $-0.19 \pm 10.18$  秒であった。
- 歩行に関する改善が限定的であった理由として、国内 3098 試験に参加した被験者は脳卒中発症後 6~7 年程度（プラセボ群：85.97 カ月、本剤群：79.82 カ月（平均値））を経過し、歩行能力低下が常態化していたこと、国内 3098 試験では下肢が治療対象とされ、歩行改善に不可欠な上肢への治療介入が行われていないこと、及び薬効評価への影響を考慮し、二重盲検期ではリハビリテーションの内容は一定とすることが望ましいと規定されていたこと等が考えられた。
- 以上より、本剤投与により、下肢痙縮による機能低下に対する改善効果が期待できると考える。

機構は、脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）の主要評価項目である足関節の底屈における AS スコア<sup>14)</sup>のベースラインから投与 4 週後までの変化量及び投与 12 週後の医師による有効性の全般的評価<sup>15)</sup>において、本剤のプラセボに対する優越性が示されなかった要因について、国内 3098 試験との試験デザインの相違を踏まえて説明するよう申請者に求めた。申請者は、海外 3002 試験成績について、以下のように説明した。

- 海外 3002 試験では、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において、主要評価項目の 1 つである足関節の底屈における AS 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（評価例数））はプラセボ群 $-0.4 \pm 0.7$ （145 例）、本剤群 $-0.4 \pm 0.7$ （144 例）、群間差（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は $0.0 [-0.1, 0.2]$ であり、群間で統計的な有意差は認められなかった（ $p=0.777^{16)}$ ）。また、もう 1 つの主要評価項目である投

12) 10 m 歩行時において、歩行の加速や減速を考慮し、中間の距離として 2~8 m の間（6 m）を歩行するのに要する時間が測定された。被験者にとって歩きやすい速度（至適速度）及び可能な限り速く歩行したときの速度（最高速度）において測定した時間が評価された。

13) ベースライン時の足関節の底屈の AS スコアが 2 以上である脳卒中後の片側下肢痙縮患者（目標症例数: 278 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（実施期間：2012 年 2 月~2015 年 5 月）。二重盲検期及び非盲検継続期において、腓腹筋（内側頭及び外側頭）（100~200 U）、ヒラメ筋（100~200 U）、後脛骨筋（85~150 U）及び長趾屈筋（50~100 U）に対して、患者の症状に応じて規定された用量幅で治療薬が投与された。これらの投与対象筋のうち 1 つの投与対象筋に対しては投与しないことが可能とされ、また腓腹筋は内側頭及び外側頭の両方に投与することとされた。

14) 痙縮の重症度を 5 段階で評価する指標（0: 筋緊張の亢進はない、1: 軽度の筋緊張がある。引掛かりとその消失、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）

15) 痙縮に対する有効性を 4 段階で評価する指標（1: 非常に良い（Very good）、2: 良い（Good）、3: 中等度（Moderate）、4: 悪い（Poor））

16) 投与群、施設（国又は地域で併合）、性別及びボツリヌス毒素製剤による治療歴を固定因子、来院を反復因子、来院と投与群の交互作用項を設定し、ベースライン値、年齢及び体格指数（BMI）を共変量とした混合効果モデル反復測定（MMRM）法

与 12 週後の医師による有効性の全般的評価について、「非常に良い」と評価された被験者の割合はプラセボ群で 4.8% (7/145 例) 及び本剤群で 3.5% (5/144 例) (以下同順) であり、「良い」と評価された被験者の割合は 22.8% (33/145 例) 及び 28.5% (41/144 例)、「中等度」と評価された被験者の割合は 26.9% (39/145 例) 及び 22.2% (32/144 例)、「悪い」と評価された被験者の割合は 45.5% (66/145 例) 及び 45.8% (66/144 例) であり、群間で統計的な有意差は認められなかった ( $p=0.804^{17)}$ )。

次に、申請者は、海外 3002 試験の主要評価項目において、本剤のプラセボに対する優越性が示されなかった要因について、国内 3098 試験との試験デザインの相違を踏まえて以下のように説明した。

- 海外 3002 試験では、主要評価項目として、痙縮の重症度を 5 段階で評価する AS スコア<sup>14)</sup>を用いており、国内 3098 試験のように重症度をさらに細分化した 6 段階で評価する MAS スコア<sup>7)</sup>を用いて有効性を評価した場合と比較して、病態の変化の検出において感度が低いことから、有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。
- 海外 3002 試験では、ベースライン時の足関節の底屈の AS スコアが 2 以上の患者<sup>18)</sup>を対象としており、国内 3098 試験のようにベースライン時の足関節の底屈の MAS スコアが 3 以上の患者<sup>19)</sup>を対象とした場合と比較して、本剤投与後に痙縮が改善してもスコアの低下 (改善) の範囲が狭く、本剤の有効性を評価するには感度が不十分であった可能性が考えられた。
- 海外 3002 試験では、二重盲検期及び非盲検継続期のいずれにおいても、腓腹筋 (内側頭及び外側頭) (100~200 U)、ヒラメ筋 (100~200 U)、後脛骨筋 (85~150 U) 及び長趾屈筋 (50~100 U) に対して、患者の症状に応じて規定された用量幅で 1 回あたりの合計が 400 U となるように治験薬を投与することとされ、総投与量 (400 U) や投与対象筋については国内 3098 試験と大きな違いはなかった。しかしながら、二重盲検期における各投与対象筋に対する用量について、国内 3098 試験では固定用量 (表 2) が投与された一方で、海外 3002 試験では 1 回あたりの投与量が固定されていなかったため、特に、足関節の底屈に主に作用する腓腹筋やヒラメ筋への投与量が少ない被験者で本剤の効果が限定的であった可能性が考えられた。実際に、腓腹筋及びヒラメ筋に対する本剤の 1 回あたりの用量別 (300 U 未満、300 U 以上) での足関節の底屈における AS スコアのベースラインから投与 4、8 及び 12 週後までの変化量 (平均値±標準偏差) を検討した結果、300 U 未満投与 (評価例数: 118 例) ではそれぞれ  $-0.4 \pm 0.7$ 、 $-0.4 \pm 0.7$  及び  $-0.2 \pm 0.5$ 、300 U 以上投与 (評価例数: 26 例) ではそれぞれ  $-0.5 \pm 0.7$ 、 $-0.6 \pm 0.6$  及び  $-0.3 \pm 0.6$  であり、腓腹筋及びヒラメ筋に対して 300 U 以上であった患者では、AS スコアのベースラインからの変化量がより大きい傾向が認められた。
- 国内 3098 試験では、評価手順による潜在的なバイアスの影響を避けるため、被験者ごとに膝関節の状態 (膝を曲げた状態、又は伸ばした状態) を同一とした上で、MAS スコアの評価を実施したが、海外 3002 試験では AS スコアの評価時に膝関節の状態に関する標準化は実施していなかったことから、有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。
- 以上より、海外 3002 試験では、有効性評価に用いた痙縮の重症度に係る評価尺度とその評価の標準化、組入れ患者のベースライン時の痙縮の重症度、及び投与対象筋に対する用量設定が国内 3098 試験と異なっており、これらの要因が本剤の有効性評価に影響を与えた可能性が考えられた。

その上で、申請者は、海外 3002 試験の結果を踏まえ、現在、脳卒中後又は外傷性脳損傷後の下肢痙縮

17) 投与 12 週後の欠測値を「悪い (Poor)」で補充した Wilcoxon の順位和検定

18) 海外 3002 試験のベースライン時の足関節の底屈の AS スコア (平均値±標準偏差): プラセボ群  $2.8 \pm 0.7$ 、本剤群  $2.8 \pm 0.7$

19) 国内 3098 試験のベースライン時の足関節の底屈の MAS スコア (平均値±標準偏差): プラセボ群  $3.0 \pm 0.0$ 、本剤群  $3.0 \pm 0.0$

患者を対象に、痙縮の重症度評価として MAS スコアを用いて試験デザインを工夫した海外第Ⅲ相試験 (M602011014 試験<sup>20)</sup>) を Merz 社が実施中であることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 国内 3098 試験では、主要評価項目である足関節の底屈における 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、二重盲検期及び非盲検継続期における MAS スコアのベースラインからの変化量の推移の結果において、反復投与による継続的な効果の持続が認められている。
- 海外 3002 試験では、下肢痙縮において主要評価項目に対する本剤の有効性は示されなかったが、その要因として、有効性評価に用いた痙縮の重症度に係る評価尺度や、有効性評価のための標準化等が国内 3098 試験と異なり、本剤の下肢痙縮に対する有効性評価に影響した可能性が考えられるとする申請者の説明については理解でき、本邦における検証的試験の位置付けで実施された国内 3098 試験成績に基づき、日本人下肢痙縮患者に対する本剤の有効性を評価することに問題はない。
- 以上より、国内 3098 試験では、歩行に関する改善は限定的であったものの、本剤の下肢痙縮に係る有効性は示されていると判断でき、本剤の投与により、関節の可動域が広がり、リハビリテーションの選択肢が広がる等の臨床的意義が期待できる。

#### 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 5.3.5.1-3: 3098 試験) での足関節の底屈における 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 10 及び表 11 のとおりであり、各部分集団解析において本剤群ではプラセボ群と比較して 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。

20) ベースライン時の足関節の底屈の MAS スコアが 2 又は 3 である脳卒中後又は外傷性脳損傷後の同側での上肢痙縮を伴う、又は伴わない下肢痙縮患者 (目標症例数: 600 例、中間解析の結果により変動) を対象に、プラセボ又は本剤 400 U を下肢の各投与対象筋に単回筋肉内投与し、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 400~800 U/回を最大 5 回投与まで上肢及び下肢、又は下肢のみに筋肉内投与し、評価期間を最大 80 週間 (各投与後の評価期間: 12~16 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。M602011014 試験では、筋肉の構造変化や拘縮が原因で本剤による治療反応が見込めない患者を除外するために、関節可動域 (足関節の他動運動による関節可動域が背屈で 10° 以上、底屈で 20° 以上)、脳卒中又は外傷性損傷の発症からの経過期間 (3 カ月以上 36 カ月以下) を選択基準に設定し、拘縮が併発している可能性のある MAS スコア 4 「患部は硬直し、屈曲・伸展は困難」に該当する患者は除外されている。二重盲検期において、内反尖足を有する被験者では腓腹筋 (内側頭及び外側頭) (150~180 U)、ヒラメ筋 (100~130 U)、後脛骨筋 (50~80 U)、長趾屈筋 (50 U) 及び長母趾屈筋 (20 U) に治験薬が投与され、尖足のみを有する被験者では腓腹筋 (内側頭及び外側頭) (150~200 U)、ヒラメ筋 (100~150 U)、長趾屈筋 (50 U)、長母趾屈筋 (20 U) 及び後脛骨筋 (0~50 U) (ただし、後脛骨筋は患者の状態に応じて投与の有無を判断) に治験薬が投与することとされている。MAS スコアを用いた評価方法に関する事前トレーニング及び評価時の膝関節の状態の標準化を行った上で、投与 4 週後及び 6 週後の足関節の底屈における MAS スコアのベースラインからの変化量、並びに投与 4 週後及び投与 6 週後の医師による有効性の全般的評価 (9 段階評価 (-4~+4: -4 が非常に悪化した、0 が変化なし、+4 が非常に改善した) が主要評価項目とされている。非盲検継続期において 1 回目投与時では上肢に 0~200 U、下肢に 400 U (上肢及び下肢の合計投与量: 400~600 U)、2~4 回目投与時では上肢に 0~400 U、下肢に 400~600 U (上肢及び下肢の合計投与量: 400~800 U)、5 回目投与時では上肢に 200~400 U、下肢に 400~600 U (上肢及び下肢の合計投与量: 800 U) が患者の症状に応じて規定された用量幅で投与することとされている。また、4 回目投与時において 800 U 投与された被験者のみが 5 回目の投与を行うこととされている。

表 10 背景因子別の足関節の底屈における 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  
(国内 3098 試験: 二重盲検期、FAS)

背景因子		プラセボ群	本剤群
年齢	65 歳未満	-5.17 ± 0.79 (66)	-8.01 ± 0.74 (67)
	65 歳以上	-6.91 ± 1.36 (38)	-9.35 ± 1.22 (37)
性別	男性	-4.44 ± 0.68 (84)	-6.69 ± 0.71 (74)
	女性	-6.71 ± 1.62 (20)	-10.48 ± 1.31 (30)
体重 <sup>a)</sup>	64.95 kg 未満	-5.51 ± 1.04 (48)	-8.28 ± 0.90 (56)
	64.95 kg 以上	-6.58 ± 1.23 (56)	-9.06 ± 1.22 (48)
脳卒中発症後期間 <sup>b)</sup>	67.59 カ月未満	-5.94 ± 1.04 (47)	-9.25 ± 0.94 (55)
	67.59 カ月以上	-5.51 ± 1.00 (55)	-6.99 ± 0.97 (47)
A 型ボツリヌス製剤の治療歴	あり	-5.66 ± 1.00 (57)	-8.18 ± 0.93 (52)
	なし	-6.03 ± 1.04 (47)	-8.84 ± 1.03 (52)
薬物治療以外の併用療法の有無	あり	-5.94 ± 0.74 (96)	-8.35 ± 0.70 (91)
	なし	-4.13 ± 3.08 (8)	-8.49 ± 2.50 (13)

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)、BOCF (連続した欠測値はベースライン値で補完して AUC を算出) 施設、投与群及び性別を因子、ベースラインの足関節の底屈における MAS スコアを共変量とした共分散分析に基づく。

a) 体重の中央値 (64.95 kg) により層別

b) 脳卒中発症後期間の中央値 (67.59 カ月) により層別

なお、プラセボ群及び本剤群の各 2 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 11 各リハビリテーション実施の有無別の足関節の底屈における 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  
(国内 3098 試験: 二重盲検期、FAS)

リハビリテーション		プラセボ群	本剤群
理学療法	あり	-6.55 ± 0.99 (54)	-8.72 ± 0.86 (60)
	なし	-5.02 ± 1.09 (50)	-7.95 ± 1.06 (44)
作業療法	あり	-7.09 ± 1.41 (27)	-9.54 ± 1.35 (28)
	なし	-5.11 ± 0.84 (77)	-7.72 ± 0.79 (76)
理学療法及び作業療法	あり	-7.62 ± 1.64 (21)	-9.49 ± 1.40 (28)
	なし	-5.14 ± 0.80 (83)	-7.78 ± 0.78 (76)
装具使用 <sup>a)</sup>	あり	-5.94 ± 0.83 (69)	-8.03 ± 0.76 (69)
	なし	-5.53 ± 1.41 (35)	-8.83 ± 1.41 (35)
歩行補助用具 (杖) 使用	あり	-6.59 ± 2.62 (9)	-11.98 ± 1.92 (18)
	なし	-5.58 ± 0.73 (95)	-7.67 ± 0.70 (86)

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)、BOCF (連続した欠測値はベースライン値で補完して AUC を算出)

施設、投与群及び性別を因子、ベースラインの足関節の底屈における MAS スコアを共変量とした共分散分析に基づく。

a) 下肢用装具、短下肢装具、上肢用装具及びその他の装具の使用

機構は、国内 3098 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。

## 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、下肢痙縮に対する本剤の安全性について、既承認効能・効果である上肢痙縮との安全性プロファイルの異同も含め、臨床試験成績を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。

- 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験) 及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>) における二重盲検期の有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。国内 3098 試験における有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同様であった。重篤な有害事象については、本剤群の蜂巣炎 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同様であった。事象別では、本剤群ではプラセボ群と比較して、特に転倒や湿疹の発現割合が高かったが、本剤群で認められた転倒及び湿疹はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

- 国内 3098 試験及び国内 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 13 のとおりであった。国内 3098 試験における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 週間の投与間隔であるため投与間隔別の発現状況について厳密な比較は困難であるが、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、12 週間及び 14 週間の投与間隔と比較して著しく高くなる傾向は認められなかった。
- 下肢痙縮及び上肢痙縮における有害事象の発現状況を比較した結果、二重盲検期の本剤群では上肢痙縮患者と比較して下肢痙縮患者で転倒及び湿疹の発現割合が高く、治験期間全体の本剤反復投与では上肢痙縮患者と比較して下肢痙縮患者で転倒の発現割合が高かったが（表 12、表 13）、下肢痙縮患者において、本剤投与時に発現した転倒及び湿疹については、本剤反復投与時に認められた転倒 2 例を除いて治験薬との因果関係は否定され、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。
- 以上より、下肢痙縮患者において、転倒及び湿疹の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象においても重症度が高度の事象や重篤な有害事象は少なく、下肢痙縮患者と上肢痙縮患者との間で本剤の安全性プロファイルは大きく異ならないと考える。

表 12 二重盲検期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	下肢痙縮（国内 3098 試験）		上肢痙縮（国内 3099 試験）			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群 <sup>a)</sup>	本剤群		
				全体	250 U 群	400 U 群
評価例数	104	104	33	67	23	44
すべての有害事象	51 (49.0)	50 (48.1)	12 (36.4)	32 (47.8)	10 (43.5)	22 (50.0)
重篤な有害事象	1 (1.0)	4 (3.8)	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 (1.9)	1 (1.0)	2 (6.1)	1 (1.5)	0	1 (2.3)
主な有害事象						
上咽頭炎	11 (10.6)	13 (12.5)	2 (6.1)	12 (17.9)	3 (13.0)	9 (20.5)
転倒	3 (2.9)	7 (6.7)	2 (6.1)	2 (3.0)	1 (4.3)	1 (2.3)
湿疹	1 (1.0)	5 (4.8)	2 (6.1)	0	0	0
筋力低下	2 (1.9)	4 (3.8)	0	1 (1.5)	0	1 (2.3)
挫傷	3 (2.9)	3 (2.9)	0	3 (4.5)	0	3 (6.8)
足部白癬	0	3 (2.9)	0	1 (1.5)	0	1 (2.3)
下痢	3 (2.9)	2 (1.9)	1 (3.0)	1 (1.5)	1 (4.3)	0
背部痛	3 (2.9)	1 (1.0)	0	2 (3.0)	0	2 (4.5)
筋肉痛	3 (2.9)	0	0	1 (1.5)	0	1 (2.3)

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

表 13 本剤反復投与時の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	下肢痙縮（国内 3098 試験）								上肢痙縮 （国内 3099 試験）全体 <sup>a)</sup>
	全体 <sup>a)</sup>	本剤の投与回数別 <sup>b)</sup>				投与間隔別 <sup>c)</sup>			
		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	212	212	196	190	93	117	14	6	108
すべての有害事象	149 (70.3)	90 (42.5)	76 (38.8)	64 (33.7)	38 (40.9)	74 (63.2)	12 (85.7)	6 (100.0)	76 (70.4)
重篤な有害事象	15 (7.1)	6 (2.8)	3 (1.5)	6 (3.2)	2 (2.2)	5 (4.3)	1 (7.1)	1 (16.7)	6 (5.6)
治験中止に至った有害事象	5 (2.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	0	0	0	3 (2.8)
主な有害事象									
上咽頭炎	49 (23.1)	23 (10.8)	17 (8.7)	15 (7.9)	5 (5.4)	24 (20.5)	5 (35.7)	2 (33.3)	24 (22.2)
転倒	24 (11.3)	11 (5.2)	8 (4.1)	9 (4.7)	3 (3.2)	8 (6.8)	4 (28.6)	1 (16.7)	8 (7.4)
挫傷	13 (6.1)	4 (1.9)	4 (2.0)	5 (2.6)	2 (2.2)	5 (4.3)	2 (14.3)	0	9 (8.3)
インフルエンザ	9 (4.2)	4 (1.9)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (1.1)	5 (4.3)	0	1 (16.7)	2 (1.9)
筋力低下	9 (4.2)	5 (2.4)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (7.1)	0	4 (3.7)
足部白癬	7 (3.3)	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (2.6)	0	1 (16.7)	1 (0.9)
齲歯	7 (3.3)	4 (1.9)	3 (1.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.9)
湿疹	7 (3.3)	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (7.1)	0	4 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.8)	0	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (2.2)	5 (4.3)	0	0	0
関節痛	6 (2.8)	2 (0.9)	2 (1.0)	3 (1.6)	0	3 (2.6)	0	0	3 (2.8)
皮膚擦過傷	6 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
四肢痛	5 (2.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.9)	2 (14.3)	1 (16.7)	2 (1.9)

発現例数（発現割合（%））

- a) 忍容性導入期又は二重盲検期での本剤の単回投与時及び非盲検継続期での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  
 b) 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  
 c) 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

機構は、今般提出された臨床試験成績を踏まえると、既承認効能・効果での注意喚起に加え、後述する上肢痙縮患者と比較して下肢痙縮患者において発現割合が高い傾向が認められた転倒について適切な注意喚起を行うことを前提とすれば、下肢痙縮患者に対する本剤の安全性について許容可能であると考えられる。

なお、次項以降において、上肢痙縮患者と比較して下肢痙縮患者において発現割合が高い傾向が認められた転倒を含め、注目すべき有害事象として、遠隔筋への影響、過敏症反応、痙攣、肺機能への影響、並びに骨折及び外傷について引き続き検討する（7.R.2.2～7.R.2.6 参照）。

### 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 5.3.5.1-3: 3098 試験）及び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（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）における遠隔筋への作用に関連する有害事象<sup>21)</sup>の発現状況は、表 14 のとおりであった。

国内 3098 試験の二重盲検期では、プラセボ群の 3.8%（4/104 例）、本剤群の 4.8%（5/104 例）に有害事象が認められ、このうち、プラセボ群の筋力低下（2 例）、本剤群の筋力低下（2 例）、便秘（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。重篤な有害事象は本剤群で筋力低下（2 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。治験期間全

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

体の本剤反復投与では7.5%（16/212例）に有害事象が認められ、このうち、非盲検継続期で発現した筋力低下（3例）、便秘（2例）、尿閉、麻痺（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、重篤な有害事象ではなかった。また、非盲検継続期では、重篤な有害事象として筋力低下（1例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

下肢痙縮及び上肢痙縮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を比較した結果、二重盲検期及び治験期間全体の本剤反復投与において有害事象の発現割合に大きな違いはなく、本剤反復投与時では下肢痙縮及び上肢痙縮ともに筋力低下の発現割合が最も高く、その他の事象を含めて下肢痙縮において特異的に発現している事象は認められなかったことから、下肢痙縮患者と上肢痙縮患者との間で本剤の遠隔筋への影響に係る安全性プロファイルは大きく異ならないと考えられた。

表 14 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 <sup>c)</sup>	
	下肢痙縮（国内 3098 試験）		上肢痙縮（国内 3099 試験） <sup>a)</sup>		下肢痙縮 （国内 3098 試験）	上肢痙縮 （国内 3099 試験）
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群 <sup>b)</sup>		
評価例数	104	104	33	67	212	108
すべての有害事象	4 (3.8)	5 (4.8)	0	3 (4.5)	16 (7.5)	9 (8.3)
重篤な有害事象	0	2 (1.9)	0	0	3 (1.4)	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	2 (0.9)	0
主な有害事象						
筋力低下	2 (1.9)	4 (3.8)	0	1 (1.5)	9 (4.2)	4 (3.7)
便秘	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	4 (1.9)	1 (0.9)
複視	0	0	0	0	1 (0.5)	0
嚥下障害	1 (1.0)	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.9)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.9)
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (0.5)	0
尿閉	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)	0
脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (0.5)	0
麻痺	0	0	0	0	1 (0.5)	0

発現例数（発現割合（%））

a) プラセボ群は、プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体、本剤群は本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体

b) 本剤 250 U 群では便秘 1 例が認められ、本剤 400 U 群ではその他の事象が認められた。

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を集計）

脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）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について、二重盲検期ではプラセボ群の 2.1%（3/145 例）、本剤群の 4.2%（6/144 例）に有害事象が認められ、このうち、プラセボ群の便秘、口内乾燥、筋力低下（各 1 例）、本剤群の霧視、筋力低下、口内乾燥（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。治験期間全体の本剤反復投与では 5.6%（16/284 例）に有害事象が認められ、このうち、非盲検継続期で発現した筋力低下、口内乾燥（各 3 例）、霧視、不全片麻痺（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、重篤な有害事象ではなかった。また、治験期間全体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。

海外における本剤の製造販売後安全性情報<sup>22)</sup>において、遠隔筋への作用に関連する有害事象は 83 例 119 件（0.71 件/10,000 人・年）に認められた。重篤な有害事象は 20 例 33 件に認められ、このうち、16 例 29 件（嚥下障害（3 例 8 件）、筋力低下（1 例 2 件）、会話障害、呼吸困難、複視、不全片麻痺、ボツリヌス中毒、嚥下障害・筋力低下、嚥下障害・構語障害、嚥下障害・呼吸困難、複視・嚥下障害、会話障害・呼吸不全、会話障害・不全片麻痺、麻痺・呼吸困難（各 1 例 1 件））については本剤との因果関係

22) 定期的安全性最新報告（集計期間 2005 年 5 月 31 日～2019 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 1,668,619 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。

が否定されなかった。痙縮<sup>23)</sup>に対して本剤が使用された症例において、重篤かつ本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は9例14件に認められ、転帰は回復（嚙下障害、複視・嚙下障害、呼吸不全・会話障害、会話障害（各1例1件））、軽快（筋力低下（1例2件））、不明（嚙下障害・筋力低下、嚙下障害（各1例1件））又は回復したが後遺症あり（不全片麻痺・会話障害、不全片麻痺（各1例1件））であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による遠隔筋への影響については既に添付文書において注意喚起を行っており、下肢痙縮に対する本剤の臨床試験成績等から添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、遠隔筋への影響について、下肢痙縮に対する本剤の投与において、新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、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

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 5.3.5.1-3: 3098 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）における過敏症反応に関連する有害事象<sup>24)</sup>は、表15のとおりであった。

国内3098試験の二重盲検期では、プラセボ群の2.9%（3/104例）、本剤群の6.7%（7/104例）に有害事象が認められ、湿疹の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、当該事象も含め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。治験期間全体の本剤反復投与では9.4%（20/212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、重篤な有害事象は認められなかった。

下肢痙縮及び上肢痙縮における過敏症反応に関連する有害事象の発現状況を比較した結果、二重盲検期では下肢痙縮において湿疹の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤群の湿疹はいずれも治験薬との因果関係は否定されており、本剤反復投与時では下肢痙縮及び上肢痙縮ともに湿疹の発現割合が最も高く、その他の事象を含めて下肢痙縮において特異的に発現している事象は認められなかったことから、下肢痙縮患者と上肢痙縮患者との間で本剤の過敏症反応に係る安全性プロファイルは大きく異ならないと考えられた。

23) 上肢痙縮、下肢痙縮、上肢痙縮及び下肢痙縮、並びに投与部位不明

24) MedDRA SMQの「過敏症」の狭域検索用語に含まれる事象

表 15 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：治験期間全体、安全性解析対象集団）

	単回投与				反復投与 <sup>c)</sup>	
	下肢痙縮（国内 3098 試験）		上肢痙縮（国内 3099 試験） <sup>a)</sup>		下肢痙縮 （国内 3098 試験）	上肢痙縮 （国内 3099 試験）
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群 <sup>b)</sup>		
評価例数	104	104	33	67	212	108
すべての有害事象	3 (2.9)	7 (6.7)	3 (9.1)	1 (1.5)	20 (9.4)	8 (7.4)
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	1 (3.0)	0	0	0
主な有害事象						
湿疹	1 (1.0)	5 (4.8)	2 (6.1)	0	7 (3.3)	4 (3.7)
接触皮膚炎	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	4 (1.9)	2 (1.9)
蕁麻疹	1 (1.0)	0	0	0	3 (1.4)	1 (0.9)
薬疹	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.9)	0
皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.9)	0

発現例数（発現割合（％））

a) プラセボ群は、プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体、本剤群は本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体

b) 発現した事象については、本剤 400 U 群で認められた。

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を集計）

脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）における過敏症反応に関連する有害事象の発現状況について、二重盲検期ではプラセボ群の 1.4%（2/145 例）、本剤群の 2.1%（3/144 例）に有害事象が認められ、このうち、プラセボ群の発疹、顔面腫脹（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。治験期間全体の本剤反復投与では 1.1%（3/284 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、重篤な有害事象は認められなかった。

海外における本剤の製造販売後安全性情報<sup>22)</sup>において、過敏症反応に関連する有害事象は 41 例 54 件（0.32 件/10,000 人・年）に認められた。重篤な有害事象は 6 例 14 件（過敏症（2 例 7 件）、発疹（2 例 4 件）、循環虚脱、中毒性皮疹・水疱性皮膚炎（各 1 例 1 件））に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。痙縮<sup>23)</sup>に対して本剤が使用された症例において、重篤かつ本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 1 例 3 件（発疹 3 件）に認められ、転帰は回復（1 件）又は不明（2 件）であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による過敏症反応の発現リスクについては既に添付文書において注意喚起を行っており、下肢痙縮に対する本剤の臨床試験成績等から添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、過敏症反応の発現リスクについて、下肢痙縮に対する本剤の投与において、新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.4 痙攣に関連する有害事象の発現リスクについて

申請者は、本剤の痙攣に関連する有害事象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 5.3.5.1-3: 3098 試験）及び脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）における痙攣に関連する有害事象<sup>25)</sup>の発現状況は、表 16 のとおりであった。

国内 3098 試験の二重盲検期では、本剤群の 1.0%（1/104 例：てんかん・全身性強直性間代性発作）に有害事象が認められ、このうち、全身性強直性間代性発作は重篤な有害事象と判断されたが、当該事象

25) MedDRA SMQ の「痙攣」の広域検索用語に含まれる事象

も含め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。治験期間全体の本剤反復投与では1.9% (4/212 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。また、非盲検継続期では、重篤な有害事象として、てんかん (1 例) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

下肢痙縮及び上肢痙縮における痙攣に関連する有害事象の発現状況を比較した結果、下肢痙縮及び上肢痙縮ともに有害事象の発現割合は低く、下肢痙縮において特異的に発現している事象は認められなかったことから、下肢痙縮患者と上肢痙縮患者との間で本剤の痙攣に関連する有害事象に係る安全性プロファイルは大きく異ならないと考えられた。

表 16 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: 治験期間全体、安全性解析対象集団)

	単回投与				反復投与 <sup>b)</sup>	
	下肢痙縮 (国内 3098 試験)		上肢痙縮 (国内 3099 試験) <sup>a)</sup>		下肢痙縮 (国内 3098 試験)	上肢痙縮 (国内 3099 試験)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	104	104	33	67	212	108
すべての有害事象	0	1 (1.0)	0	0	4 (1.9)	1 (0.9)
重篤な有害事象	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.9)	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
有害事象						
てんかん	0	1 (1.0)	0	0	3 (1.4)	1 (0.9)
全身強直性間代性発作	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	0
痙攣発作	0	0	0	0	1 (0.5)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- a) プラセボ群は、プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体、本剤群は本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体  
b) 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を集計)

脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>) における痙攣に関連する有害事象の発現状況について、二重盲検期ではプラセボ群の 0.7% (1/145 例)、本剤群の 1.4% (2/144 例) に有害事象が認められ、このうち、本剤群で認められたてんかん (1 例) は重篤な有害事象であったが、当該事象も含め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。治験期間全体の本剤反復投与では 2.1% (6/284 例) に有害事象が認められ、このうち、非盲検継続期で発現したてんかん (2 例) は重篤な有害事象と判断されたが、当該事象も含め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。

海外における本剤の製造販売後安全性情報<sup>22)</sup>において、痙攣に関連する有害事象は 8 例 8 件 (0.05 件/10,000 人・年) に認められ、いずれも痙縮<sup>23)</sup>に対して本剤が使用された症例であった。重篤な有害事象は 5 例 5 件に認められ、このうち、てんかん、痙攣発作 (各 2 例 2 件) については本剤との因果関係は否定されず、転帰は回復 (てんかん (2 例 2 件)、痙攣発作 (1 例 1 件)) 又は不明 (痙攣発作 (1 例 1 件)) であった。

以上を踏まえ申請者は、臨床試験成績等から下肢痙縮に対する本剤投与において痙攣に関連する有害事象の発現リスクが臨床問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、痙攣に関連する有害事象の発現リスクについて、下肢痙縮に対する本剤の投与において、新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、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 5.3.5.1-3: 3098 試験）及び上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）における肺機能に関連する有害事象<sup>26)</sup>の発現状況は、表 17 のとおりであった。

国内 3098 試験について、二重盲検期では本剤群の 3.8%（4/104 例）、治験期間全体の本剤反復投与では 4.7%（10/212 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、重篤な有害事象は認められなかった。

下肢痙縮及び上肢痙縮における肺機能に関連する有害事象の発現状況を比較した結果、下肢痙縮及び上肢痙縮ともに有害事象の発現割合は低く、下肢痙縮において特異的に発現している事象は認められなかったことから、下肢痙縮患者と上肢痙縮患者との間で本剤の肺機能への影響に係る安全性プロファイルは大きく異ならないと考えられた。

表 17 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 <sup>b)</sup>	
	下肢痙縮（国内 3098 試験）		上肢痙縮（国内 3099 試験） <sup>a)</sup>		下肢痙縮 （国内 3098 試験）	上肢痙縮 （国内 3099 試験）
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	104	104	33	67	212	108
すべての有害事象	0	4 (3.8)	1 (3.0)	0	10 (4.7)	6 (5.6)
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						
喘息	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.9)	0
咳嗽	0	0	0	0	2 (0.9)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.5)	1 (0.9)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.9)
過換気	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	0
上気道の炎症	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肺気腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0

発現例数（発現割合（%））

a) プラセボ群は、プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体、本剤群は本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体

b) 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を収集）

脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）における肺機能に関連する有害事象の発現状況について、二重盲検期ではプラセボ群の 1.4%（2/145 例）、本剤群の 1.4%（2/144 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肺塞栓症がプラセボ群の 1 例に認められた。治験期間全体の本剤反復投与では 4.2%（12/284 例）に有害事象が認められ、このうち、非盲検継続期で発現した咳嗽（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、肺塞栓症及び急性呼吸不全（各 1 例）は重篤な有害事象と判断されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外における本剤の製造販売後安全性情報<sup>22)</sup>において、肺機能に関連する有害事象は 35 例 56 件（0.34 件/10,000 人・年）に認められた。重篤な有害事象は 13 例 20 件に認められ、このうち、7 例 11 件（呼吸困難、慢性閉塞性肺疾患（各 2 例 2 件）、呼吸困難・喘息・横隔膜筋力低下・副鼻腔障害、呼吸不全・会話障害、呼吸障害（各 1 例 1 件））については本剤との因果関係が否定されなかった。痙縮<sup>23)</sup>に対して本剤が使用された症例において、重篤かつ本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 3 例 4 件に認められ、転帰はいずれも回復（慢性閉塞性肺疾患（2 例 2 件）、呼吸不全・会話障害（1 例 2 件））であった。

26) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、臨床試験成績等から下肢痙縮に対する本剤投与において肺機能に関連する有害事象の発現リスクが臨床上問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、肺機能への影響について、下肢痙縮に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、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 5.3.5.1-3: 3098 試験）及び上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>27)</sup>）における外傷に関連する有害事象<sup>27)</sup>は、表 18 のとおりであった。

国内 3098 試験の二重盲検期ではプラセボ群の 5.8%（6/104 例）、本剤群の 9.6%（10/104 例）に有害事象が認められ、このうち、プラセボ群の転倒、挫傷（各 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、重篤な有害事象ではなかった。転倒の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群では高かったが、本剤群で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。治験期間全体の本剤反復投与では 19.3%（41/212 例）に有害事象が認められ、このうち、非盲検継続期で発現した転倒（2 例）、靭帯捻挫（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、非盲検継続期では、重篤な有害事象として、脊椎圧迫骨折（1 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

下肢痙縮患者及び上肢痙縮患者における外傷に関連する有害事象の発現状況について比較した結果、二重盲検期及び治験期間全体の本剤反復投与において、転倒の発現割合が下肢痙縮患者で高かったが、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象は認められず、国内 3098 試験の本剤反復投与時に認められた転倒（2 例）を除いて治験薬との因果関係は否定された。また、転倒以外の事象においては、下肢痙縮で特異的に発現している事象は認められなかった。

---

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、創合併症及び節足動物咬傷）を除外した有害事象

表 18 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 <sup>○</sup>	
	下肢痙縮（国内 3098 試験）		上肢痙縮（国内 3099 試験） <sup>a)</sup>		下肢痙縮 （国内 3098 試験）	上肢痙縮 （国内 3099 試験）
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群 <sup>b)</sup>		
評価例数	104	104	33	67	212	108
すべての有害事象	6 (5.8)	10 (9.6)	3 (9.1)	8 (11.9)	41 (19.3)	22 (20.4)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.9)
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.9)
主な有害事象						
転倒	3 (2.9)	7 (6.7)	2 (6.1)	2 (3.0)	24 (11.3)	8 (7.4)
挫傷	3 (2.9)	3 (2.9)	0	3 (4.5)	13 (6.1)	9 (8.3)
皮膚擦過傷	0	2 (1.9)	1 (3.0)	0	6 (2.8)	1 (0.9)
創傷	0	0	0	1 (1.5)	3 (1.4)	3 (2.8)
足骨折	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.9)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	2 (0.9)	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.9)

発現例数（発現割合（%））

- a) プラセボ群は、プラセボ 250 U 群及びプラセボ 400 U 群を併せた全体、本剤群は本剤 250 U 群及び本剤 400 U 群を併せた全体  
 b) 本剤 250 U 群では転倒 1 例が認められ、本剤 400 U 群ではその他の事象が認められた。  
 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を集計）

脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）における外傷に関連する有害事象の発現状況について、二重盲検期ではプラセボ群の 3.4%（5/145 例）、本剤群の 2.1%（3/144 例）に有害事象が認められ、このうち、プラセボ群の転倒（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。重篤な有害事象は本剤群で転倒・仙骨骨折・股関節部骨折・脊椎骨折（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。治験期間全体の本剤反復投与では 6.7%（19/284 例）に有害事象が認められ、このうち、転倒の発現割合が 4.2%（12/284 例）と最も高かったが、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、非盲検継続期では頭部損傷・鼻部損傷、膝蓋骨骨折、上肢骨折、上腕骨骨折（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。

国内 3098 試験及び海外 3002 試験の本剤反復投与時に発現した転倒について、転倒の発現日以降における転倒以外の外傷に関連する有害事象の発現状況を検討した結果、国内 3098 試験では 24 例中 11 例で転倒と同日又は翌日に転倒以外の外傷に関連する有害事象が認められた。その内訳は挫傷（7 例）、皮膚擦過傷、挫傷・皮膚擦過傷、創傷、挫傷・頭部損傷（各 1 例）であったが、重篤な有害事象は認められなかった。海外 3002 試験では 12 例中 8 例で転倒と同日に転倒以外の外傷に関連する有害事象が認められた。その内訳は皮膚擦過傷、上腕骨骨折、仙骨骨折・股関節部骨折・脊椎骨折、挫傷・上肢骨折、関節損傷、頭部損傷・鼻部損傷、手首関節骨折、口唇損傷（各 1 例）であり、このうち、上腕骨骨折、仙骨骨折・股関節部骨折・脊椎骨折、上肢骨折、頭部損傷・鼻部損傷については重篤な有害事象と判断されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外における本剤の製造販売後安全性情報<sup>22)</sup>において、外傷に関連する有害事象<sup>28)</sup>は 17 例 26 件（0.16 件/10,000 人・年）に認められた。重篤な有害事象は 11 例 16 件に認められ、このうち、4 例 6 件（転倒（2 例 2 件）、神経損傷、橈骨骨折・膝蓋骨骨折・転倒（各 1 例 1 件））については本剤との因果関係が否定されなかった。痙縮<sup>23)</sup>に対して本剤が使用された症例において、重篤かつ本剤との因果関係が否定されていない有害事象は 2 例 4 件に認められ、転帰は回復（橈骨骨折・膝蓋骨骨折・転倒（1 例 3 件））

28) 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、節足動物咬傷、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、製品調製の問題、自然産産、妊娠時曝露、処置後合併症、過量投与、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

又は未回復（転倒（1例1件））であった。

以上を踏まえ申請者は、臨床試験成績から、本剤の投与回数の増加に伴い外傷に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないこと、海外における本剤の製造販売後安全性情報では、痙縮患者において、外傷に関連する有害事象の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことを説明した。その上で、国内 3098 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で転倒の発現割合が高く、転倒と本剤との関連性が示唆されており、本剤の薬理作用による一時的な局所筋弛緩及び筋力低下によって、下肢痙縮患者における転倒のリスクがさらに高くなる可能性が考えられること、海外 3002 試験では転倒に伴って発現した可能性のある骨折等の重篤な事象が認められたこと、下肢痙縮に対する本剤の投与対象として主に高齢者が想定され、高齢者では転倒は重大な転帰に至る可能性が考えられることから、添付文書において、類薬であるボトックスと同様に転倒に関する注意喚起を行い、製造販売後においても転倒に関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、下肢痙縮に対する本剤の投与における転倒の発現リスクについて、添付文書において新たに注意喚起を行った上で、製造販売後においても引き続き情報収集を行うことは適切であると判断し、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いることから、本剤に対する抗体産生による下肢痙縮の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 5.3.5.1-3: 3098 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<sup>29)</sup>が実施された。
- その結果、忍容性導入期では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者 1 例でベースライン時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性を示したが、当該被験者を含めて中和抗体は認められなかった。二重盲検期の本剤群では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者（52 例）で抗 A 型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（52 例）では、二重盲検期のベースライン時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者は 2 例<sup>29)</sup>認められ、このうち、中和抗体が陽性の被験者は 1 例であり、当該被験者は二重盲検期の終了時においても中和抗体が陽性であった。非盲検継続期の治験終了時（又は中止時）では、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性の被験者は 5 例<sup>30)</sup>（ボツリヌス毒素製剤による治療歴：なし 2 例、あり 3 例）認められ、このう

29) 二重盲検期のベースライン時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性であった 2 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、1 例は二重盲検期のベースライン時以降の評価時期ではいずれも抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は陰性であり、もう 1 例は二重盲検期のベースライン時以降の評価時期ではいずれも抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体は陽性であった。

30) 非盲検継続期の治験終了時に抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陽性であった 5 例における二重盲検期の抗体の発現状況について、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者 2 例（二重盲検期：プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）は、二重盲検期のいずれの評価時期においても抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は陰性であり、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者 3 例（二重盲検期：プラセボ群 2 例、本剤群 1 例）のうち、非盲検継続期の治験終了時に中和抗体が陽性であった 2 例（二重盲検期：プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）は、二重盲検期のいずれの評価時期においても抗 A 型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体は陽性であり、残りの 1 例は二重盲検期のいずれの評価時期においても抗 A 型ボツリヌス毒素抗体は陽性、中和抗体は陰性であった。

ち、中和抗体はボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者 2 例で陽性、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者 1 例<sup>31)</sup>で擬陽性であった。国内 3098 試験において本剤投与後に新たに中和抗体が認められた被験者は、擬陽性と判断されたボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者 1 例<sup>31)</sup>のみであった。

- 国内 3098 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での足関節の底屈の 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個別値又は平均値の範囲（評価例数））は、ベースライン時において、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いずれも 0（1 例）、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 -1~0（1 例）、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では -0.9~-0.5（101~102 例）であった。
  - 非盲検継続期での足関節の底屈の 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（評価例数））は、二重盲検期の終了時において、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 -1.5~0（2 例）、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では -1.3~0（2~3 例）、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では -1.2~-0.3（176~194 例）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又は擬陽性となった被験者において発現した有害事象は、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。
- 脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）では、本剤投与後に 9 例（ボツリヌス毒素製剤による治療歴：なし 6 例、あり 3 例）で新たに中和抗体が認められた。海外 3002 試験における抗 A 型ボツリヌス毒素抗体も含めた抗体の有無別の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での足関節の底屈の 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（評価例数））は、いずれかの時点で抗 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 -0.8~-0.4（5~6 例）、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 -0.5~-0.3（4~5 例）、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では -0.4~-0.1（124~130 例）であった。同様に非盲検継続期では、いずれかの時点で抗 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 -1.6~-0.3（7~10 例）、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 -1.1~-0.1（7~12 例）、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では -1.1~-0.1（193~252 例）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被験者において発現した有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 脳卒中及びそれ以外の原因疾患に起因する上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした海外第

31) 当該被験者における足関節の底屈の 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範囲）は二重盲検期（本剤群）では -1~0、非盲検継続期では -1~0 であり、二重盲検期及び非盲検継続期に喘息及び上咽頭炎を発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 3053 試験<sup>32)</sup>）では、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない被験者では中和抗体は認められなかった。一方、ボツリヌス毒素製剤による治療歴がある被験者 8 例では本剤投与後に新たに中和抗体が認められたが、投与量の増加によって、中和抗体の発現が多くなる傾向は認められなかった<sup>33)</sup>。海外 3053 試験における抗 A 型ボツリヌス毒素抗体も含めた抗体の有無別の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。

- 足関節の底屈の 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（評価例数））は、いずれかの時点で抗 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 $-0.8\sim 0.2$ （3～7 例）、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 $-1.0\sim 0.1$ （5～11 例）、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体が陰性であった被験者では $-1.0\sim -0.1$ （118～134 例）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被験者において発現した有害事象のうち、四肢痛（1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかったが、重篤な有害事象とは判断されず、転帰は回復であった。

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、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ものの、提出された臨床試験において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が、当該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 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。

- 痙縮は、大脳から脊髄に至る中枢神経系内の様々なレベルに生じる機械的損傷、血流障害及び変性等の幅広い障害を原因とした上位運動ニューロンの障害によって生じ（Eur J Neurol 2002; 9: 3-9）、不随意運動の増加により筋肉の活動亢進を呈する。痙縮の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

32) 脳疾患を原因とし、同側の upper limb 痙縮及び lower limb 痙縮を有する患者（目標症例数: 150 例）を対象に、本剤 400～800 U/回を upper limb、lower limb 又は upper limb・lower limb に最大 3 回投与まで用量漸増的に筋肉内投与し、評価期間を最大 48 週間（各投与後の評価期間: 12～16 週間）とした非盲検非対照の海外第Ⅲ相試験。1 回目投与時では upper limb、lower limb 又は両方に本剤を合計 400 U、2 回目投与時では upper limb、lower limb 又は両方に本剤を合計 600 U、3 回目投与時では upper limb と lower limb の両方に本剤を合計 800 U（ただし、3 回目投与時は治験責任（分担）医師の判断により 600 U 以上 800 U 未満の投与も可）投与することとされた。投与対象筋は、upper limb では大胸筋、広背筋、大円筋、肩甲下筋、腕橈骨筋、上腕二頭筋、上腕筋、方形回内筋、円回内筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋、短母指屈筋、母指対立筋、長掌筋、三角筋鎖骨部、上腕三頭筋、骨間筋、lower limb では腸腰筋、大腿直筋、長内転筋、短内転筋、大内転筋、半膜様筋、半腱様筋、腓腹筋、大腿二頭筋、腓腹筋内側頭、腓腹筋外側頭、ヒラメ筋、後脛骨筋、前脛骨筋、長趾屈筋、短趾屈筋、長母趾屈筋、短母趾屈筋、長母趾伸筋、大臀筋、中臀筋、薄筋、短腓骨筋、長腓骨筋、足底方形筋、中間広筋、外側広筋、内側広筋とされ、患者の症状に応じて規定された用量幅で各投与対象筋に本剤を投与することとされた。

33) 各測定時点において、中和抗体が陽性であった被験者は、1 回目の投与 4 週後で 5 例、投与 12～16 週後で 5 例、2 回目の投与 4 週後で 7 例、投与 12～16 週後で 3 例、3 回目の投与 4 週後で 6 例、投与 12～16 週後で 5 例であった。

で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）。

- 下肢痙縮患者では、歩行時における下肢筋の活動強度調整が困難であり、各筋の協調的活動は阻害され、正常歩行が妨げられる。最も多く認められる内反尖足では、膝関節過伸展と体幹前傾が生じ、足及び膝関節への負担が増大し、足部内反捻挫や麻痺側への転倒の危険性が伴う等、日常生活の機能も制限される。下肢痙縮患者の歩行を回復させるには、足関節の痙縮及び尖足の緩和により歩行や動作の機能障害を改善し、体幹を安定させ、両下肢の連動した活動を回復させることが重要とされている（Muscle Nerve Suppl 1997; 6: S21-35、Jpn J Rehabil Med 2010; 47: 626-36）。
- 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（脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画; 2015. p288-91、p295-8）では、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する治療としてグレード A、痙縮による内反尖足が歩行や日常生活の妨げとなっている際の治療としてグレード B で推奨されており、下肢痙縮の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（Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. Royal College of Physicians; 2018）。
- 本邦では下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）、臨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。また、ボトックスの下肢痙縮に対する最大投与量は 1 回あたり 300 U であるが、適切な治療効果を得るためには原因となる筋肉に対して必要量を投与することが重要であると考えられることから（Spasticity and Other Forms of Muscle Overactivity in the Upper Motor Neuron Syndrome. WE MOVE; 2008. p207-18、Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. Royal College of Physicians; 2018）、対象となる投与筋が多い患者においては 1 回あたりの総投与量がより多い治療も求められていると考える。
- 本剤は、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素を有効成分としており、中和抗体産生による効果減弱の可能性を低減することが期待され（7.R.3 参照）、上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）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、上肢痙縮に対して、症状に応じて投与間隔を10週まで短縮できる用法・用量で承認されている。今般実施した下肢痙縮患者を対象とした国内3098試験において、本剤の1回あたりの投与量を400Uとした上で、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.1及び7.R.2参照）、上肢痙縮と同様に、下肢痙縮に対しても、本剤の1回あたりの最大投与量を400Uとし、症状に応じて投与間隔を10週まで短縮可能と考える（7.R.6参照）。

- 以上より、本剤は、下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、本剤は下肢痙縮の治療選択肢の一つとなると考える。

### 7.R.5 効能・効果について

機構は、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、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験）において脳卒中後の下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）、脳卒中及びそれ以外の原因疾患に起因する上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.2-1: 3053 試験<sup>32)</sup>）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（令和2年5月19日付け「ゼオマイン筋注用50単位他」審査報告書）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、上肢痙縮と同様に、本剤の効能・効果を、原因疾患を限定しない「下肢痙縮」とすることに大きな問題はないと考える。

### 7.R.6 用法・用量について

#### 7.R.6.1 下肢痙縮患者に対する本剤の用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験）成績等を踏まえ、本剤の下肢痙縮に対する申請用法・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。

- 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3098試験では、脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>）における試験デザイン等を踏まえて、本剤の1回あたりの用量を400Uとし、腓腹筋（内側頭及び外側頭）、ヒラメ筋及び後脛骨筋に加え、長趾屈筋及び長母趾屈筋に投与する試験デザインとした。
- 国内3098試験では、脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）と同様に、忍容性導入期における本剤400U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<sup>9)</sup>を選択することとした。忍容性導入期において本剤400U投与の忍容性が確認されたことから、二重盲検期及び非盲検継続期では本剤400Uを設定し、各投与対象筋に対して規定した用量を投与した（表2）。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400Uを規定した用量幅で各緊張筋に対して投与することとした（表4）。

- その結果、二重盲検期では、主要評価項目である足関節の底屈における 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 3)。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)。
- 投与間隔について、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、下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、中和抗体産生に關与するとされる複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素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。そのため、国内 3099 試験と同様に、国内 3098 試験においても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、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 3098 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) 別の足関節の底屈の MAS スコアのベースラインからの変化量は表 19 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 13) について、同様に多くの患者で投与間隔が 10 週間であるが、投与間隔が最も短い 10 週間の被験者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 3098 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 19 投与間隔別における足関節の底屈の MAS スコアの 1 回目投与開始時からの変化量<sup>a)</sup> (国内 3098 試験: 非盲検継続期、FAS)

		投与間隔別 <sup>b)</sup>		
		10 週間	12 週間	14 週間
評価例数		117	14	6
2 回目投与	投与前	-0.23 ± 0.46 [-1.5, 0]	-0.61 ± 0.68 [-2.0, 0]	-0.75 ± 0.61 [-1.5, 0]
	投与 4 週後	-0.90 ± 0.71 [-3.0, 0]	-1.25 ± 0.80 [-3.0, 0]	-1.50 ± 0.77 [-2.0, 0]
3 回目投与	投与前	-0.45 ± 0.58 [-2.0, 0]	-1.04 ± 0.87 [-3.0, 0]	-0.58 ± 0.66 [-1.5, 0]
	投与 4 週後	-0.99 ± 0.64 [-3.0, 0]	-1.29 ± 0.78 [-3.0, 0]	-1.67 ± 1.17 [-3.0, 0]
4 回目投与	投与前	-0.51 ± 0.61 [-2.0, 0]	-0.96 ± 0.72 [-2.0, 0]	-0.40 ± 0.55 [-1.0, 0] <sup>c)</sup>
	投与 4 週後	-1.03 ± 0.70 [-3.0, 0]	-1.36 ± 0.66 [-3.0, 0]	-1.40 ± 0.82 [-2.0, 0] <sup>c)</sup>
	最終評価時	-0.70 ± 0.74 [-3.0, 0]	-1.04 ± 0.84 [-2.0, 0]	-0.70 ± 0.97 [-2.0, 0] <sup>c)</sup>

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) 5 例

- 実臨床では、国内外のガイドライン (神経治療 2013; 30: 473-94、Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. 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

える。

- 以上より、本剤の下肢痙縮における用法・用量については、上肢痙縮と同様に、1回あたりの最大投与量を400Uとするが、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とし、投与間隔については通常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。

#### 7.R.6.2 上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者に対する本剤の用量について

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

申請者は、以下のように説明した。

- 上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の用量について、それぞれの適応における1回あたりの最大投与量は400Uであることから、合計で最大800Uの投与が可能であると考ええる。
- 本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮に対して合計800Uまで投与したときの安全性については、脳疾患を原因とした上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 3053 試験<sup>32)</sup>）において検討されている。海外3053試験では、1回目投与時では上肢、下肢又は両方に本剤を合計400U、2回目投与時では上肢、下肢又は両方に本剤を合計600U、3回目投与時では上肢及び下肢の両方に本剤を合計800U、用量漸増的に筋肉内投与した。海外3053試験における有害事象の発現状況は表20のとおりであり、有害事象の発現割合について、用量依存的に高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、1回目投与時では2.6%（4/155例：痙攣（2例）、気管支肺炎・敗血症、てんかん（各1例））、2回目投与時では7.2%（11/152例：てんかん、痙攣（各2例）、心不全、腹痛、副鼻腔炎、胆嚢炎、前立腺癌、肺炎、細菌性髄膜炎（各1例））、3回目投与時では2.1%（3/140例：脳梗塞・肺炎、虚血性脳卒中、脳梗塞・筋力低下（各1例））であったが、発現した事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 20 海外 3053 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体	本剤の投与回数別		
		1 回目投与 (400 U) <sup>a)</sup>	2 回目投与 (600 U) <sup>b)</sup>	3 回目投与 (800 U) <sup>c)</sup>
評価例数	155	155 <sup>a)</sup>	152 <sup>b)</sup>	140
すべての有害事象	97 (62.6)	57 (36.8)	55 (36.2)	36 (25.7)
重篤な有害事象	17 (11.0)	4 (2.6)	11 (7.2)	3 (2.1)
治験中止に至った有害事象	5 (3.2)	1 (0.6)	4 (2.6)	0
主な有害事象				
転倒	12 (7.7)	5 (3.2)	2 (1.3)	8 (5.7)
関節痛	10 (6.5)	4 (2.6)	2 (1.3)	5 (3.6)
上咽頭炎	10 (6.5)	4 (2.6)	5 (3.3)	3 (2.1)
下痢	10 (6.5)	1 (0.6)	5 (3.3)	6 (4.3)
筋骨格痛	8 (5.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.9)
頭痛	7 (4.5)	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)
疲労	6 (3.9)	3 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.1)
嚥下障害	5 (3.2)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)
挫傷	5 (3.2)	3 (1.9)	0	2 (1.4)
異常高熱	5 (3.2)	0	3 (2.0)	2 (1.4)
痙攣発作	5 (3.2)	2 (1.3)	3 (2.0)	0
てんかん	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
嘔吐	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
四肢痛	4 (2.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	0
尿路感染	4 (2.6)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
血腫	4 (2.6)	1 (0.6)	0	3 (2.1)
高血糖	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

- a) 上肢痙攣又は下肢痙攣に投与された被験者は 58 例、上肢痙攣及び下肢痙攣の両方に投与された被験者は 97 例であり、400 U 未満は 14 例、400 U は 141 例に投与された。
- b) 上肢痙攣又は下肢痙攣に投与された被験者は 16 例、上肢痙攣及び下肢痙攣の両方に投与された被験者は 136 例であり、600 U 未満は 13 例、600 U は 138 例、600 U 超は 1 例に投与された。
- c) 上肢痙攣又は下肢痙攣に投与された被験者は 3 例、上肢痙攣及び下肢痙攣の両方に投与された被験者は 137 例であり、600 U 未満は 1 例、600 U 以上 800 U 未満は 23 例、800 U は 116 例に投与された。なお、800 U 未満が投与された被験者 24 例については、臨床的に 800 U を投与する必要性がないと治験責任 (分担) 医師から判断された被験者が多く、安全性上の理由で 800 U 未満が投与された被験者は認められなかった。

- 海外 3053 試験の 1、2 及び 3 回目投与時における注目すべき有害事象の発現割合について、遠隔筋への作用に関連する有害事象 <sup>21)</sup> は 3.9% (6/155 例)、4.6% (7/152 例) 及び 5.0% (7/140 例)、過敏症反応に関連する有害事象 <sup>24)</sup> は 0.6% (1/155 例)、0.7% (1/152 例) 及び 0.7% (1/140 例)、痙攣に関連する有害事象 <sup>25)</sup> は 1.9% (3/155 例)、3.3% (5/152 例) 及び 0.7% (1/140 例)、肺機能に関連する有害事象 <sup>26)</sup> は 3.2% (5/155 例)、1.3% (2/152 例) 及び 1.4% (2/140 例)、外傷に関連する有害事象 <sup>27)</sup> は 5.8% (9/155 例)、1.3% (2/152 例) 及び 7.1% (10/140 例) であり、用量依存的に有害事象の発現割合が高くなる傾向はなく、本剤の用量間で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。
- 海外における本剤の製造販売後安全性情報 <sup>22)</sup> において、本剤 400 U 超が投与された上肢痙攣及び/又は下肢痙攣を有する患者では、25 例 49 件の有害事象が認められ、投与量の内訳は 400 U 超～500 U が 12 例 (48.0%)、500 U 超～600 U が 5 例 (20.0%)、600 U 超～800 U が 5 例 (20.0%)、800 U 超が 3 例 (12.0%) であった。重篤な有害事象は 13 例 24 件に認められ、このうち、3 例 11 件 (運動障害・嚥下障害・疲労・複視・無力症・適応外使用、下気道感染・尿路感染、後天性免疫不全症候群・肺炎・敗血症性ショック) は本剤との因果関係が否定されず、転帰は回復 (運動障害・嚥下障害・疲労・複視・無力症 (1 例 5 件)、不明 (適応外使用 (1 例 1 件))、回復せず (下気道感染・

尿路感染（1例2件））、死亡<sup>34)</sup>（後天性免疫不全症候群・肺炎・敗血症性ショック（1例3件）であった。

- 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、痙縮を発現している上肢又は下肢の筋肉に投与した場合と、上肢及び下肢の筋肉に同時投与した場合の安全性に大きな違いはないと考えられ、実際に海外 3053 試験や海外における製造販売後安全性情報から、臨床的に問題となるような安全性上の懸念は認められず、また用量依存的な中和抗体の発現も認められなかった（7.R.3 参照）。なお、海外 3053 試験では、用量漸増的に 800 U まで本剤が投与されたが、用量依存的な安全性の懸念は認められていないことから、上肢痙縮及び下肢痙縮に対して同時投与する際には、用量漸増投与とはせず、患者の症状に応じて、医師が必要と判断した用量を最大 800 U まで投与することが可能と考える。
- 下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験）の二重盲検期では肘関節の屈曲（76.0%（158/208 例））、前腕の回内（60.6%（126/208 例））、手関節の屈曲（54.8%（114/208 例））等を有する患者、上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1: 3099 試験<sup>9)</sup>）の二重盲検期では内反尖足（83.0%（83/100 例））等を有する患者が認められる等、多くの患者で痙縮が上肢及び下肢に同時に発現していた。ボツリヌス毒素製剤の投与を行っている脳卒中後の痙縮を有する症例では、上肢痙縮又は下肢痙縮どちらかへの投与と比較して、上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与を行っている症例が多いとの報告もあることから（Jpn J Stroke 2016; 38: 363-8）、実臨床においても上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤が同時に投与されることが想定される。また、上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与を行う場合、対象となる投与筋が多くなることが想定されるが、適切な治療効果を得るためには原因となる筋肉に対して必要量を投与することが重要であると考えられることから（Spasticity and Other Forms of Muscle Overactivity in the Upper Motor Neuron Syndrome. WE MOVE; 2008. p207-18、Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. Royal College of Physicians; 2018）、本剤の 1 回あたりの最大総投与量を 800 U とし、上肢痙縮及び下肢痙縮のそれぞれに対して最大 400 U の投与を可能とする意義はあると考える。
- 以上より、本剤の作用機序や海外 3053 試験における安全性の成績等を踏まえると、上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者に対して本剤を同時投与する場合の 1 回あたりの用量を最大 800 U とすることは可能と考えるが、日本人患者に対して本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮に対して合計 800 U まで同時投与した経験はないことから、製造販売後調査では本剤 400 U 超を同時投与したときの安全性について検討することとする（7.R.7 参照）。

機構は、7.R.6.1 及び 7.R.6.2 における申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量について、以下のよう

- 下肢痙縮に対す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応じて、対象となる緊張筋の種類や数を考慮しながら、必要最小限の用量となるよう適宜減量して投与することに大きな問題はない。

34) 当該症例は、A 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴はなく、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、肺結核、リンパ節結核、トキソプラズマ症、サイトメガロウイルス感染、食道カンジダ症、クリプトコッカス症及び症候性てんかんの合併症を有する脳腫瘍後の上肢痙縮（罹病期間不明）患者であり、本剤 430 U が投与された。本剤投与の約 8 週間後に咳嗽及び喀出を呈し、投与 3 カ月後に頻脈、頻呼吸、低血圧及びラ音を呈した後、多発性肺炎及び敗血症性ショックと診断され、その後死亡した。本剤との因果関係について、医師は「関係なし」と判断し、Merz 社は患者が免疫抑制剤を使用しており、感染症等の合併症が死亡前の各症状の発現に寄与していた可能性があることから、「因果関係がある可能性は低い（unlikely）」と判断した。

- 下肢痙縮に対する本剤の投与間隔について、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無い。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、国内外の臨床試験のうち、国内 3098 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.7 参照）。
- 上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の用量について、海外 3053 試験における安全性の成績等を踏まえると、上肢痙縮及び下肢痙縮におけるそれぞれの 1 回あたりの用量の上限を厳守しながら、最大 800 U とすることは許容可能である。
- ただし、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤 400 U 超の同時投与について、日本人における投与経験はなく、海外においても下肢痙縮に係る適応が承認されている国又は地域は限られており、投与経験が乏しいことを踏まえると、同時投与を行う場合には、患者の状態に応じて最大 800 U まで徐々に増量する等、慎重に投与する必要があるとあり、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、製造販売後において上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤 400 U 超を同時投与したときの安全性情報を収集する必要がある（7.R.7 参照）。

以上の判断の適切性については、添付文書における具体的な注意喚起の内容も含めて、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、下肢痙縮に対して本剤が 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 5.3.5.1-3: 3098 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、日本人患者において上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を最大総投与量である 800 U まで同時に投与した経験はないこと等を踏まえると、本剤が 10 週以上 12 週未満の間隔で投与された下肢痙縮患者における転倒を含めた安全性や、上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤 400 U 超を同時投与したときの安全性について、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。また、本剤の下肢痙縮に対する使用に際しては、上肢痙縮と同様に、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とともに、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等、引き続き適正使用を推進するための方策を実施する必要があると考える。

なお、申請者からは、製造販売後において、以下のような追加の医薬品安全性監視活動を実施する予定であること、また本剤の下肢痙縮に対する使用に際しては、上肢痙縮と同様に、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・廃棄の管理等、本剤の適正使用を推進するための方策を引き続き追加のリスク最小化活動として実施する旨が説明されている。

- 上肢痙縮の適応を取得した際に計画していた上肢痙縮患者を対象とした特定使用成績調査（目標症例数 350 例、観察期間 52 週間）を再考し、代わりに、上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者を対象に、本剤の投与間隔（12 週未満、12 週以上）が、遠隔筋への影響及び転倒に関連する有害事象の発現に及ぼす影響等について検討を行うため、目標症例数 940 例（上肢痙縮患者と下肢痙縮患者の症例比を 1 : 1 と想定）、観察期間 52 週間とする特定使用成績調査を実施する。

- 上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象に、本剤 400 U 超を上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与したときの遠隔筋への影響及び転倒に係る安全性等について検討を行うため、目標症例数 340 例、観察期間を 52 週間とする特定使用成績調査を実施する。

機構は、申請者が実施を予定している製造販売後調査及び本剤の適正使用推進のための方策について大きな問題はないと考えるが、これらの製造販売後調査の計画を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議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、本品目の下肢痙縮に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は下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、用法・用量、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3年4月28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シン A  
[申請者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和2年8月26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」に関する検討を踏まえ、本剤の下肢痙縮に係る有効性について、以下のように考えた。

- 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験)の二重盲検期において、主要評価項目である足関節の底屈における 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3)、二重盲検期及び非盲検継続期での足関節の底屈及び足関節の内反/回外における MAS スコアのベースラインからの変化量の推移の結果(審査報告(1)表5及び表6)において、反復投与による継続的な効果の持続が認められている。
- 脳卒中後の下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: 3002 試験<sup>13)</sup>)では、下肢痙縮において主要評価項目に対する本剤の有効性は示されなかったが、その要因として、有効性評価に用いた痙縮の重症度に係る評価尺度や、有効性評価のための標準化等が国内 3098 試験と異なり、本剤の下肢痙縮に対する有効性評価に影響した可能性が考えられるとする申請者の説明については理解でき、本邦における検証的試験の位置付けで実施された国内 3098 試験成績に基づき、日本人下肢痙縮患者に対する本剤の有効性を評価することに問題はない。

専門協議では、専門委員から、国内 3098 試験の二重盲検期での足関節の底屈及び足関節の内反/回外における 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(審査報告(1)表6)、並びに歩行スケールのベースラインから各評価時点までの変化量の推移(審査報告(1)表8)について、欠測値をベースライン値で補完した解析(BOCF)の結果が示されているが、各評価時点における欠測数を明らかにし、また、観測データのみについても確認すべきであるとの意見が示された。機構は、国内 3098 試験の二重盲検期のいずれかの評価時点において MAS スコア及び歩行スケールの欠測があった症例は、有効性解析対象集団のうち2例(プラセボ群、本剤群各1例)であり、また、当該2例の欠

測値を除いた観測データのみ解析結果は、BOCFの結果（審査報告（1）表6及び表8）と同様であり、欠測値の取扱い方法によらず、有効性の結果に違いはないことを確認した。

以上を踏まえ機構は、国内3098試験では、歩行に関する改善は限定的であったものの、本剤の下肢痙縮に係る有効性は示されており、本剤の投与により、関節の可動域が広がり、リハビリテーションの選択肢が広がる等の臨床的意義が期待できるものと判断し、機構の判断は専門委員に支持された。

## 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、今般提出された脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験）における有害事象の発現状況（審査報告（1）表12～18）等を踏まえると、既承認効能・効果である上肢痙縮における注意喚起に加えて、上肢痙縮患者と比較して下肢痙縮患者において発現割合が高い傾向が認められた転倒（審査報告（1）表12及び13）について、適切に注意喚起を行うことを前提とすれば、下肢痙縮患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

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。

## 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 効能・効果について」に関する検討より、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、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験）において脳卒中後の下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、脳卒中及びそれ以外の原因疾患に起因する上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.2-1: 3053 試験<sup>32)</sup>）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（令和2年5月19日付け「ゼオマイン筋注用50単位他」審査報告書）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、上肢痙縮と同様に、本剤の効能・効果を、原因疾患を限定しない「下肢痙縮」とすることに大きな問題はないと判断した。

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。

## 1.4 用法・用量について

### 1.4.1 下肢痙縮に対する本剤の用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.6.1 下肢痙縮患者に対する本剤の用法・用量について」に関する検討を踏まえ、下肢痙縮患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように考えた。

- 下肢痙縮に対する本剤の用量について、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 3098 試験）成績を踏まえると、1回あたりの最大用量を400Uとし、その範囲内で患者の症状に応じて、対象となる緊張筋の種類や数を考慮しながら、必要最小限となるよう適宜減量して投与することに大きな問題はない。
- 下肢痙縮に対する本剤の投与間隔について、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こと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、国内外の臨床試験のうち、国内3098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.7 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。

#### 1.4.2 上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者に対する本剤の用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.6.2 上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者に対する本剤の用量について」に関する検討を踏まえ、上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の用量について、以下のように考えた。

- 脳卒中及びそれ以外の原因疾患に起因する上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 3053 試験<sup>32)</sup>）における安全性の成績（審査報告（1）表 20）等を踏まえると、上肢痙縮及び下肢痙縮におけるそれぞれの 1 回あたりの用量の上限を厳守しながら、最大 800 U とすることは許容可能である。
- ただし、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤 400 U 超の同時投与について、日本人における投与経験はなく、海外においても下肢痙縮に係る適応が承認されている国又は地域は限られており、投与経験が乏しいことを踏まえると、同時投与を行う場合には、患者の状態に応じて最大 800 U まで徐々に増量する等、慎重に投与する必要がある、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、製造販売後において上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤 400 U 超を同時投与したときの安全性情報を収集する必要がある（審査報告（1）7.R.7 参照）。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 脳卒中等による片麻痺を有する患者のほか、痙性四肢麻痺等を有する患者においても、本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与することが想定される。本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与することによって、日常生活動作の改善や効果的なリハビリテーションが行えるようになることが期待されると考えられることから、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与の医療上の必要性はあると考える。
- 本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与する場合、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与する必要がある、また、1 回あたりの投与量として、四肢に対して合計で 800 単位を超える投与が行われることがないようにする必要がある。

以上を踏まえ機構は、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する本剤の同時投与に関して、添付文書の用法及び用量に関連する注意にて以下の内容を注意喚起するとともに、医療従事者向け資料において、海外 3053 試験の概要及び成績を提示した上で、当該注意喚起の内容（四肢に対する本剤の 1 回あたりの最大総投与量は 800 U であることを含む）について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。

#### [用法及び用量に関連する注意]

上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与する場合には、それぞれの効能又は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した上で、1 回あたりの投与量は合計で 800 単位までとし、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与すること。海外臨床試験において、上肢痙縮及び下肢痙縮に 400 単位から 200 単位ずつ増量し、合計 800 単位までを同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を同時投与した経験はない。

#### 1.5 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.7 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21に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表22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21 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"> <li>・遠隔筋への影響</li> <li>・神経筋障害を有する患者への投与</li> <li>・過敏症反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中和抗体の産生</li> <li>・筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用</li> <li>・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</li> <li>・痙攣発作</li> <li>・転倒<sup>a)</sup></li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本申請にあたり、追加された安全性検討事項

表22 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査(上肢痙縮又は下肢痙縮)</li> <li>・特定使用成績調査(上肢痙縮及び下肢痙縮)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・専門的知識・経験のある医師による使用の確保</li> <li>・流通管理</li> <li>・失活・廃棄の管理</li> <li>・医療従事者向けの資材の作成、配布</li> <li>・患者向け資材の作成、配布</li> </ul>

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、上肢痙縮の適応を取得した際に計画していた上肢痙縮患者を対象とした特定使用成績調査(目標症例数350例、観察期間52週間)を再考し、代わりに、上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者を対象として表23に示す特定使用成績調査を実施すること、並びに上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象として表24に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表23 上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者を対象とした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及び転倒に関連する有害事象の発現に及ぼす影響を含む)等について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を上肢痙縮のみ又は下肢痙縮のみに投与する患者
観察期間	52週間
予定症例数	940例 <sup>a)</sup>
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景(年齢、性別、痙縮の原因疾患、既往歴、合併症、妊娠・授乳の有無等)</li> <li>・本剤の投与状況(用量、投与部位、投与間隔等)</li> <li>・前治療薬、併用薬、併用療法</li> <li>・有害事象</li> </ul>

a) 本剤を上肢痙縮のみに投与する患者と下肢痙縮のみに投与する患者の比率を1:1と仮定し、それぞれの患者において、投与間隔が12週未満の集団と12週以上の集団における遠隔筋への作用に関連する有害事象及び転倒に関連する有害事象の発現状況を比較するために必要な症例数として、12週未満又は12週以上の集団に割り振れない集団が組み入れられることも想定した上で、940例と設定された。

表 24 上肢痙縮及び下肢痙縮を有する患者を対象とした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本剤 400 U 超を上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与したときの安全性（投与量（400 U 以下、400 U 超）が遠隔筋への作用に関連する有害事象及び転倒に関連する有害事象の発現に及ぼす影響を含む）等について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を上肢痙縮及び下肢痙縮の両方に投与する患者
観察期間	52 週間
予定症例数	340 例 <sup>a)</sup>
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、痙縮の原因疾患、既往歴、合併症、妊娠・授乳の有無等）</li> <li>・本剤の投与状況（用量、投与部位等）</li> <li>・前治療薬、併用薬、併用療法</li> <li>・有害事象</li> </ul>

a) 本剤の 1 回あたりの投与量が合計 400 U 以下の集団と 400 U 超の集団の比率を 1 : 1 と仮定し、遠隔筋への作用に関連する有害事象及び転倒に関連する有害事象の発現状況を比較するために必要な症例数として、340 例と設定された。

機構は、以上について了承し、また、本剤の適正使用が徹底されるよう、本剤の下肢痙縮に対する使用に際しても、上肢痙縮と同様に、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。

## 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	訂正箇所	訂正前	訂正後
9	表 6 脚注	BOCF（連続した欠測値はベースライン値で補完して AUC を算出）	BOCF（欠測値はベースライン値で補完）
9	表 8 脚注	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差、BOCF（欠測値はベースライン値で補完）

## 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適合性書面調査を実施した。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。

### 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 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

#### 4. 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・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和10年6月28日まで）と設定する。

[効能又は効果]

1. 上肢痙縮
2. 下肢痙縮

(下線部追加)

[用法及び用量]

##### 1. 上肢痙縮

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<sup>注1)</sup>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 1) 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

##### 2. 下肢痙縮

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<sup>注2)</sup>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 2) 緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋等

(下線部追加)

[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
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
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
U	Lethal Dose Unit	単位 (致死量単位)
3002 試験	—	MRZ 60201/SP/3002 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-2)
3053 試験	—	MRZ 60201_3053_1 試験 (参考 CTD 5.3.5.2-1)
3098 試験	—	MRZ 60201-3098_3 試験 (CTD 5.3.5.1-3)
3099 試験	—	MRZ 60201-3099_1 試験 (初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1-1)
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ン A