

審査報告書

令和 8 年 5 月 1 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] ゼオマイン注用 50 単位、同注用 100 単位、同注用 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 7 年 8 月 19 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、本品目の痙性斜頸及び眼瞼痙攣に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下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
3. 慢性流涎
4. 痙性斜頸
5. 眼瞼痙攣

(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^{注1)}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^{注2)}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

3. 慢性流涎

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計100単位を分割して両側の耳下腺（片側につき30単位）及び顎下腺（片側につき20単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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16週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は14週まで短縮できる。

4. 痙性斜頸

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用法及び用量で緊張筋^{注3)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

・初回投与の場合には合計で120単位を上限として投与する。痙性斜頸に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で500単位を上限として投与する。

・再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で500単位を上限として可能であるが、投与間隔は8週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は6週まで短縮できる。

注3) 緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、僧帽筋前縁、頭板状筋、下頭斜筋、頭半棘筋、頸半棘筋、肩甲挙筋、斜角筋、広頸筋、傍脊柱筋等

5. 眼瞼痙攣

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用法及び用量で緊張筋^{注4)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

・初回投与の場合には合計で50単位（片側あたり25単位）を上限として投与する。眼瞼痙攣に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で100単位（片側あたり50単位）を上限として投与する。

・再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で100単位（片側あたり50単位）を上限として可能であるが、投与間隔は6週以上とすること。

注4) 緊張筋：眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋、鼻筋、前頭筋、大頬骨筋、小頬骨筋、上唇鼻翼挙筋、上唇挙筋等

[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8年3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] ゼオマイン注用 50 単位、同注用 100 単位、同注用 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7年8月19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
3. 慢性流涎
4. 痙性斜頸
5. 眼瞼痙攣

(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^{注1)}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^{注2)}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

3. 慢性流涎

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

4. 痙性斜頸

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用量を緊張筋^{注 3)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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すること。

初回投与の場合には合計で 120 単位を上限として投与する。痙性斜頸に対して他のボツリヌス毒素製剤の治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で 500 単位を上限として投与する。また、前回の効果が減弱した場合には合計で 500 単位を上限として再投与することが可能であるが、投与間隔は 8 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 6 週まで短縮できる。

注 3) 緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、僧帽筋前縁、頭板状筋、下頭斜筋、頭半棘筋、頸半棘筋、肩甲挙筋、斜角筋、広頸筋、傍脊柱筋等

5. 眼瞼痙攣

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用量を緊張筋^{注 4)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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すること。

初回投与の場合には合計で 50 単位（片側当たり 25 単位）を上限として投与する。眼瞼痙攣に対して他のボツリヌス毒素製剤の治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で 100 単位（片側当たり 50 単位）を上限として投与する。

効果は通常 12～16 週間持続するが、前回の効果が減弱した場合には合計で 100 単位（片側当たり 50 単位）を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 6 週以上とすること。

注 4) 緊張筋：眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋、鼻筋、前頭筋、大頬骨筋、小頬骨筋、上唇鼻翼挙筋、上唇挙筋等

(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. 臨床の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	4
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	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	30

[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

ジストニアは、骨格筋の持続のやや長い収縮又は間欠的な収縮を特徴とし、異常運動を来す運動障害である。痙性斜頸は、頸部の局所性ジストニアであり、頭部の随意運動や頭位に異常を生じ、過半数で頸部痛を合併する生活の質（QOL）を大きく損なう疾患である（ジストニア診療ガイドライン、Cochrane Database Syst Rev 2020; 11: CD003633）。また、眼部の局所性ジストニアである眼瞼痙攣は、開瞼困難や眼表面の不快感が認められ、進行例ではほとんど自発開瞼不能となり、機能的失明状態に陥ることもある（ジストニア診療ガイドライン）。痙性斜頸及び眼瞼痙攣のいずれの疾患においても、ボツリヌス毒素製剤による治療が国内外で第一選択とされており、本邦では、A型ボツリヌス毒素を有効成分とするボトックスが「痙性斜頸」及び「眼瞼痙攣」を効能・効果として承認されている。

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り、本邦では、2020年6月に「上肢痙縮」、2021年6月に「下肢痙縮」、2025年6月に「慢性流涎」を効能・効果として承認されている。海外において、本剤は、2026年2月時点で、上肢痙縮等に係る効能・効果で欧州及び米国を含む79の国又は地域で承認され、痙性斜頸及び眼瞼痙攣に係る効能・効果について、いずれも欧州及び米国を含む76の国又は地域で承認されている。

痙性斜頸及び眼瞼痙攣に対して、本邦では、2024年4月から申請者により国内第Ⅲ相試験が開始され、今般、国内外の第Ⅲ相試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「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、本剤の筋緊張又は筋収縮に対する試験成績は、初回承認時に「非臨床薬理試験に関する資料」として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ることから、「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

「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」は提出されていない。

海外臨床試験（0408試験、0433試験及び3074試験）において、ヒト血清中の抗A型ボツリヌス毒素抗体及び中和抗体が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。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する主な臨床試験成績の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (jRCT 番号等)	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	NT 201C-301 試験 5.3.5.2-1、5.3.5.2-3 (jRCT2031230690)	III	【グループ A】 痙性斜頸患者 【グループ B】 遅発性ジスキネジア又は遅発性ジストニア患者	【グループ A】 27 【グループ B】 3	初回投与は、本剤 120 U～500 U を緊張筋に投与。2 回目投与は、初回投与から 8 週間以上の間隔をあけて本剤 500 U を上限として、緊張筋に投与。3 回目投与以降は、6 週間以上の間隔で本剤 500 U を上限として、緊張筋に投与	有効性 安全性
	海外	0408 試験 5.3.5.1-1 (NCT00407030)	III	痙性斜頸患者	【主要評価期】 233 【継続投与期】 214	【主要評価期】 プラセボ、本剤 120 U 又は本剤 240 U を緊張筋に単回投与 【継続投与期】 本剤 120 U 又は本剤 240 U を 6 週間以上の間隔で緊張筋に投与	有効性 安全性
	国内	NT 201B-301 試験 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 (jRCT2031230711)	III	眼瞼痙攣患者	29	初回投与は、本剤 50 U、75 U 又は 100 U を緊張筋に投与。2 回目以降の投与は、前回投与から 6 週間以上の間隔で本剤 100 U を上限として、緊張筋に投与	有効性 安全性
	海外	0433 試験 5.3.5.1-1 (NCT00406367)	III	眼瞼痙攣患者	【主要評価期】 109 【継続投与期】 102	【主要評価期】 プラセボ又は本剤を直近 2 回のボトックスによる治療と同等の投与量（100 U を上限）で緊張筋に単回投与 【継続投与期】 本剤 100 U を上限として 6 週間以上の間隔で緊張筋に投与	有効性 安全性
	海外	3074 試験 5.3.5.1-2 (NCT01896895)	III	眼瞼痙攣患者	【主要評価期】 61 【非盲検投与期】 39	【主要評価期】 プラセボ、本剤 25 U 又は 50 U を緊張筋に単回投与 【非盲検投与期】 初回投与から 6 週間以上の間隔をあけて本剤 70 U を上限として、緊張筋に単回投与	有効性 安全性

7.1 痙性斜頸患者を対象とした第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-3: NT 201C-301 試験＜2024 年 4 月～2025 年 7 月＞）

本試験は、痙性斜頸患者を対象としたグループ A と頸部の遅発性ジスキネジア又は遅発性ジストニア患者を対象としたグループ B で構成されており、以降は、グループ A について、記載する¹⁾。

18 歳以上 75 歳以下の痙性斜頸患者（目標症例数：22 例²⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、登録前検査時の TWSTRS 合計スコア³⁾が 20 以上、TWSTRS 重症度スコアが 10 以上、TWSTRS 機能障害スコアが 3 以上及び TWSTRS 疼痛スコアが 1 以上を満たす患者とされた。

用法・用量は、以下のとおりとされ、治験薬の最終投与は初回投与から 42 週後までとされた。

- 痙性斜頸に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者では、初回投与は、本剤合計 120 U を緊張筋に投与することとされた。2 回目投与は、初回投与から 8 週間以上の間隔をあけて合計 240 U を上限として、3 回目以降の投与は前回の投与から 6 週間以上の間隔をあけて合計 500 U

1) グループ B は非盲検非対照試験として実施され、実施可能性の観点から目標症例数は設定されなかった。用法・用量はグループ A と同一の規定とされた。治験薬を投与された 3 例全例が安全性解析対象集団とされ、認められた有害事象はインフルエンザ、上咽頭炎、口唇炎、齲歯、嚥下障害各 1 例であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 主要評価項目である初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤投与による期待値を -9.9、閾値を -3.0、標準偏差を 10.35、有意水準を両側 5%、検出力を 80% とし、脱落率 10% を仮定して、目標症例数は 22 例と設定された。

3) 重症度スコア（0～35）、機能障害スコア（0～30）、疼痛スコア（0～20）で構成され（0 が症状なし、最高スコアが最重度）、痙性斜頸に対する臨床症状を医師が評価するスコア。

を上限として緊張筋に投与することとされた。2回目以降の投与は適格性基準⁴⁾を満たす場合に投与することとされた。

- 痙性斜頸に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のある被験者では、初回投与は、本剤合計 240 U、300 U、400 U 又は 500 U のいずれかを治験担当医師が被験者ごとに選択し、緊張筋に投与することとされた。なお、治験担当医師が 240 U を過量であると判断した場合には合計で 120 U を緊張筋に投与することとされた。2回目投与は、初回投与から 8 週間以上の間隔をあけて合計 500 U を上限として、3回目以降の投与は、前回の投与から 6 週間以上の間隔をあけて合計 500 U を上限として緊張筋に投与することとされた。2回目以降の投与は適格性基準を満たす場合に投与することとされた。

治験薬を投与した 27 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は被験者希望であった。

有効性について、主要評価項目とされた初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、95%CI の上限は事前に設定した閾値である -3.0 を下回った。

表 2 初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

ベースライン	4 週後	ベースラインからの変化量[95%CI] ^{a)}
46.2 ± 10.3 (27)	35.2 ± 11.8 (27)	-11.0 [-14.6, -7.3]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) ベースラインからの変化量は最小二乗平均値。ベースラインの TWSTRS 合計スコア、時点を固定効果とする MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。

また、本剤を繰返し投与した際の各投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースライン (初回投与前) からの変化量は表 3 のとおりであった。

表 3 各投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与回数	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目
ベースラインからの変化量	-11.0 ± 9.4 (27)	-13.3 ± 9.1 (27)	-15.9 ± 9.3 (26)	-15.3 ± 9.2 (24)	-14.9 ± 8.5 (22)	-18.0 ± 8.6 (15)	-18.7 ± 5.4 (3)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

安全性について、有害事象は 21/27 例 (77.8%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、嚥下障害 9 例 (33.3%)、上咽頭炎 6 例 (22.2%)、筋力低下 6 例 (22.2%)、COVID-19 3 例 (11.1%)、挫傷 2 例 (7.4%) であった。

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、1 回目投与期で 1 例 (挫傷) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 0408 試験<2006 年 7 月~2009 年 6 月>)

18 歳以上 75 歳以下の痙性斜頸患者 (目標症例数 222 例⁵⁾、プラセボ群 : 74 例、本剤 120 U 群 : 74 例、本剤 240 U 群 : 74 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国で実施された。

4) 治験担当医師が治験薬の投与を必要と判断し、TWSTRS 合計スコアが 20 以上、かつ予定している投与部位とその周囲に感染又は炎症が認められない。

5) 主要評価項目である投与 4 週後における TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群及び本剤 240 U 群の期待値をそれぞれ -4 及び -10、標準偏差を 9、有意水準を両側 5%、検出力を 90% としたとき、各群 49 例と算出された。安全性評価及びプラセボと本剤 120 U との比較も考慮し、脱落率 20% を仮定し、目標症例数は各群 74 例とされた。なお、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者を少なくとも 87 例組み入れることとされた。

主な選択基準は、治験薬投与前の TWSTRS 合計スコアが 20 以上、TWSTRS 重症度スコアが 10 以上、TWSTRS 機能障害スコアが 3 以上及び TWSTRS 疼痛スコアが 1 以上を満たす患者とされた。

本試験は、主要評価期（最大 20 週間）及び継続投与期（最大 48 週間）で構成された。継続投与期には、主要評価期の投与開始 8 週後以降に被験者が治験薬の再投与を希望し、治験担当医師が再投与を必要と判断した場合に移行することとされた。

用法・用量は、主要評価期においては、プラセボ、本剤 120 U 又は 240 U を緊張筋に単回投与することとされた。継続投与期においては、本剤 120 U 又は 240 U を前回の投与から 6 週間以上の間隔をあけて緊張筋に投与することとされ、本剤の繰返し投与回数は最大 5 回とされた。

主要評価期において無作為化⁶⁾された 233 例（プラセボ群：74 例、本剤 120 U 群：78 例、本剤 240 U 群：81 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。主要評価期中の中止例は 14 例（6 例、3 例、5 例）であり、主な中止理由は、有効性の欠如 3 例（3 例、0 例、0 例）、有害事象 3 例（0 例、1 例、2 例）、同意の撤回 3 例（1 例、1 例、1 例）、追跡不能 3 例（1 例、1 例、1 例）であった。

主要評価期を完了した 219 例（68 例、75 例、76 例）のうち、214 例（68 例、73 例、73 例）が継続投与期に移行し、継続投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた（継続投与期の割付け⁷⁾：本剤 120 U 群 103 例、本剤 240 U 群 111 例、以下同順）。継続投与期中の中止例は 56 例（29 例、27 例）であり、主な中止理由は、効果不十分 22 例（11 例、11 例）、追跡不能 10 例（5 例、5 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 4 のとおりであり、本剤 120 U 群及び 240 U 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 4 主要評価期における治験薬投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

	ベースライン	4 週後	ベースラインからの 変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
				群間差[95%CI]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	41.8 ± 7.9 (74)	39.5 ± 10.1 (74)	-2.2 ± 7.3		
本剤 120 U 群	42.6 ± 9.7 (78)	32.7 ± 13.0 (78)	-9.9 ± 10.4	-7.5 [-10.4, -4.6]	< 0.001
本剤 240 U 群	42.1 ± 9.3 (81)	31.2 ± 12.7 (81)	-10.9 ± 11.7	-9.0 [-12.0, -5.9]	< 0.001

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 群間差は最小二乗平均値。投与群、ベースラインの TWSTRS 合計スコア、性別、年齢、痙性斜頸に対する前治療の有無及び施設を独立変数とする共分散分析により算出。欠測値は変化量 0 として補完された。

b) 有意水準両側 5%、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は固定順序法により制御され、240 U 群、120 U 群の順で検定が行われた。

継続投与期における各投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースライン（初回投与前）からの変化量は表 5 のとおりであった。

表 5 継続投与期における各投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目
本剤 120 U 群	-12.8 ± 10.7 (100)	-12.0 ± 8.9 (87)	-14.0 ± 10.3 (74)	-14.8 ± 10.5 (53)	-13.7 ± 10.8 (35)
本剤 240 U 群	-12.0 ± 10.3 (105)	-14.5 ± 10.4 (95)	-13.1 ± 7.9 (86)	-13.6 ± 9.1 (77)	-14.4 ± 10.9 (51)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

安全性について、重篤な及び投与中止に至った有害事象並びにいずれかの群で 3% 以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであった。

6) ボツリヌス毒素製剤による前治療の有無を層別因子としてプラセボ群、本剤 120 U 群又は本剤 240 U 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。

7) ボツリヌス毒素製剤による前治療の有無を層別因子として、ベースライン時点において本剤 120 U 群又は本剤 240 U 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。

表 6 重篤な及び投与中止に至った有害事象並びにいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	主要評価期			継続投与期	
	プラセボ群	本剤 120 U 群	本剤 240 U 群	本剤 120 U 群	本剤 240 U 群
評価例数	74	78	81	103	111
全ての有害事象	34 (45.9)	43 (55.1)	46 (56.8)	77 (74.8)	95 (85.6)
重篤な有害事象	0	0	4 (4.9)	6 (5.8)	5 (4.5)
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.3)	2 (2.5)	0	1 (0.9)
いずれかの群又は投与期で 3%以上発現した有害事象					
嚥下障害	2 (2.7)	9 (11.5)	15 (18.5)	13 (12.6)	26 (23.4)
頸部痛	3 (4.1)	4 (5.1)	12 (14.8)	11 (10.7)	11 (9.9)
筋力低下	1 (1.4)	5 (6.4)	9 (11.1)	8 (7.8)	8 (7.2)
頭痛	3 (4.1)	3 (3.8)	4 (4.9)	7 (6.8)	9 (8.1)
悪心	0	2 (2.6)	4 (4.9)	6 (5.8)	3 (2.7)
筋骨格硬直	1 (1.4)	1 (1.3)	4 (4.9)	4 (3.9)	4 (3.6)
注射部位疼痛	4 (5.4)	7 (9.0)	3 (3.7)	7 (6.8)	13 (11.7)
筋骨格痛	1 (1.4)	6 (7.7)	3 (3.7)	6 (5.8)	10 (9.0)
副鼻腔炎	2 (2.7)	2 (2.6)	3 (3.7)	7 (6.8)	12 (10.8)
筋痙縮	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (3.7)	3 (2.9)	3 (2.7)
四肢痛	0	0	3 (3.7)	2 (1.9)	5 (4.5)
発疹	0	0	2 (2.5)	3 (2.9)	4 (3.6)
背部痛	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.2)	4 (3.9)	11 (9.9)
上気道感染	0	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.9)	5 (4.5)
口内乾燥	0	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.0)	4 (3.6)
筋緊張	0	0	1 (1.2)	2 (1.9)	4 (3.6)
インフルエンザ	1 (1.4)	0	1 (1.2)	4 (3.9)	3 (2.7)
鼻咽頭炎	5 (6.8)	3 (3.8)	0	8 (7.8)	9 (8.1)
不眠症	0	2 (2.6)	0	4 (3.9)	4 (3.6)
胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	1 (1.3)	0	1 (1.0)	6 (5.4)
うつ病	1 (1.4)	1 (1.3)	0	4 (3.9)	3 (2.7)
高血圧	0	0	0	4 (3.9)	2 (1.8)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、主要評価期の本剤 240 U 群で 4 例（虫垂炎、ブドウ球菌感染、喘息、慢性閉塞性肺疾患各 1 例）、継続投与期の本剤 120 U 群で 6 例（自殺念慮、偶発的過量投与・基底細胞癌、胸部損傷、膵炎、脊椎圧迫骨折・肺の悪性新生物、股関節部骨折各 1 例）、本剤 240 U 群で 5 例（非心臓性胸痛、虫垂膿瘍・結腸ポリープ・呼吸不全、帯状疱疹、胆嚢炎・膵炎、小腸閉塞各 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。投与中止に至った有害事象は、主要評価期の本剤 120 U 群で 1 例（悪心・浮動性めまい）、本剤 240 U 群で 2 例（筋骨格痛・頸部痛・筋力低下、筋力低下各 1 例）、継続投与期の本剤 240 U 群で 1 例（妊娠前の薬物曝露）に認められ、妊娠前の薬物曝露を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 眼瞼痙攣患者を対象とした第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: NT 201B-301 試験＜2024 年 4 月～2025 年 7 月＞）

18 歳以上 80 歳以下の眼瞼痙攣患者（目標症例数：25 例⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、登録前検査時の JRS⁹⁾重症度スコアが 2 以上を満たす患者とされた。

用法・用量は、以下のとおりとされ、治験薬の最終投与は初回投与から 42 週後までとされた。

8) 主要評価項目である初回投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量について、本剤投与による期待値を -1.38、閾値を -0.59、標準偏差を 1.27、有意水準を両側 5%、検出力を 80% とし、脱落も考慮の上、目標症例数は 25 例と設定された。

9) 眼瞼痙攣の重症度を評価する指標で、重症度スコア及び頻度スコアで構成され、それぞれ 0（症状なし）～4（最重症又は最頻）の 5 段階で医師が評価するスコア。

- 眼瞼痙攣に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者では、初回投与は、本剤合計 50 U (片側あたり 25 U) を緊張筋に投与することとされた。2 回目以降の投与は、再投与基準¹⁰⁾ を満たした場合に前回の投与から 6 週間以上の間隔をあけて合計 100 U (片側あたり 50 U) を上限として緊張筋に投与することとされた。
- 眼瞼痙攣に対してボツリヌス毒素製剤による治療経験のある被験者では、初回投与は、被験者の症状や過去に使用したボツリヌス毒素製剤の用法・用量を参考に本剤合計 50 U (片側あたり 25 U)、75 U (片側あたり 37.5U) 又は 100 U (片側あたり 50 U) のいずれかを選択し、緊張筋に投与することとされた。2 回目以降の投与は、再投与基準を満たした場合に前回の投与から 6 週間以上の間隔をあけて合計 100 U (片側あたり 50 U) を上限として緊張筋に投与することとされた。

治験薬を投与した 29 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた初回投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、95%CI の上限は事前に設定した閾値である -0.59 を下回った。

表 7 初回投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

ベースライン	6 週後	ベースラインからの変化量[95%CI] ^{a)}
3.24 ± 0.58 (29)	1.18 ± 1.09 (28)	-2.08 [-2.49, -1.66]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインからの変化量は最小二乗平均値。ベースラインの JRS 重症度スコア、時点を固定効果とする MMRM 解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。

また、本剤を繰返し投与した際の各投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースライン (初回投与前) からの変化量は表 8 のとおりであった。

表 8 各投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目
-2.11 ± 1.10 (28)	-1.79 ± 0.98 (29)	-1.55 ± 1.02 (29)	-1.62 ± 1.33 (26)	-1.38 ± 1.26 (13)	-2.00 ± 0.00 (5)	-2.00 ± 0.00 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)

安全性について、有害事象は 19/29 例 (65.5%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 5 例 (17.2%)、眼瞼下垂 4 例 (13.8%)、COVID-19 3 例 (10.3%)、霧視 2 例 (6.9%)、咳嗽 2 例 (6.9%) であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-1: 0433 試験<2006 年 10 月~2009 年 7 月>)

ボトックスによる治療経験のある 18 歳以上 80 歳以下の眼瞼痙攣患者 (目標症例数 112 例¹¹⁾、プラセボ群 : 37 例、本剤群 : 75 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダで実施された。

主な選択基準は、眼瞼痙攣に対する直近 2 回のボトックスによる治療で安定した治療反応性を示し、直近の眼瞼痙攣に対するボトックスによる治療から 10 週間以上経過しており、治験薬投与前の JRS 重症度スコアが 2 以上を満たす患者とされた。

本試験は、主要評価期 (最大 21 週間) 及び継続投与期 (最大 69 週間) で構成された。継続投与期には、主要評価期において治験薬の再投与基準¹⁰⁾ を満たした被験者が移行することとされた。

10) 被験者が治験薬の投与を希望し、治験担当医師が治験薬の投与を必要と判断し、かつ JRS 重症度スコアが 2 以上。

11) 主要評価項目である投与 6 週後における JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の群間差の期待値を -0.8、標準偏差を 1.0、有意水準を両側 5%、検出力を 90% として、プラセボ群と本剤群に 1:2 で割り付けるとき、プラセボ群 26 例、本剤群 52 例が必要とされ、脱落率 30% を考慮して、目標症例数はプラセボ群 37 例、本剤群 75 例と設定された。

用法・用量は、主要評価期においては、プラセボ又は本剤を緊張筋に単回投与することとされ、投与量は、直近2回の治療で投与したボトックスの投与量の90～110%とされた。ただし、投与量の上限は片側あたり50Uとされた。継続投与期においては、本剤を片側あたり50Uを上限として前回の投与から6週間以上の間隔をあけて緊張筋に投与することとされ、本剤の繰返し投与回数は最大5回とされた。

主要評価期において無作為化¹²⁾された109例（プラセボ群：34例、本剤群：75例、以下同順）全例がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった1例（本剤群）を除く108例（34例、74例）が安全性解析対象集団とされた。主要評価期中止例は7例（2例、5例）であり、主な中止理由は中止基準の抵触4例（0例、4例）であった。

主要評価期を完了した102例（32例、70例）全例が継続投与期に移行し、継続投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。継続投与期中止例は20例であり、主な中止理由は被験者希望6例、中止基準の抵触4例、有効性の欠如4例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与6週後のJRS重症度スコアのベースラインからの変化量は表9のとおりであり、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。

表9 主要評価期における投与6週後のJRS重症度スコアのベースラインからの変化量（ITT集団）

	ベースライン	6週後	ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
				群間差[95%CI]	p値 ^{b)}
プラセボ群	2.94 ± 0.81 (34)	3.15 ± 0.99 (34)	0.21 ± 0.91		
本剤群	3.12 ± 0.73 (75)	2.29 ± 1.19 (75)	-0.83 ± 1.18	-1.0 [-1.4, -0.5]	< 0.001

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 群間差は最小二乗平均値。投与群、ベースラインのJRS重症度スコア、性別、年齢、投与量及び施設を独立変数とする共分散分析により算出。欠測値は直前の測定値で補完された。

b) 有意水準両側5%

継続投与期における各投与6週後のJRS重症度スコアの各投与開始前からの変化量は表10のとおりであった。

表10 継続投与期における各投与6週後のJRS重症度スコアの各投与開始前からの変化量（有効性解析対象集団）

1回目	2回目	3回目	4回目	5回目
-1.3 ± 1.2 (96)	-1.0 ± 1.2 (90)	-1.0 ± 1.2 (83)	-1.1 ± 1.1 (78)	-0.9 ± 1.0 (56)

平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、重篤な及び投与中止に至った有害事象並びにいずれかの群又は投与期で3%以上に認められた有害事象は表11のとおりであった。

12) 施設を層別因子としてプラセボ群又は本剤群に1:2の比で無作為に割り付けた。

表 11 重篤な及び投与中止に至った有害事象並びにいずれかの群又は投与期で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	主要評価期		継続投与期
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	34	74	102
全ての有害事象	20 (58.8)	52 (70.3)	81 (79.4)
重篤な有害事象	1 (2.9)	0	10 (9.8)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)
いずれかの群又は投与期で 3%以上に認められた有害事象			
眼瞼下垂	2 (5.9)	14 (18.9)	32 (31.4)
ドライアイ	4 (11.8)	14 (18.9)	18 (17.6)
口内乾燥	1 (2.9)	11 (14.9)	5 (4.9)
頭痛	1 (2.9)	7 (9.5)	2 (2.0)
視覚障害	0	6 (8.1)	8 (7.8)
下痢	0	6 (8.1)	4 (3.9)
気道感染	1 (2.9)	5 (6.8)	1 (1.0)
鼻咽頭炎	2 (5.9)	4 (5.4)	9 (8.8)
霧視	2 (5.9)	4 (5.4)	7 (6.9)
呼吸困難	1 (2.9)	4 (5.4)	6 (5.9)
無力症	0	3 (4.1)	6 (5.9)
嚥下障害	2 (5.9)	3 (4.1)	5 (4.9)
注射部位疼痛	0	3 (4.1)	1 (1.0)
流涙増加	1 (2.9)	2 (2.7)	4 (3.9)
上気道感染	3 (8.8)	1 (1.4)	8 (7.8)
筋力低下	1 (2.9)	1 (1.4)	7 (6.9)
背部痛	1 (2.9)	1 (1.4)	4 (3.9)
疲労	0	1 (1.4)	4 (3.9)
発疹	0	0	5 (4.9)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、主要評価期のプラセボ群で 1 例（呼吸困難）、継続投与期で 10 例（結腸癌・レンサ球菌性菌血症、膵炎、心筋症・胃腸炎・うっ血性心不全・心房細動、ブドウ球菌感染・胸痛、咽頭食道憩室、甲状腺新生物、憩室炎、痙攣、脊椎圧迫骨折、気管支炎各 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。投与中止に至った有害事象は、継続投与期の 1 例（乳癌・処置による疼痛）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-2: 3074 試験<2014 年 1 月～2016 年 11 月>）

治験薬投与前に眼瞼痙攣に対して少なくとも 12 カ月間ボツリヌス毒素製剤による治療を受けていない 18 歳以上 80 歳以下の眼瞼痙攣患者（目標症例数 60 例¹³⁾、プラセボ群：20 例、本剤 25 U 群：20 例、本剤 50 U 群：20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がギリシャ、マレーシア及びスリランカで実施された。

主な選択基準は、スクリーニング検査時及び治験薬投与前の JRS 重症度スコアが 2 以上を満たす患者とされた。

本試験は、主要評価期及び非盲検投与期（併せて最大 41 週間）で構成された。非盲検投与期への主な移行基準は、JRS 重症度スコアが 2 以上を満たした被験者とされた。

用法・用量は、主要評価期においては、プラセボ又は本剤 25 U（片側あたり 12.5 U）若しくは 50 U（片側あたり 25 U）を緊張筋に単回投与することとされ、非盲検投与期においては、初回投与から 6 週間以上 20 週間以内の間隔をあけて、本剤を 70 U（片側あたり 35 U）を上限として治験担当医師が判断した投与量で緊張筋に単回投与することとされた。

13) 主要評価項目である投与 6 週後における JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量について、本剤 50 U 群とプラセボ群の群間差の期待値を -1.0、標準偏差を 1.1、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、脱落率を 6%としたとき、目標症例数は各群 20 例と算出された。

主要評価期において無作為化された 61 例（プラセボ群：20 例、本剤 25 U 群：22 例、本剤 50 U 群：19 例、以下同順）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。主要評価期中止例は 6 例（1 例、2 例、3 例）であり、中止理由は被験者希望 3 例（0 例、2 例、1 例）、追跡不能 2 例（1 例、0 例、1 例）、治験担当医師の判断 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。

主要評価期を完了した 55 例のうち 39 例（16 例、14 例、9 例）が非盲検投与期に移行し、治験薬が投与され、非盲検投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。非盲検投与期において中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、本剤 50 U 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。

表 12 投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	ベースライン	6 週後	ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
				群間差[95%CI]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	2.6±0.7 (20)	2.1±1.1 (18)	-0.5±0.9		
本剤 25 U 群	2.8±0.8 (22)	1.7±1.1 (21)	-1.0±1.1	-0.5 [-1.1, 0.2]	0.1452
本剤 50 U 群	2.9±0.9 (19)	1.0±1.0 (17)	-1.9±1.2	-1.2 [-1.9, -0.6]	0.0004

平均値±標準偏差（評価例数）

- a) 群間差は最小二乗平均値。投与群、国及び性別を固定効果、ベースラインの JRS 重症度スコア及び年齢を共変量とする共分散分析。欠測値は直前の値で補完された。
- b) 有意水準両側 5%、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は固定順序法により制御され、50 U 群、25 U 群の順で検定が行われた。

安全性について、有害事象は、主要評価期のプラセボ群で 6/20 例（30.0%）、本剤 25 U 群で 7/22 例（31.8%）、本剤 50 U 群で 8/19 例（42.1%）、非盲検投与期で 11/39 例（28.2%）に認められ、いずれかの群又は投与期で 2 例以上に認められた有害事象は、眼瞼下垂（プラセボ群 0 例、本剤 25 U 群 2 例、本剤 50 U 群 3 例、非盲検投与期 2 例、以下同順）及びドライアイ（2 例、0 例、0 例、2 例）であった。

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、主要評価期の本剤 25 U 群 2 例（甲状腺腫、急性心筋梗塞各 1 例）、本剤 50 U 群 1 例（完全房室ブロック）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。投与中止に至った有害事象は、主要評価期の本剤 25 U 群 1 例（甲状腺腫）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

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 痙性斜頸に対する有効性について

申請者は、痙性斜頸患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NT 201C-301 試験）の計画について、以下のように説明している。

本剤は、欧州では、痙性斜頸患者を対象に本剤のボトックスに対する非劣性を検証した海外臨床試験（0013 試験¹⁴⁾）成績に基づき、2005 年にドイツで、2007 年に EU の 13 カ国で痙性斜頸に係る効能・効果で承認され、米国では、本剤のプラセボに対する優越性を検証した 0408 試験成績に基づき、2010 年に痙性斜頸に係る効能・効果で承認されている。

14) 回旋優位な痙性斜頸患者を対象にボトックスを対照とした二重盲検並行群間比較試験（参考資料 CTD 5.3.5.1-2）。主な選択基準は、直近 2 回のボトックスによる治療で安定した治療反応性を示し、TWSTRS 重症度スコアが 10 以上かつ TWSTRS 重症度スコアの回旋スコアが 2 点以上の患者とされた。用法・用量は、本剤又はボトックスを治験登録前の直近 2 回のボトックスの投与量と同一の用量で緊張筋に単回投与することとされた。主要評価項目である投与 4 週後の TWSTRS 重症度スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（評価例数））について、本剤群-6.6±4.1（213 例）、ボトックス群-6.4±3.9（207 例）、群間差[95%CI]は-0.33 [-1.05, 0.38]（最小二乗平均値。投与群を独立変数、ベースラインの TWSTRS 重症度スコア、性別、年齢、及び国を共変量とする共分散分析。）であり、95%CI の上限は事前に規定された非劣性マージン（1.3）を下回った。

痙性斜頸患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を計画するにあたり、海外臨床試験成績を参考に、本剤のプラセボに対する優越性及びボトックスに対する非劣性を検証する場合に必要な症例数を算出したところ、それぞれ 67 例¹⁵⁾、及び 336 例¹⁶⁾であった。本邦の痙性斜頸患者数は 2,000 人と推定されていること（厚生労働省患者調査、令和 2 年度）、痙性斜頸に対してボツリヌス毒素製剤による治療が国内外で第一選択とされており、本邦においてはボトックスが既に承認されていること等を踏まえると、適切な対照群を設定した二重盲検比較試験を国内で実施し、本剤の有効性を検証することは実施可能性の観点から困難と考えた。また、痙性斜頸に対して本剤は筋収縮への効果を期待して筋肉内に局所投与するタンパク質製剤であること、痙性斜頸の診断方法に国内外で差異はなく、国内外ともに痙性斜頸の治療における第一選択はボツリヌス毒素製剤による治療とされていること等から（ジストニア診療ガイドライン、Eur J Neurol 2011; 18: 5-18）、本剤の有効性及び安全性は内因性及び外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えた。

以上を踏まえ、NT 201C-301 試験は、非盲検非対照試験として計画、実施し、事前に規定した有効性に関する閾値に基づく検討結果に加え、海外で実施されたプラセボ対照試験である 0408 試験成績等を踏まえて、日本人痙性斜頸患者に対する本剤の有効性を評価することとした。

NT 201C-301 試験の主要評価項目については、以下の理由から、0408 試験と同じく、初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

- ジストニア診療ガイドラインにおいて、痙性斜頸に対する臨床的評価に TWSTRS を用いることが推奨されており、0408 試験の主要評価項目として、TWSTRS 合計スコアが設定されていたこと。
- 主要評価項目の評価時点については、0408 試験の成績から、本剤の治療効果は投与 4 週後に最大となると考えられたことや痙性斜頸に対する A 型ボツリヌス毒素製剤による有効性は平均して投与 4.5 週後に最大となることが報告されていること（J Neurol 2021; 268: 903-12）から、投与 4 週後としたこと。

また、NT 201C-301 試験の主要評価項目の閾値については、痙性斜頸患者を対象とした国内外のボツリヌス毒素製剤のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の結果を踏まえて検討した。0408 試験におけるプラセボ群の投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%CI の下限値である -3.9 を閾値とした際の必要症例数は、本剤投与による期待値を -9.9、標準偏差を 10.35、有意水準を両側 5%、検出力を 80%として、26 例と算出された。また、本邦で実施された B 型ボツリヌス毒素製剤のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（Brain Nerve 2013; 65: 203-11）におけるプラセボ群の投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%CI の下限値である -5.6 を閾値とした際の必要症例数は、本剤投与による期待値を -9.9、標準偏差を 10.35、有意水準を両側 5%、検出力を 80%として、48 例と算出された。しかしながら、実施可能性調査の結果、NT 201C-301 試験に組入れ可能な患者数は 18~22 例と考えられたことから、上記の閾値設定に基づく臨床試験の実施は困難と考えた。したがって、NT 201C-301 試験の主要評価項目の閾値は、実施可能かつ本剤の有効性を説明するにあたり最低限上回るべき値として、本邦で実施された痙性斜頸患者を対象とした B 型ボツリヌス毒素製剤のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験におけるプラセボ群の平均値である -3.0 とした。

15) 0408 試験を参考に、投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の期待値を -7.7、標準偏差を 10.35、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、脱落率を 10%としたとき、必要症例数は 67 例と算出された。

16) 0013 試験を参考に、投与 4 週後の TWSTRS 重症度スコアのベースラインからの変化量の期待値について、本剤群及びボトックス群いずれも -6.6、標準偏差を 4.01、非劣性マージンを 1.3、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、脱落率を 10%としたとき、必要症例数は 336 例と算出された。

その上で、申請者は、痙性斜頸患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外で実施された 0408 試験において、主要評価項目について本剤 120 U 群及び 240 U 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証され（表 4）、NT 201C-301 試験の主要評価項目についても、95%CI の上限は事前に規定した有効性に関する閾値（-3.0）を下回り、本剤の有効性が検証された（表 2）。

また、0408 試験及び NT 201C-301 試験における初回投与時の主な副次評価項目の結果は、表 13 のとおりであった。いずれの評価項目及び評価時点においても、0408 試験の本剤 120 U 群及び 240 U 群ではプラセボ群と比較して改善する傾向が認められ、NT 201C-301 試験においてもベースラインから改善する傾向が認められた。

表 13 0408 試験及び NT201C-301 試験における初回投与時の主な副次評価項目の結果
(0408 試験：ITT 集団、NT 201C-301 試験：FAS)

	海外 0408 試験			NT 201C-301 試験
	プラセボ群	本剤 120 U 群	本剤 240 U 群	
ベースライン				
TWSTRS 重症度スコア	18.9 ± 3.5 (74)	18.0 ± 4.4 (78)	18.6 ± 4.1 (81)	23.0 ± 3.2 (27)
TWSTRS 機能障害スコア	11.8 ± 3.9 (74)	13.1 ± 4.4 (78)	12.5 ± 4.6 (81)	12.8 ± 4.7 (27)
TWSTRS 疼痛スコア	11.1 ± 3.8 (74)	11.5 ± 4.0 (78)	11.0 ± 4.0 (81)	10.5 ± 4.3 (27)
初回投与 4 週後				
TWSTRS 重症度スコアのベースラインからの変化量	-2.0 ± 4.0 (72)	-3.9 ± 4.3 (77)	-5.7 ± 6.0 (79)	-5.7 ± 5.4 (27)
TWSTRS 機能障害スコアのベースラインからの変化量	0.0 ± 3.5 (72)	-3.3 ± 4.7 (77)	-3.1 ± 4.4 (79)	-3.0 ± 2.7 (27)
TWSTRS 疼痛スコアのベースラインからの変化量	-0.3 ± 3.0 (72)	-2.8 ± 4.6 (77)	-2.4 ± 4.4 (79)	-2.3 ± 4.2 (27)
初回投与 8 週後				
TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量	0.5 ± 7.5 (67)	-7.4 ± 11.4 (73)	-8.4 ± 10.6 (79)	-8.2 ± 8.9 (26)
TWSTRS 重症度スコアのベースラインからの変化量	-1.0 ± 3.7 (67)	-3.3 ± 4.5 (74)	-3.6 ± 5.4 (79)	-3.7 ± 3.8 (26)
TWSTRS 機能障害スコアのベースラインからの変化量	0.8 ± 3.4 (67)	-2.2 ± 5.0 (74)	-2.4 ± 4.0 (79)	-2.6 ± 3.1 (26)
TWSTRS 疼痛スコアのベースラインからの変化量	0.6 ± 3.0 (67)	-1.9 ± 4.3 (73)	-2.4 ± 4.4 (79)	-1.9 ± 4.0 (26)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

0408 試験及び NT 201C-301 試験における反復投与時の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量の結果から、本剤を反復投与することにより効果が減弱する傾向は認められなかった（表 3 及び表 5）。

0408 試験及び NT 201C-301 試験における患者の背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析結果は表 14 のとおりであった。一部の部分集団については被験者数が限られ、評価に限界はあるものの、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

表 14 背景因子別での投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量
(0408 試験：ITT 集団、NT 201C-301 試験：FAS)

背景因子		0408 試験			NT 201C-301 試験
		プラセボ群	本剤 120 U 群	本剤 240 U 群	
性別	男性	-0.8 ± 4.5 (25)	-9.4 ± 11.0 (27)	-7.5 ± 8.5 (27)	-11.6 ± 8.6 (18)
	女性	-3.0 ± 8.5 (47)	-10.3 ± 10.1 (50)	-13.1 ± 12.8 (52)	-9.9 ± 11.4 (9)
年齢	65 歳未満	-2.7 ± 8.0 (58)	-10.0 ± 10.2 (66)	-11.1 ± 11.6 (66)	-10.0 ± 9.6 (22)
	65 歳以上	-0.5 ± 4.0 (14)	-10.2 ± 12.0 (11)	-11.8 ± 13.1 (13)	-15.6 ± 7.9 (5)
罹病期間	12 カ月未満	-2.0 ± 5.8 (24)	-10.7 ± 10.9 (22)	-10.0 ± 9.3 (26)	-13.6 ± 6.8 (3)
	12 カ月以上 24 カ月未満	-5.7 ± 9.9 (3)	-7.7 ± 10.9 (10)	-5.1 ± 8.2 (7)	-5.6 ± 8.3 (4)
	24 カ月以上 48 カ月未満	-0.2 ± 4.5 (5)	-6.1 ± 6.4 (6)	-2.6 ± 5.9 (3)	-6.3 ± 1.5 (3)
	48 カ月以上 72 カ月未満	-2.3 ± 6.5 (7)	-12.1 ± 10.0 (8)	-15.5 ± 12.3 (7)	-15.2 ± 14.2 (5)
	72 カ月以上	-2.2 ± 7.1 (16)	-9.8 ± 11.3 (17)	-18.5 ± 15.7 (14)	-12.1 ± 8.0 (9)
ボツリヌス治療経験の有無	無	-2.0 ± 6.0 (28)	-11.9 ± 11.1 (31)	-10.0 ± 9.2 (31)	-8.9 ± 8.3 (7)
	有	-2.5 ± 8.2 (44)	-8.7 ± 9.7 (46)	-11.9 ± 13.2 (48)	-11.7 ± 9.9 (20)
ベースラインの TWSTRS 重症度スコア	0 以上 15 以下	-2.5 ± 7.0 (12)	-12.2 ± 8.4 (21)	-7.3 ± 11.3 (17)	— ^{a)}
	16 以上 21 以下	-2.0 ± 7.7 (41)	-6.6 ± 10.0 (38)	-10.8 ± 10.8 (42)	-7.7 ± 9.5 (8)
	22 以上 35 以下	-2.7 ± 7.4 (19)	-14.6 ± 11.3 (18)	-15.3 ± 13.3 (20)	-12.4 ± 9.3 (19)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 該当なし

以上より、日本人を含む痙性斜頸患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

実施可能性に関する申請者の説明等を踏まえると、NT 201C-301 試験を非盲検非対照試験として計画、実施し、NT 201C-301 試験成績に加えて 0408 試験の成績も踏まえ、日本人の痙性斜頸患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する方針としたことは許容可能と考える。

また、NT 201C-301 試験の主要評価項目を投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量としたことは妥当と判断する。主要評価項目の閾値については、本来であれば、B 型ボツリヌス毒素のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験におけるプラセボ群の投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量の 95%CI の下限値とすることが望ましかったものの、実施可能性の観点から、閾値を -3.0 と設定したことはやむを得なかったと考える。

その上で、以下の点から、日本人を含む痙性斜頸患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 0408 試験において、主要評価項目について本剤 120 U 群及び 240 U 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証されていること。
- NT 201C-301 試験において、事前に規定した主要評価項目の有効性に関する閾値を達成したこと。
- 0408 試験及び NT 201C-301 試験の副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであり、本剤の反復投与により効果が減弱する傾向は認められていないこと。

7.R.1.2 眼瞼痙攣に対する有効性について

申請者は、眼瞼痙攣患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NT 201B-301 試験）の計画について、以下のように説明している。

本剤は、欧州では、眼瞼痙攣患者を対象に本剤のボトックスに対する非劣性を検証した海外臨床試験（0003 試験¹⁷⁾）成績に基づき、2005 年にドイツで、2007 年に EU の 13 カ国で眼瞼痙攣に係る効能・効果で承認され、米国では、本剤のプラセボに対する優越性を検証した 0433 試験成績に基づき、2010 年にボトックスによる治療経験のある眼瞼痙攣患者に対して承認され、その後 3074 試験成績に基づき、2019 年に眼瞼痙攣に対して承認されている。

眼瞼痙攣患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を計画するにあたり、海外臨床試験成績を参考に、本剤のプラセボに対する優越性及びボトックスに対する非劣性を検証する場合に必要な症例数を算出したところ、それぞれ 52 例¹⁸⁾及び 300 例以上であった。本邦の眼瞼痙攣患者数は 10,000 人と推定されていること（厚生労働省患者調査、令和 2 年度）、眼瞼痙攣に対してボツリヌス毒素製剤による治療が国内外で第一選択とされており、本邦においてはボトックスが既に承認されていること等を踏まえると、適切な対照群を設定した二重盲検比較試験を国内で実施し、本剤の有効性を検証することは実施可能性の観点から困難と考えた。また、眼瞼痙攣に対して本剤は筋収縮への効果を期待して筋肉内に局所投与するタンパク質製剤であること、眼瞼痙攣の診断方法に国内外で差異はなく、国内外で眼瞼痙攣の治療に

17) 眼瞼痙攣患者を対象にボトックスを対照とした二重盲検並行群間比較試験（参考資料 CTD 5.3.5.1-3）。主な選択基準は、直近 2 回のボトックス治療で安定した治療反応性がある患者とされた。用法・用量は、本剤又はボトックスを治験登録前直近 2 回のボトックスの投与量に基づいて片側あたり 35 U を上限として緊張筋に単回投与することとされた。主要評価項目である投与 3 週後の JRS 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（評価例数））について、本剤群 -2.83±1.99（129 例）、ボトックス群 -2.65±1.99（127 例）、群間差[95%CI]は -0.23[-0.68, 0.22]（最小二乗平均値。投与群を独立変数、ベースラインの JRS 合計スコア、総投与量、及び国を共変量とする共分散分析。）であり、95%CI の上限は非劣性マージン（0.8）を下回った。

18) 0433 試験を参考に、投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の期待値を -1.04、標準偏差を 1.23、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、脱落率を 10% としたとき、必要症例数は 52 例と算出された。

おける第一選択はボツリヌス毒素製剤による治療とされていること等から（ジストニア診療ガイドライン、Eur J Neurol 2011; 18: 5-18）、本剤の有効性及び安全性は内因性及び外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えた。

以上を踏まえ、NT 201B-301 試験は、非盲検非対照試験として計画、実施し、事前に規定した有効性に関する閾値に基づく検討結果に加え、海外で実施されたプラセボ対照試験である 0433 試験及び 3074 試験成績等を踏まえて、日本人眼瞼痙攣患者に対する本剤の有効性を評価することとした。

NT 201B-301 試験の主要評価項目については、以下の理由から、0433 試験及び 3074 試験と同じく、投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量とした。

- ジストニア診療ガイドラインにおいて、眼瞼痙攣に対する臨床評価に JRS を用いることが推奨されており、0433 試験及び 3074 試験の主要評価項目として、JRS 重症度スコアが設定されていたこと。
- 主要評価項目の評価時点については、0433 試験成績から、本剤による治療効果が投与 3～6 週後に最大となると考えられたことから、0433 試験及び 3074 試験と同じく、投与 6 週後としたこと。

また、NT 201B-301 試験の主要評価項目の閾値については、海外で実施された眼瞼痙攣患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（0433 試験及び 3074 試験）成績を踏まえて検討した。0433 試験及び 3074 試験におけるプラセボ群の主要評価項目の 95%CI の下限値は、それぞれ -0.23 及び -1.06 であり、-1.06 を閾値とした際の必要症例数は、本剤投与による期待値を -1.38、標準偏差を 1.27、有意水準を片側 2.5%、検出力を 80% として、126 例と算出された。しかしながら、実施可能性調査の結果、NT 201B-301 試験に組入れ可能な患者数は 20～27 例と考えられたことから、上記の閾値設定に基づく臨床試験の実施は困難と考えた。したがって、NT 201B-301 試験の主要評価項目の閾値は、実施可能かつ本剤の有効性を説明するにあたり最低限上回るべき値として、3074 試験におけるプラセボ群の最小二乗平均値である -0.59 とした。

その上で、申請者は、眼瞼痙攣患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある眼瞼痙攣患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0433 試験）において、主要評価項目について本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され（表 9）、少なくとも 12 カ月間ボツリヌス毒素製剤による治療を受けていない眼瞼痙攣患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3074 試験）においても、主要評価項目について本剤 50 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、本剤 25 U 群においてもプラセボ群を上回る改善傾向が認められた（表 12）。また、NT 201B-301 試験の主要評価項目についても 95%CI の上限は事前に規定した有効性に関する閾値（-0.59）を下回り、本剤の有効性が検証された（表 7）。

0433 試験、3074 試験及び NT 201B-301 試験における初回投与時の主な副次評価項目の結果は、表 15 のとおりであった。いずれの評価項目及び評価時点においても、0433 試験の本剤群ではプラセボ群と比較して改善する傾向が認められ、また、3074 試験の本剤 50 U 群及び 25 U 群のいずれもプラセボ群と比較して改善する傾向が認められており、NT 201B-301 試験においてもベースラインから改善する傾向が認められた。

表 15 主な副次評価項目の結果 (0433 試験 : ITT 集団、3074 試験、NT 201B-301 試験 : FAS)

	0433 試験		3074 試験			NT 201B-301 試験
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤 25 U 群	本剤 50 U 群	
ベースライン						
JRS 頻度スコア	2.82 ± 0.76 (34)	2.75 ± 0.90 (75)	2.5 ± 0.7 (20)	2.7 ± 0.8 (22)	2.7 ± 0.7 (19)	2.72 ± 0.75 (29)
BSDI ^{a)}	1.37 ± 0.84 (34)	1.60 ± 0.79 (75)	1.6 ± 1.0 (20)	1.5 ± 1.1 (22)	1.5 ± 1.1 (19)	1.65 ± 0.90 (17)
初回投与 6 週間後						
JRS 頻度スコアのベースラインからの変化量	-0.03 ± 0.90 (34)	-0.59 ± 1.03 (75)	-0.5 ± 0.6 (18)	-1.0 ± 0.8 (21)	-1.7 ± 1.2 (17)	-1.71 ± 1.30 (28)
BSDI のベースラインからの変化量	0.11 ± 0.67 (34)	-0.40 ± 0.69 (75)	-0.4 ± 0.8 (18)	-0.5 ± 0.8 (21)	-0.7 ± 1.2 (17)	-0.34 ± 0.47 (17)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 眼瞼痙攣による日常生活動作の障害度を被験者自身が評価する指標で、6 項目の日常生活動作で構成され、それぞれ 0 (支障なし) ~ 4 (動作ができない) の 5 段階で評価する。

0433 試験及び NT 201B-301 試験における反復投与時の JRS 重症度スコアの結果から、本剤の反復投与により効果が減弱する傾向は認められなかった (表 8 及び表 10)。

0433 試験及び NT 201B-301 試験における患者の背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析結果は、表 16 のとおりであった。また、NT 201B-301 試験におけるボツリヌス毒素製剤による治療経験の有無別の主要評価項目に関する部分集団解析の結果 (平均値 ± 標準偏差 (評価例数)) は、ボツリヌス毒素製剤による治療経験無しの集団では -2.33 ± 1.63 (6 例)、ボツリヌス毒素製剤による治療経験有りの集団では -2.05 ± 0.95 (22 例) であった。一部の部分集団については被験者数が限られ、評価に限界はあるものの、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

表 16 背景因子別での投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量 (0433 試験 : ITT 集団、3074 試験、NT 201B-301 試験 : FAS)

背景因子	0433 試験		3074 試験			NT 201B-301 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤 25 U 群	本剤 50 U 群		
性別	男	0.25 ± 1.14 (12)	-0.46 ± 0.99 (26)	-0.4 ± 0.92 (6)	-0.8 ± 0.87 (10)	-2.0 ± 1.41 (4)	-1.67 ± 0.58 (3)
	女	0.18 ± 0.80 (22)	-1.02 ± 1.23 (49)	-0.6 ± 0.90 (12)	-1.3 ± 1.27 (11)	-1.8 ± 1.14 (13)	-2.16 ± 1.14 (25)
ベースラインの JRS 重症度スコア	1	1.0, 2.0 ^{a)}	0.0 ^{a)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
	2	0.33 ± 0.52 (6)	-0.15 ± 0.80 (13)	-0.4 ± 0.97 (9)	-1.1 ± 0.78 (9)	-1.4 ± 0.74 (8)	-1.0 ^{a)}
	3	0.17 ± 1.10 (18)	-0.86 ± 1.21 (37)	-0.8 ± 0.89 (8)	-0.3 ± 0.50 (8)	-1.4 ± 1.34 (4)	-2.00 ± 1.09 (18)
	4	-0.13 ± 0.35 (8)	-1.17 ± 1.20 (24)	0.0 ^{a)}	-2.5 ± 1.29 (4)	-3.0 ± 0.89 (5)	-2.44 ± 1.13 (9)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

b) 該当なし

以上より、日本人を含む眼瞼痙攣患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

実施可能性に関する申請者の説明等を踏まえると、NT 201B-301 試験を非盲検非対照試験として、計画、実施し、NT 201B-301 試験成績に加えて 0433 試験及び 3074 試験の成績も踏まえ、日本人の眼瞼痙攣患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する方針としたことは許容可能と考える。

また、NT 201B-301 試験の主要評価項目を投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量としたことは妥当と判断する。主要評価項目の閾値については、本来であれば、3074 試験におけるプラセボ群の投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量の 95%CI の下限値とすることが望ましかったものの、実施可能性の観点から、閾値を -0.59 と設定したことはやむを得なかったと考える。

その上で、以下の点から、日本人を含む眼瞼痙攣患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある眼瞼痙攣患者を対象とした 0433 試験において、主要評価項目について本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、少なくとも 12 カ月間ボツリヌス

毒素製剤による治療を受けていない眼瞼痙攣患者を対象とした 3074 試験において、主要評価項目について本剤 50 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、本剤 25 U 群においてもプラセボ群と比較して改善する傾向が認められたこと。

- NT 201B-301 試験において、事前に規定した主要評価項目の有効性に関する閾値を達成したこと。
- 0433 試験、3074 試験及び NT 201B-301 試験の副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであり、本剤の反復投与により効果が減弱する傾向は認められていないこと。

7.R.2 安全性について

機構は、提出された臨床試験成績並びに以下の 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討により、本剤の痙性斜頸患者に対する使用にあたっては、遠隔筋への影響、嚥下障害、過敏症等の発現に、眼瞼痙攣患者に対する使用にあたっては、遠隔筋への影響、眼障害、過敏症等の発現に注意を要するものの、これらの事象に対する適切な注意喚起の下で使用されることで、日本人痙性斜頸及び眼瞼痙攣患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 痙性斜頸に対する安全性について

機構は、痙性斜頸に対する本剤投与時の安全性について、臨床試験成績に基づ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。

痙性斜頸患者を対象とした国内外の臨床試験において、死亡は、海外で実施された 4073 試験¹⁹⁾において 2 例（心筋虚血、自殺既遂各 1 例）に認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、国内外の臨床試験で認められた重篤な有害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、本剤に特徴的な有害事象として、嚥下障害、筋力低下等の遠隔筋への影響の発現が多く認められ、筋力低下により投与中止に至った症例が認められた（7.1.1 及び 7.1.2 参照）。

0408 試験及び NT 201C-301 試験における本剤の投与回数ごとの有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、本剤を繰返し投与した際に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 17 投与回数ごとの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

0408 試験						NT 201C-301 試験						
1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目
126/227 (55.5)	111/207 (53.6)	80/183 (43.7)	72/161 (44.7)	43/122 (35.2)	23/61 (37.7)	9/27 (33.3)	13/27 (48.1)	12/26 (46.2)	4/24 (16.7)	4/22 (18.2)	7/15 (46.7)	2/3 (66.7)

発現例数/評価例数（割合（%））

機構は、以下のように考える。

痙性斜頸患者を対象とした国内外の臨床試験成績を踏まえると、嚥下障害、筋力低下等の遠隔筋への影響が多く発現する傾向が認められており、当該事象により投与中止に至った症例も認められている。国内外の臨床試験での有害事象の発現状況等を踏まえ、注目すべき有害事象として、遠隔筋への影響及び嚥下障害、並びに過敏症反応について、7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 で引き続き検討する。

19) onabotulinumtoxin A の治療効果が 10 週間未満の痙性斜頸患者を対象に、本剤を 6～10 週間又は 90 日～16 週間の 2 種類の投与間隔で投与した非盲検試験（参考資料 CTD 5.3.5.1-3）。用法・用量は、初回投与量は、直近の onabotulinumtoxin A 若しくは incobotulinumtoxin A の 90～110%の投与量、直近の abobotulinumtoxin A の投与量の 1/3、又は直近の rimabotulinumtoxin B の投与量の 1/40 とされ、2 回目以降の投与量は初回投与と同量で緊張筋に投与することとされた。治験薬を投与された 282 例が安全性解析対象集団とされた。

上記の各事象に対して適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、日本人痙性斜頸患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1.1 遠隔筋への影響及び嚥下障害について

申請者は、痙性斜頸患者に対する本剤投与時の遠隔筋への影響について、以下のように説明した。

海外臨床試験の単回投与併合解析²⁰⁾において、遠隔筋への影響に関連する有害事象²¹⁾の発現割合は、プラセボ群併合 5/74 例 (6.8%)、本剤群併合 65/390 例 (16.7%) であり、プラセボ群と比較して本剤群で多く認められた。海外臨床試験の反復投与併合解析²²⁾ 及び NT 201C-301 試験の全投与期における遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は、表 18 のとおりであった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 18 海外試験併合及び NT 201C-301 試験における遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	海外試験併合 ^{a)}	NT 201C-301 試験
評価例数	585	27
全ての有害事象	223 (38.1)	12 (44.4)
重篤な有害事象	5 (0.9)	0
投与中止に至った有害事象	5 (0.9)	0
嚥下障害	156 (26.7)	9 (33.3)
筋力低下	54 (9.2)	6 (22.2)
便秘	8 (1.4)	1 (3.7)
口内乾燥	26 (4.4)	0
霧視	10 (1.7)	0
発声障害	9 (1.5)	0
呼吸困難	9 (1.5)	0
眼瞼下垂	9 (1.5)	0
会話障害	4 (0.7)	0
反射消失	3 (0.5)	0
反射減弱	3 (0.5)	0
複視	2 (0.3)	0
構語障害	2 (0.3)	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0
呼吸不全	1 (0.2)	0
徐脈	1 (0.2)	0
尿閉	1 (0.2)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 0408 試験、4073 試験及び 0605 試験

機構は、痙性斜頸患者を対象とした本剤の臨床試験において、遠隔筋への影響に関連する有害事象のうち、嚥下障害の発現が多く認められていること、海外では痙性斜頸患者に対するボトックスの使用において、嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、呼吸困難から死亡に至った症例や投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至った症例が報告されていること等を踏まえ、本剤投与後の嚥下障害及び呼吸筋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。

20) 0408 試験及び 0013 試験

21) MedDRA PT 「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」、「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」及び「声帯不全麻痺」並びに MedDRA LLT 「外眼筋不全麻痺」

22) 0408 試験、4073 試験及び 0605 試験

嚥下障害に関連する有害事象²³⁾について、0408 試験において嚥下障害が 56/227 例 (24.7%) に認められ、NT 201C-301 試験において嚥下障害が 9/27 例 (33.3%) に認められたが、いずれの試験においても重篤な有害事象は認められなかった。0408 試験において、嚥下障害の既往を有する被験者 1 例が組み入れられたが、当該被験者で嚥下障害に関連する有害事象は認められなかった。

最新の海外の市販後安全性情報²⁴⁾において、痙性斜頸患者では嚥下障害 39 件、誤嚥性肺炎 1 件が報告され、そのうち重篤な有害事象は嚥下障害 10 件、誤嚥性肺炎 1 件であった。

呼吸筋への影響に関連する有害事象²⁵⁾について、NT 201C-301 試験において認められず、0408 試験において、主要評価期ではプラセボ群 2/74 例 (2.7%)、本剤 120 U 群 9/78 例 (11.5%)、本剤 240 U 群 8/81 例 (9.9%)、継続投与期では本剤 120 U 群 5/103 例 (4.9%)、本剤 240 U 群 13/111 例 (11.7%) に認められた。重篤な有害事象は、0408 試験の主要評価期の本剤 240 U 群の 2 例 (慢性閉塞性肺疾患、喘息各 1 例) 及び継続投与期の本剤 240 U 群 1 例 (呼吸不全) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。0408 試験では、慢性の呼吸器障害の既往を有する被験者が主要評価期に 11 例 (プラセボ群 3 例、本剤 120 U 群 2 例、本剤 240 U 群 6 例)、継続投与期に 10 例 (本剤 120 U 群 5 例、本剤 240 U 群 5 例) 組み入れられ、当該被験者において、呼吸筋に関連する有害事象は、主要評価期の本剤 120 U 群 1 例 (喘息)、本剤 240 U 群 1 例 (咳喘息)、継続投与期の本剤 120 U 群 1 例 (発声障害)、本剤 240 U 群 2 例 (喘息、胸水各 1 例) に認められ、重篤な有害事象は認められなかった。

最新の海外の市販後安全性情報において、痙性斜頸患者で報告された主な呼吸筋への影響に関連する有害事象は、呼吸困難 11 件、咳嗽 5 件、発声障害 5 件、喘息 3 件、息詰まり 3 件、鼻漏 2 件、咽喉刺激感 2 件、呼吸障害 2 件であり、重篤な有害事象は、呼吸困難 3 件、喘息 1 件、咳嗽 1 件、咽喉刺激感 1 件、呼吸障害 1 件、横隔膜筋力低下 1 件、副鼻腔障害 1 件であった。

なお、0408 試験及び NT 201C-301 試験において、特定の緊張筋に本剤を投与した際に嚥下障害又は呼吸筋への影響に関連する有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。

以上より、本剤投与時において、嚥下障害等の遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現に留意する必要がある、添付文書において適切に注意喚起を行う必要はあるものの、本剤投与による臨床上の大きな懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績等を踏まえると、本剤投与時に嚥下障害等の遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現には留意が必要であり、嚥下障害については重大な転帰につながり得ることから、添付文書等において、適切な注意喚起が必要と判断する。

7.R.2.1.2 過敏症反応について

申請者は、痙性斜頸患者に対する本剤投与時の過敏症反応について、以下のように説明した。

過敏症反応に関連する有害事象²⁶⁾について、海外臨床試験の単回投与併合解析²⁰⁾の結果、プラセボ群併合で 2/74 例 (2.7%)、本剤群併合で 8/390 例 (2.1%) に認められ、重篤な有害事象は本剤群 1 例 (湿疹) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。反復投与併合解析²²⁾では 33/585 例 (5.6%) に認められ、重篤な有害事象は 1 例 (アナフィラキシー反応) に認められたが、治験薬との因果関係は否

23) MedDRA PT 「嚥下障害」、「嚥下検査異常」、「内視鏡的嚥下評価異常」、「誤嚥性肺炎」、「誤嚥」、「食道食物嵌入」

24) 2005 年 5 月 31 日～2024 年 12 月 31 日。推定曝露は全ての適応併合で 9,293,628 人・年と推定されている。

25) MedDRA SOC 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

26) MedDRA SMQ 「過敏症」に含まれる事象

定された。NT 201C-301 試験の全投与期においては、2 例（湿疹、発疹各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。過敏症反応に関連する有害事象の発現割合について、本剤の投与回数の増加により高くなる傾向や、既承認の上肢痙縮患者、下肢痙縮患者及び慢性流涎患者への投与と比較して、痙性斜頸患者において高くなる傾向は認められなかった。

以上より、過敏症反応に関連する有害事象について、痙性斜頸患者特有の懸念は認められていないと考える。

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえ、過敏症反応の発現リスクについて、痙性斜頸患者に対する投与にあたっ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する。

7.R.2.2 眼瞼痙攣に対する安全性について

機構は、眼瞼痙攣に対する本剤投与時の安全性について、臨床試験成績に基づ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。

0433 試験、3074 試験及び NT 201B-301 試験において、死亡例は認められず、認められた重篤な有害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、本剤に特徴的な有害事象として、眼瞼下垂や筋力低下等の遠隔筋への影響の発現が多く認められたものの、これらの事象により投与中止に至った被験者は認められなかった（7.2.1、7.2.2 及び 7.2.3 参照）。

また、0433 試験及び NT 201B-301 試験における本剤の投与回数ごとの有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、本剤を繰り返し投与した際に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 19 投与回数ごとの有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

0433 試験						NT 201B-301 試験						
1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	7 回目
72/106 (67.9)	43/98 (43.9)	47/91 (51.6)	34/86 (39.5)	30/76 (39.5)	17/36 (47.2)	11/29 (37.9)	9/29 (31.0)	6/29 (20.7)	8/26 (30.8)	3/14 (21.4)	1/5 (20.0)	0/3

発現例数/評価例数（割合（%））

機構は、以下のように考える。

眼瞼痙攣患者を対象とした国内外の臨床試験成績を踏まえると、眼瞼下垂等の遠隔筋への影響が多く発現する傾向が認められている。国内外の臨床試験での有害事象の発現状況等を踏まえ、注目すべき有害事象として、遠隔筋への影響及び眼障害、並びに過敏症反応について、7.R.2.2.1 及び 7.R.2.2.2 で引き続き検討する。

上記の各事象に対して適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、日本人眼瞼痙攣患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.2.1 遠隔筋への影響及び眼障害について

申請者は、眼瞼痙攣患者に対する本剤投与時の遠隔筋への影響及び眼障害について、以下のように説明した。

遠隔筋への影響に関連する有害事象²⁷⁾について、海外臨床試験の単回投与併合解析²⁷⁾における発現割合は、プラセボ群併合 9/54 例（16.7%）、本剤群併合 51/263 例（19.4%）であり、プラセボ群と本剤群で

27) 0433 試験、3074 試験及び 0003 試験

明確な差異は認められなかった。海外臨床試験の反復投与併合解析²⁸⁾及び NT 201B-301 試験の全投与期における遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合は表 20 のとおりであり、本剤の反復投与により眼瞼下垂、霧視等の事象が多く認められたものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 20 海外試験併合及び NT 201B-301 試験における遠隔筋への影響に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	海外試験併合 ^{a)}	NT 201B-301 試験
評価例数	163	29
全ての有害事象	70 (42.9)	7 (24.1)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
全ての有害事象		
眼瞼下垂	45 (27.6)	4 (13.8)
霧視	11 (6.7)	2 (6.9)
複視	3 (1.8)	1 (3.4)
筋緊張低下	0	1 (3.4)
口内乾燥	15 (9.2)	0
呼吸困難	11 (6.7)	0
筋力低下	8 (4.9)	0
嚥下障害	7 (4.3)	0
顔面不全麻痺	5 (3.1)	0
会話障害	3 (1.8)	0
眼瞼機能障害	2 (1.2)	0
便秘	1 (0.6)	0
発声障害	1 (0.6)	0
反射減弱	1 (0.6)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 0433 試験及び 3074 試験

眼障害に関連する有害事象²⁹⁾について、海外臨床試験の単回投与併合解析における発現割合は、プラセボ群併合 8/54 例（14.8%）、本剤群併合 59/263 例（22.4%）であり、プラセボ群併合と比較して本剤群併合で発現割合が高かった。海外臨床試験の反復投与併合解析及び NT 201B-301 試験の全投与期における眼障害に関連する有害事象の発現割合は表 21 のとおりであり、本剤の反復投与により眼瞼下垂、霧視、視力障害等が多く認められたものの、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、0433 試験においてドライアイが多く認められたこと（表 11）については、その要因は明らかではないものの、ドライアイは海外臨床試験の単回投与併合解析におけるプラセボ群併合でも 6/54 例（11.1%）に認められた事象であったこと、及び最新の海外の市販後安全性情報²⁴⁾におけるドライアイの報告件数は 3 件でいずれも非重篤であったことから、本剤投与後にドライアイが臨床上大きな問題となることはないと考えられる。

28) 0433 試験及び 3074 試験

29) MedDRA SOC 「眼障害」

表 21 海外試験併合及び NT 201B-301 試験における眼障害に関連する有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	海外試験併合 ^{a)}	NT 201B-301 試験
評価例数	163	29
全ての有害事象	73 (44.8)	9 (31.0)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
全ての有害事象		
眼瞼下垂	45 (27.6)	4 (13.8)
霧視	11 (6.7)	2 (6.9)
複視	3 (1.8)	1 (3.4)
ドライアイ	30 (18.4)	1 (3.4)
眼脂	0	1 (3.4)
兔眼	0	1 (3.4)
結膜充血	0	1 (3.4)
視力障害	13 (8.0)	0
流涙増加	5 (3.1)	0
羞明	3 (1.8)	0
瞬目過多	3 (1.8)	0
眼瞼炎	2 (1.2)	0
眼瞼痙攣	2 (1.2)	0
眼刺激	2 (1.2)	0
眼充血	2 (1.2)	0
硝子体浮遊物	2 (1.2)	0
眼そう痒症	2 (1.2)	0
眼瞼機能障害	2 (1.2)	0
霰粒腫	1 (0.6)	0
眼瞼皮膚弛緩症	1 (0.6)	0
眼痛	1 (0.6)	0
眼部腫脹	1 (0.6)	0
夜盲	1 (0.6)	0
眼瞼腫脹	1 (0.6)	0
眼瞼障害	1 (0.6)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 0433 試験及び 3074 試験

以上より、眼瞼痙攣患者に対する本剤投与時には、遠隔筋への影響及び眼障害に関連する有害事象の発現に留意する必要があるものの、添付文書において適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績を踏まえると、眼瞼痙攣患者への投与にあたって、遠隔筋への影響及び眼障害に関連する有害事象の発現には留意する必要があるとあり、臨床試験での発現状況等に関して添付文書等において適切な注意喚起が必要と判断する。

7.R.2.2.2 過敏症反応について

申請者は、眼瞼痙攣患者に対する本剤投与時の過敏症反応について、以下のように説明した。

過敏症反応に関連する有害事象²⁶⁾について、海外臨床試験の単回投与併合解析²⁷⁾の結果、プラセボ群併合で 1/54 例 (1.9%)、本剤群併合で 7/263 例 (2.7%) に認められ、重篤な有害事象は認められなかった。反復投与併合解析²⁸⁾では、9/163 例 (5.5%) に認められ、重篤な有害事象は認められなかった。NT 201B-301 試験の全投与期においては、2 例 (湿疹、発疹各 1 例) に認められ、発疹は治験薬との因果関係は否定されなかったが、当該事象の転帰は回復であり、治験薬の投与は継続された。過敏症反応に関連する有害事象の発現割合について、本剤の投与回数の増加により高くなる傾向や、既承認の上肢痙攣患者、下肢痙攣患者及び慢性流涎患者への投与と比較して、眼瞼痙攣患者において高くなる傾向は認められなかった。

以上より、過敏症反応に関連する有害事象について、眼瞼痙攣患者特有の懸念は認められていないと考える。

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえ、過敏症反応の発現リスクについて、眼瞼痙攣患者に対する投与にあたっ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する。

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

申請者は、本剤に対する抗体産生による、痙性斜頸及び眼瞼痙攣に対する有効性及び安全性への影響について、以下のように説明した。

痙性斜頸患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NT 201C-301 試験）では抗 A 型ボツリヌス毒素抗体を測定していないが、海外第Ⅲ相試験（0408 試験）ではスクリーニング検査時、初回投与 4 週後、主要評価期終了時、継続投与期における各投与時及び継続投与期終了時に抗 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。初回投与 4 週後における中和抗体陽性例は 9 例（プラセボ群 3 例、本剤 120 U 群 2 例、本剤 240 U 群 4 例）であり、継続投与期における中和抗体陽性例は 14 例（本剤 120 U 群 5 例、本剤 240 U 群 9 例）であった。これらの被験者の投与 4 週後における TWSTRS 合計スコアの各投与開始前からの変化量は、表 22 及び表 23 のとおりであり、中和抗体陽性例で本剤の有効性が低下する傾向は認められなかった。また、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査が陽性であったいずれの被験者でも、過敏症を含めた抗 A 型ボツリヌス毒素抗体に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

表 22 主要評価期における中和抗体陽性例での投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアの各投与開始前からの変化量（0408 試験）

プラセボ群	本剤 120 U 群	本剤 240 U 群
-10.1 ± 16.06 (3)	-14.3, -7.8 ^{a)}	-26.6 ± 24.33 (4)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 個別値

表 23 継続投与期における中和抗体陽性例での各投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアの各投与開始前からの変化量（0408 試験）

	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目
本剤 120 U 群	-15.0 ± 12.46 (5)	-4.9 ± 5.01 (4)	-5.3 ± 9.97 (4)	-5.4 ± 2.70 (3)	-10.3, -7.0 ^{a)}
本剤 240 U 群	-6.4 ± 12.55 (9)	-11.3 ± 15.12 (9)	1.2 ± 5.55 (8)	-4.9 ± 8.18 (8)	-10.8 ± 11.40 (7)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 個別値

眼瞼痙攣患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NT 201B-301 試験）では抗 A 型ボツリヌス毒素抗体を測定していないが、海外第Ⅲ相試験（0433 試験及び 3074 試験）において、0433 試験ではスクリーニング検査時、初回投与 6 週後、主要評価期終了時、継続投与期の各投与時及び継続投与期終了時に、3074 試験ではスクリーニング検査時、初回投与 6 週後、主要評価期終了時、非盲検投与期の投与 6 週後及び非盲検投与期終了時に抗 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。0433 試験では、主要評価期において本剤群 2 例で一過性に中和抗体陽性を示したが、継続投与期において中和抗体陽性例は認められなかった。3074 試験では、試験期間を通して本剤 50 U 群 1 例が中和抗体陽性を示したが、当該被験者において本剤の有効性が低下する傾向は認められなかった。また、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体検査が陽性であったいずれの被験者でも、過敏症を含めた抗 A 型ボツリヌス毒素抗体に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

以上より、痙性斜頸患者及び眼瞼痙攣患者を対象とした臨床試験において、中和抗体産生による明らかな本剤の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を踏まえると、中和抗体の産生により、本剤の痙性斜頸及び眼瞼痙攣に対する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。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効成分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、臨床試験において本剤投与後に中和抗体の発現が認められている。したがって、本剤投与時に中和抗体産生の可能性は否定できないものの、得られた臨床試験成績等を踏まえると、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判断する。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.4.1 痙性斜頸に対する臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、痙性斜頸に対する本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本邦では、痙性斜頸に対してボツリヌス毒素製剤による治療が第一選択の位置付けで推奨され、ボツリヌス毒素製剤による治療のみで効果不十分な場合には、リハビリテーション療法との併用又は抗コリン薬等の薬物療法の併用が行われるが、リハビリテーション療法や薬物療法はボツリヌス毒素製剤による治療の補助的立場にとどまるものとされている（ジストニア診療ガイドライン）。海外では、痙性斜頸に対して複数のボツリヌス毒素製剤が承認されている一方、本邦で痙性斜頸に対して承認されているボツリヌス毒素製剤は、A 型ボツリヌス毒素を有効成分とするボトックスのみである。ボトックスは、中和抗体の産生による効果の減弱が報告されており（J Neurol 2000; 247: 630-2、Mov Disord 2000; 15: 973-6 等）、当該事象を避ける観点から、本来必要な用量より減量して投与する、又は本来再投与が必要な時期から遅らせて再投与する必要が生じる場合がある。

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するボツリヌス毒素製剤であり、中和抗体の産生による効果の減弱の可能性を低減することが期待される。国内外の臨床試験成績から、痙性斜頸患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.1.1 参照）、安全性も許容可能と考えられることから（7.R.2.1 参照）、本剤は痙性斜頸に対するボツリヌス毒素製剤による治療の選択肢の一つとなると考える。

以上より、効能・効果を「痙性斜頸」とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、本剤の痙性斜頸に対する有効性は示され（7.R.1.1 参照）、適切な注意喚起の下であれば安全性は許容可能と考えることから（7.R.2.1 参照）、本剤は痙性斜頸に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果を「痙性斜頸」とすることは妥当と判断する。

7.R.4.2 眼瞼痙攣に対する臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、眼瞼痙攣に対する本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本邦では、眼瞼痙攣に対してボツリヌス毒素製剤による治療が第一選択の位置付けで推奨されており、その他の治療法としてクラッチ眼鏡や遮光眼鏡、内服治療、手術療法が行われているが、いずれも補助的な治療にとどまるものとされている（ジストニア診療ガイドライン）。海外では眼瞼痙攣に対して複数のボツリヌス毒素製剤が承認されている一方、本邦で眼瞼痙攣に対して承認されているボツリヌス毒素製剤は A 型ボツリヌス毒素を有効成分とするボトックスのみである。ボトックスは、中和抗体の産生による効果の減弱が報告されており（J Neurool 2000; 247: 630-2、Mov Disord 2000; 15: 973-6 等）、当該事象を避ける観点から、本来必要な用量より減量して投与する、又は本来再投与が必要な時期から遅らせて再投与する必要が生じる場合がある。

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たボツリヌス毒素製剤であり、中和抗体の産生による効果の減弱の可能性を低減することが期待される。国内外の臨床試験成績から、眼瞼痙攣患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.1.2 参照）、安全性も許容可能と考えられたことから（7.R.2.2 参照）、本剤は眼瞼痙攣に対するボツリヌス毒素製剤による治療の選択肢の一つとなると考える。

以上より、効能・効果を「眼瞼痙攣」とすることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、本剤の眼瞼痙攣に対する有効性は示され（7.R.1.2 参照）、適切な注意喚起の下であれば安全性は許容可能と考えることから（7.R.2.2 参照）、本剤は眼瞼痙攣に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果を「眼瞼痙攣」とすることは妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 痙性斜頸に対する用法・用量について

申請者は、本剤の痙性斜頸に対する申請時用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

① 初回投与量について

ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者に対する本剤の初回投与量は、NT 201C-301 試験では 120 U とされ、当該集団における初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、全体集団と同程度の改善傾向が認められ（表 2 及び表 14）、安全性上の問題は認められなかった。0408 試験において、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない患者に本剤 120 U 又は 240 U を投与したとき、初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量について、いずれの投与量においてもプラセボと比較して改善する傾向が認められ（表 14）、安全性上の問題は認められなかったが、全体集団における初回投与時の有害事象の発現割合は、本剤 240 U 群で 120 U 群より高かった（表 6）。

ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある被験者に対する本剤の初回投与量は、NT 201C-301 試験では合計 120、240、300、400 又は 500 U のいずれかを治験担当医師が被験者ごとに判断して緊張筋に投与することとされ、投与量別での初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 24 のとおりであり、本剤 120 U 又は 240 U を投与した集団については例数が限られるため解釈は困難

であるものの、本剤 300、400 又は 500 U を投与した集団ではベースラインから改善する傾向が示された。

表 24 初回投与量別の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (NT 201C-301 試験、FAS)

120 U	240 U	300 U	400 U	500 U
-2.8 ^{a)}	-3.8, 3.0 ^{a)}	-16.0 ± 8.7 (3)	-11.9 ± 11.3 (6)	-14.0 ± 9.4 (8)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

また、痙性斜頸患者を対象に海外で実施された 0605 試験³⁰⁾では、初回投与は本剤 200 U (特別な場合には 300 U) を上限として投与することとされ、12 例の被験者では初回投与量が 120 U 未満であった。初回投与量が 120 U 未満であった集団について、初回投与 4 週後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は -7.3 ± 7.6 であり、ベースラインから改善する傾向が認められた。

以上の試験成績に加え、実臨床では症状や投与する緊張筋の数によって必要な投与量は患者ごとに異なると考えられることを踏まえると、痙性斜頸患者に対する本剤の初回投与量は、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない患者では 120 U を上限とし、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者では 500 U を上限として必要最小限の用量を投与することが適切と考える。

② 再投与時の投与量について

NT 201C-301 試験において、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者に対しては、2 回目の投与は本剤 240 U を上限として、3 回目以降の投与は本剤 500 U を上限として治験担当医師が投与量及び投与する緊張筋を被験者ごとに判断することとされた。また、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある被験者に対しては、2 回目以降の投与は本剤 500 U を上限として治験担当医師が投与量及び投与する緊張筋を被験者ごとに判断することとされた。実際の投与量 (個別値の範囲) は、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者の 2 回目投与時は 140~240 U、3 回目投与以降は 95~500 U、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある被験者の 2 回目投与以降は 150~500 U であった。NT 201C-301 試験を通じて、本剤を繰返し投与した際に有効性が減弱する傾向は認められず (表 3)、安全性上の問題も認められなかった。

以上の試験成績に加え、実臨床では症状や投与する緊張筋の数によって必要な投与量は患者ごとに異なると考えられることを踏まえると、再投与時の投与量は、合計 500 U を上限として必要最小限の用量を投与することが適切と考える。

③ 再投与時の投与間隔について

NT 201C-301 試験及び 0408 試験のいずれも、再投与を行う場合、2 回目投与は初回投与から 8 週間以上の間隔を空け、3 回目投与以降は前回の投与から 6 週間以上の間隔を空けることとされた。初回投与と 2 回目投与の投与間隔 (平均値 ± 標準偏差 (評価例数)) は、NT 201C-301 試験においては 8.9 ± 1.3 週

30) 回旋優位な痙性斜頸患者を対象とした非盲検非対照試験 (参考資料 CTD 5.3.5.2-2)。本剤を単回投与する主要評価期 (4 週間) と本剤を最大 4 回反復投与する継続投与期で構成された。用法・用量は、主要評価期には本剤を 200 U (特別な場合には 300 U) を上限として被験者ごとに治験担当医師の判断で緊張筋に投与することとされ、継続投与期には 10 週間以上の間隔で本剤を 200 U (特別な場合には 300 U) を上限として被験者ごとに治験担当医師の判断で緊張筋に投与することとされた。治験薬を投与された 76 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。主要評価項目である初回投与 4 週間後の TWSTRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は -11.7 ± 9.8 であった。

間（27例）であり、0408試験においては本剤120U群では10.9±4.9週間（103例）、本剤240U群では9.7±2.9週間（111例）であった。

NT 201C-301試験及び0408試験の2回目投与以降の各投与4週後のTWSTRS合計スコアのベースライン（初回投与前）からの変化量について、投与間隔別の結果はそれぞれ表25及び表26のとおりであり、投与間隔によらずベースラインから改善する傾向が認められた。投与間隔別の症例数は、NT 201C-301試験及び0408試験のいずれも8週間以上の方が8週間未満よりも多い傾向が認められた。NT 201C-301試験及び0408試験それぞれにおける投与間隔別の有害事象の発現割合は、6週間以上8週間未満で10/17例（58.8%）及び31/65例（47.7%）、8週間以上12週間未満で14/24例（58.3%）及び80/134例（59.7%）、12週間以上で5/9例（55.6%）及び113/168例（67.3%）であり、有害事象の発現割合について、投与間隔の違いによる明らかな差異は認められなかった。

表25 NT 201C-301試験の2回目投与以降における投与間隔別の各投与4週後のTWSTRS合計スコアのベースライン（初回投与前）からの変化量（NT 201C-301試験、FAS）

	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目
6週間以上 8週間未満	— ^{a)}	-18.4 ± 8.0 (12)	-17.9 ± 6.2 (8)	-13.3 ± 8.8 (9)	-17.3 ± 8.3 (5)	-18.7 ± 5.4 (3)
8週間以上 12週間未満	-13.3 ± 9.0 (24)	-13.0 ± 10.1 (11)	-13.4 ± 7.6 (11)	-14.8 ± 8.6 (11)	-18.3 ± 9.1 (10)	— ^{a)}
12週間以上	-12.8 ± 12.2 (3)	-16.2 ± 11.8 (3)	-15.2 ± 15.8 (5)	-23.0, -22.6 ^{b)}	— ^{a)}	— ^{a)}

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 該当なし

b) 個別値

表26 0408試験の2回目投与以降における投与間隔別の各投与4週後のTWSTRS合計スコアのベースライン（初回投与前）からの変化量（0408試験継続投与期、有効性解析対象集団）

	本剤120U群					本剤240U群				
	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目
6週間以上 8週間未満	-12.3 ± 7.8 (11)	-9.6 ± 7.1 (11)	-17.3 ± 16.3 (7)	-10.3 ± 11.3 (6)	-10.0 ± 9.9 (3)	-11.3 ± 13.3 (24)	-11.7 ± 10.7 (19)	-10.3 ± 5.0 (7)	-13.2 ± 9.5 (9)	-6.4 ± 8.4 (7)
8週間以上 12週間未満	-11.8 ± 11.7 (59)	-13.1 ± 10.0 (32)	-12.3 ± 8.9 (19)	-17.6 ± 11.1 (16)	-14.6 ± 9.7 (19)	-11.6 ± 10.0 (62)	-15.4 ± 12.2 (24)	-12.9 ± 8.3 (28)	-14.5 ± 10.5 (20)	-18.0 ± 10.2 (28)
12週間以上	-14.9 ± 9.5 (30)	-11.9 ± 8.5 (44)	-14.1 ± 9.9 (48)	-14.2 ± 10.0 (31)	-13.3 ± 12.9 (13)	-14.3 ± 6.2 (19)	-15.1 ± 9.5 (52)	-13.7 ± 8.0 (51)	-13.3 ± 8.6 (48)	-11.7 ± 11.0 (16)

平均値±標準偏差（評価例数）

したがって、本剤を再投与する場合の投与間隔は通常8週以上とした上で、個々の患者の症状に応じて、投与間隔を6週まで短縮可能とすることが適切と考えた。

以上より、本剤の痙性斜頸に対する申請時用法・用量における投与量及び投与間隔は適切と考える。なお、痙性斜頸に対する本剤の用法・用量は、承認申請時から記載整備した上で、以下のとおり変更する。

[変更後の用法・用量（案）]

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用法及び用量で緊張筋^{注)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

- ・ 初回投与の場合には合計で120単位を上限として投与する。痙性斜頸に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で500単位を上限として投与する。
- ・ 再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で500単位を上限として可能であるが、投与間隔は8週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は6週まで短縮できる。

注) 緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、僧帽筋前縁、頭板状筋、下頭斜筋、頭半棘筋、頸半棘筋、肩甲挙筋、斜角筋、広頸筋、傍脊柱筋等

機構は、痙性斜頸に対する本剤の用法・用量について、NT 201C-301 試験及び 0408 試験の成績に加え、①～③の申請者の説明を踏まえると、提示された変更後の用法・用量（案）は妥当と判断する。

7.R.5.2 眼瞼痙攣に対する用法・用量について

申請者は、本剤の眼瞼痙攣に対する申請時用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

① 初回投与量について

ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない被験者に対する本剤の初回投与量は、NT 201B-301 試験では 50 U（片側あたり 25 U）とされ、当該集団における初回投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量について、全体集団と同程度の改善傾向が認められ（表 7 及び 7.R.1.2 参照）、安全性上の問題は認められなかった。また、少なくとも 12 カ月間ボツリヌス毒素製剤による治療を受けていない眼瞼痙攣患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3074 試験）では、本剤 25 U（片側あたり 12.5 U）又は 50 U（片側あたり 25 U）を投与することとされ、本剤 50 U 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、本剤 25 U 群においてもプラセボ群と比較して改善する傾向が認められ、安全性について、有害事象の発現割合は本剤 25 U 群と比較して本剤 50 U 群で高い傾向は認められたものの、いずれの投与群においても安全性上の問題は認められなかった（7.2.3 参照）。

ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある被験者に対する本剤の初回投与量は、NT 201B-301 試験では、50 U（片側あたり 25 U）、75 U（片側あたり 37.5 U）又は 100 U（片側あたり 50 U）のいずれかを、治験担当医師が被験者の症状や過去のボツリヌス毒素製剤の用法・用量を参考に被験者ごとに選択し、緊張筋に投与することとされ、投与量別の初回投与 6 週後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（評価例数））は 50 U で -2.07 ± 1.39 （15 例）、75 U で -2.11 ± 0.78 （9 例）、100 U で -2.25 ± 0.50 （4 例）であり、いずれの投与量においてもベースラインから改善する傾向が認められた。安全性について、いずれの投与量においても全体集団と大きく異なる傾向はなく、問題は認められなかった。また、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある眼瞼痙攣患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（0433 試験）では、100 U（片側あたり 50 U）を上限として、被験者ごとに治験担当医師の判断で緊張筋に投与することとされ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（表 9）。本剤群の投与量別での初回投与 6 週間後の JRS 重症度スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（評価例数））は、50 U 以下で -0.80 ± 1.28 （20 例）、50 U 超 75 U 以下で -0.64 ± 0.95 （25 例）、75 U 超 100 U 以下で -1.00 ± 1.23 （26 例）であり、いずれの投与量においても全体集団と概ね同程度の改善傾向が認められた。安全性について、いずれの投与量においても全体集団と大きく異なる傾向はなく、問題は認められなかった。

以上の臨床試験成績に加え、実臨床では症状や投与する緊張筋の数によって必要な投与量は患者ごとに異なると考えられることを踏まえると、眼瞼痙攣患者に対する本剤の初回投与量は、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のない患者では 50 U を上限とし、ボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者では 100 U を上限として、必要最小限の用量を投与することが適切と考える。

② 再投与時の投与量について

NT 201B-301 試験及び 0433 試験のいずれにおいても 2 回目以降の投与は、100 U（片側あたり 50 U）を上限として被験者ごとに治験担当医師の判断で緊張筋に投与することとされた。NT 201B-301 試験及び 0433 試験における 2 回目投与以降の実際の投与量（個別値の範囲）は、それぞれ 12～100 U 及び 15～100 U の範囲であり、いずれの試験においても繰り返し投与した際に本剤の有効性が明らかに減弱する傾向は認められず（表 8 及び表 10）、安全性上の問題も認められなかった。

以上の臨床試験成績に加え、実臨床では症状や投与する緊張筋の数によって必要な投与量は患者ごとに異なると考えられることを踏まえると、再投与時の用量は 100 U を上限として必要最小限の用量を投与することが適切と考える。

③ 再投与時の投与間隔について

NT 201B-301 試験、0433 試験及び 3074 試験のいずれにおいても、再投与する場合には前回の投与から 6 週間以上の間隔を空けることとされた。NT 201B-301 試験及び 0433 試験において、本剤を繰り返し投与したときに有効性が減弱する傾向は認められなかった（表 8 及び表 10）。安全性について、NT 201B-301 試験での投与間隔別の有害事象の発現割合は、6 週間以上 8 週間未満で 4/11 例（36.4%）、8 週間以上 12 週間未満で 8/21 例（38.1%）、12 週間以上で 6/20 例（30.0%）、0433 試験及び 3074 試験の併合解析での投与間隔別の有害事象の発現割合は、6 週間以上 8 週間未満で 21/46 例（45.7%）、8 週間以上 12 週間未満で 36/68 例（52.9%）、12 週間以上で 59/87 例（67.8%）であり、投与間隔によって有害事象の発現割合に明らかな差異は認められなかった。

したがって、本剤を再投与する場合の投与間隔は、6 週間以上とすることが適切と考える。

以上より、本剤の眼瞼痙攣に対する申請時用法・用量における投与量及び投与間隔は適切と考える。なお、眼瞼痙攣に対する本剤の用法・用量は、承認申請時から記載整備した上で、以下のとおり変更する。

[変更後の用法・用量（案）]

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用法及び用量で緊張筋^{注)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

- ・ 初回投与の場合には合計で 50 単位（片側あたり 25 単位）を上限として投与する。眼瞼痙攣に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で 100 単位（片側あたり 50 単位）を上限として投与する。
- ・ 再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で 100 単位（片側あたり 50 単位）を上限として可能であるが、投与間隔は 6 週以上とすること。

注) 緊張筋：眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋、鼻筋、前頭筋、大頬骨筋、小頬骨筋、上唇鼻翼挙筋、上唇挙筋等

機構は、眼瞼痙攣に対する本剤の用法・用量について、NT 201B-301 試験、3074 試験及び 0433 試験の成績に加え、①～③の申請者の説明を踏まえると、提示された変更後の用法・用量（案）は妥当と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、痙性斜頸患者への本剤投与時には嚥下障害を含む遠隔筋への影響について、眼瞼痙攣患者への本剤投与時には遠隔筋への影響や眼障害について注意を要するものの、現時点で得られている臨床試験成績及び本剤における海外の市販後の安全性情報において、製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動が必要となるような特段の懸念となる事象は認められていないことから、現時点で痙性斜頸患者及び眼瞼痙攣患者を対象とした製造販売後調査等は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施する旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

7.R.2.1 項及び 7.R.2.2 項における検討結果を踏まえると、痙性斜頸患者及び眼瞼痙攣患者に対する本剤の使用にあたり、現時点では製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、痙性斜頸患者及び眼瞼痙攣患者に対する本剤の安全性等について、現時点で通常の医薬品安全性監視活動下で収集することは妥当と判断する。ただし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要がある。

また、本剤の痙性斜頸及び眼瞼痙攣に対する使用に際しては、既承認効能に対する本剤投与時と同様に、施注手技に関して十分な知識・経験のあ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、適正使用を推進するための方策については引き続き実施する必要があると考える。

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、本品目の痙性斜頸及び眼瞼痙攣に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は痙性斜頸及び眼瞼痙攣における治療選択肢の一つを提供するものである。

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 8 年 4 月 30 日

申請品目

[販 売 名] ゼオマイン注用 50 単位、同注用 100 単位、同注用 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 7 年 8 月 19 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点(「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 27 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 28 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 27 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">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嚥下障害・誤嚥性肺炎(慢性流涎適応)嚥下障害(瘻性斜頸適応)眼障害(眼瞼痙攣適応)	<ul style="list-style-type: none">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数ヵ月間隔で投与したときの相互作用痙攣発作(上肢痙縮、下肢痙縮、瘻性斜頸、眼瞼痙攣適応)転倒(下肢痙縮適応)	<ul style="list-style-type: none">該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">該当なし		

(下線部:今回追加)

表 28 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"> ・ <u>市販直後調査（痙性斜頸）</u> ・ <u>市販直後調査（眼瞼痙攣）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>市販直後調査による情報提供（痙性斜頸）</u> ・ <u>市販直後調査による情報提供（眼瞼痙攣）</u> ・ 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

（本申請に関連す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み記載、下線部：今回追加）

2. 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

2.1 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。

2.2 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 5.3.5.2-1）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。

3. 総合評価

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

1. 上肢痙縮
2. 下肢痙縮
3. 慢性流涎
4. 痙性斜頸
5. 眼瞼痙攣

（下線部追加）

[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^{注 1)} 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^{注2)} 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

3. 慢性流涎

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として合計 100 単位を分割して両側の耳下腺（片側につき 30 単位）及び顎下腺（片側につき 20 単位）に注射するが、患者の状態により適宜減量する。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 16 週以上とすること。なお、患者の状態により投与間隔は 14 週まで短縮できる。

4. 痙性斜頸

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用法及び用量で緊張筋^{注3)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

・初回投与の場合には合計で 120 単位を上限として投与する。痙性斜頸に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で 500 単位を上限として投与する。

・再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で 500 単位を上限として可能であるが、投与間隔は 8 週以上とすること。なお、症状に応じて投与間隔は 6 週まで短縮できる。

注 3) 緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、僧帽筋前縁、頭板状筋、下頭斜筋、頭半棘筋、頸半棘筋、肩甲挙筋、斜角筋、広頸筋、傍脊柱筋等

5. 眼瞼痙攣

通常、成人にはインコボツリヌストキシン A として以下の用法及び用量で緊張筋^{注4)}に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。ただし、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調節する。

・初回投与の場合には合計で 50 単位（片側あたり 25 単位）を上限として投与する。眼瞼痙攣に対して他のボツリヌス毒素製剤による治療経験のある患者には、過去の用法及び用量を参考に合計で 100 単位（片側あたり 50 単位）を上限として投与する。

・再投与は前回の効果が減弱した場合に合計で 100 単位（片側あたり 50 単位）を上限として可能であるが、投与間隔は 6 週以上とすること。

注 4) 緊張筋：眼輪筋、皺眉筋、鼻根筋、鼻筋、前頭筋、大頬骨筋、小頬骨筋、上唇鼻翼挙筋、上唇挙筋等

（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
BSDI	Blepharospasm Disability Index	眼瞼痙攣障害指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
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
ITT	Intention-to-Treat	—
JRS	Jankovic Rating Scale	—
LLT	Lowest Level Term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定効果モデル
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale	—
U	Unit	単位
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ジストニア診療ガイドライン	—	ジストニア診療ガイドライン2018 日本神経学会「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会編
0003 試験	—	MRZ 60201-0003/1 試験
0013 試験	—	MRZ 60201-0013/1 試験
0605 試験	—	MRZ 60201-0605/1 試験
0408 試験	—	MRZ 60201-0408 試験
0433 試験	—	MRZ 60201-0433 試験
3074 試験	—	MRZ 60201_3074_1 試験
4073 試験	—	MUS60201_4073_1 試験
ボトックス	—	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
本剤	—	ゼオマイン注用 50 単位、同注用 100 単位、同注用 200 単位