

再審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ギャバロン髄注 0.005% ②ギャバロン髄注 0.05% ③ギャバロン髄注 0.2%											
有 効 成 分 名	バクロフェン											
申 請 者 名	第一三共株式会社*											
承 認 の 効 能 ・ 効 果	脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）											
承 認 の 用 法 ・ 用 量	スクリーニング〔効果の確認〕 本剤専用のポンプシステムを植込む前に本剤の効果を確認するため、スクリーニングを実施する。スクリーニングには髄注 0.005%（0.05 mg/1 mL）を用いる。 通常、成人にはバクロフェンとして1日1回 50 μg〔髄注 0.005%を1 mL（1管）〕をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を1～8時間後に確認する。期待した効果が認められない場合、初回投与から24時間以降に75 μg〔髄注 0.005%を1.5 mL（1.5管）〕に増量の上同様に髄腔内投与して1～8時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、2回目の投与から24時間以降に100 μg〔髄注 0.005%を2 mL（2管）〕に増量の上同様に髄腔内投与して1～8時間後に効果を確認する。100 μgでも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。 通常、小児にはバクロフェンとして1日1回 25 μg〔髄注 0.005%を0.5 mL（0.5管）〕をバルボタージ法（ポンピング）により髄腔内投与し、抗痙縮効果を1～8時間後に確認する。ただし、体格、症状などを考慮して増量することができるが、初回投与量の上限は50 μg〔髄注 0.005%を1 mL（1管）〕とする。期待した効果が認められない場合、初回投与量が50 μg未満である場合は50 μg、50 μgである場合は75 μgに増量の上、髄腔内投与して1～8時間後に効果を確認する。期待した効果が認められない場合、成人の用法・用量に準じて増量の上、同様に髄腔内投与して1～8時間後に効果を確認する。100 μgでも効果が認められない場合、本剤の治療対象とはならない。 適正用量の設定 本剤専用のポンプシステム植込み後の適正用量の設定には、髄注 0.05%（10 mg/20 mL）又は髄注 0.2%（10 mg/5 mL）を用いる。髄注 0.2%は0.05～0.2%の範囲内で日局生理食塩液にて希釈して使用することができる。 1. 用量設定期（滴定期）〔ポンプシステム植込み後 60 日まで〕 スクリーニングのいずれかの用量で期待した抗痙縮効果が認められた患者には、その用量を初回 1 日用量とし、本剤専用の植込み型ポンプシステムを用い 24 時間かけて髄腔内投与する。通常、成人には1日用量が50～250 μg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は600 μg とする。 <table><tr><th>原疾患</th><th>増量時</th><th>減量時</th></tr><tr><td>脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）</td><td>30%以内の範囲</td><td>20%以内の範囲</td></tr><tr><td>脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）</td><td>15%以内の範囲</td><td>20%以内の範囲</td></tr></table>			原疾患	増量時	減量時	脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	30%以内の範囲	20%以内の範囲	脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	15%以内の範囲	20%以内の範囲
原疾患	増量時	減量時										
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	30%以内の範囲	20%以内の範囲										
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	15%以内の範囲	20%以内の範囲										

	通常、小児には1日用量が25～150 μg となる範囲で患者の症状に応じ適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は400 μg とする。 <table><tr><td></td><td>増量時</td><td>減量時</td></tr><tr><td>小児</td><td>15%以内の範囲</td><td>20%以内の範囲</td></tr></table> 2. 維持期 [ポンプシステム植込み後 61 日以降] 通常、成人では標準1日用量として 50～250 μg であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は 600 μg とする。 <table><tr><td>原疾患</td><td>増量時</td><td>減量時</td></tr><tr><td>脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）</td><td>40%以内の範囲</td><td>20%以内の範囲</td></tr><tr><td>脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）</td><td>20%以内の範囲</td><td>20%以内の範囲</td></tr></table> 通常、小児では標準1日用量として 25～150 μg であるが、患者の本剤に対する反応には個人差があるため、症状に応じて適宜増減する。用量の調整は通常1日に1回、次のとおりとする。なお、1日用量の上限は 400 μg とする。 <table><tr><td></td><td>増量時</td><td>減量時</td></tr><tr><td>小児</td><td>20%以内の範囲</td><td>20%以内の範囲</td></tr></table>		増量時	減量時	小児	15%以内の範囲	20%以内の範囲	原疾患	増量時	減量時	脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	40%以内の範囲	20%以内の範囲	脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	20%以内の範囲	20%以内の範囲		増量時	減量時	小児	20%以内の範囲	20%以内の範囲
	増量時	減量時																				
小児	15%以内の範囲	20%以内の範囲																				
原疾患	増量時	減量時																				
脊髄疾患（脊髄損傷、脊髄小脳変性症（痙性対麻痺）等）	40%以内の範囲	20%以内の範囲																				
脳疾患（脳性麻痺、頭部外傷等）	20%以内の範囲	20%以内の範囲																				
	増量時	減量時																				
小児	20%以内の範囲	20%以内の範囲																				
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1. 平成 17 年 4 月 11 日：「脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 19 年 1 月 26 日：小児に対する用法・用量の追加																					
再 審 査 期 間	1. 10 年 2. 1. の残余期間（平成 27 年 4 月 10 日まで）																					
備 考	*平成 19 年 4 月 1 日に、第一製薬株式会社から申請者に製造販売承認権が承継された。																					

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ギャバロン髄注0.005%、同髄注0.05%、同髄注0.2%（以下、「本剤」）について、脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る）を有する患者を対象に、使用実態下における安全性、有効性及び適正使用状況に関する情報収集・評価を目的として、本剤使用症例の全例について実施された。成人は平成17年12月13日から平成25年8月17日まで、小児は平成19年1月26日から平成27年4月10日までの期間に中央登録方式にて実施され、国内218施設から1,478例の症例が収集された。なお、成人に係る承認取得時に、承認条件として「1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。」及び「2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術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、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。」が付された。成人については、当該使用成績調査の中間解析結果に基づいて承認条件1. は満たされたと判断された（平成24年8月6日付け事務連絡）。

特定使用成績調査は、使用成績調査における 1 年間の観察期間を終了した患者を対象に、使用実態下における長期持続投与時の安全性、有効性及び適正使用状況に関する情報収集・評価を目的として、成人は平成 18 年 12 月 21 日から平成 25 年 12 月 11 日まで、小児は平成 18 年 12 月 21 日から平成 26 年 5 月 12 日までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 117 施設から 329 例が収集された。

製造販売後臨床試験は、本剤の成人に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得日の翌日（平成 17 年 4 月 12 日）から本剤が実施医療機関において市販品として使用可能となる日（平成 18 年 4 月 30 日）までの間、先行する治験に組み入れられた患者に対し継続治療を行うため、成人 19 例を対象として実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 スクリーニング時の副作用発現状況

収集された 1,478 例から本剤専用のポンプシステム植込み前に実施された本剤の効果を確認するための本剤投与（以下、「スクリーニング」）未実施の 6 例を除外した 1,472 例がスクリーニング時における安全性の解析対象とされた。副作用の発現症例割合（以下、「発現割合」）は 6.3%（93/1,472 例、129 件）であり、承認時までの臨床試験の 43.3%（13/30 例、34 件）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用の発現割合は、腎および尿路障害 2.1%（31 例）、神経系障害 2.0%（29 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 1.6%（23 例）であった。主な副作用は尿閉（22 件）、頭痛（13 件）、筋力低下（9 件）、排尿困難（8 件）、発熱（7 件）であり、承認時までの臨床試験で認められた副作用と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、入院・外来区分、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、原疾患、罹病期間、過去に実施した抗痙縮剤による薬物療法の有無、過去に実施した理学療法又は作業療法の有無、過去に実施した神経ブロックの有無、過去に実施した手術の有無、痙性麻痺の分類、合併症（限定せず、肝疾患、腎疾患、てんかん（既往を含む）、消化性潰瘍、精神障害、呼吸不全）の有無、1 日最大投与量、投与前 Kenny 式セルフケア得点¹⁾、投与前上肢平均 Ashworth 評点²⁾、投与前下肢平均 Ashworth 評点³⁾及び併用薬（限定せず、降圧薬、中枢神経抑制薬、オピオイド系鎮痛薬）の有無について検討された。その結果、原疾患、合併症（限定せず、てんかん（既往を含む）、消化性潰瘍、精神障害）の有無、投与前 Kenny 式セルフケア得点、投与前上肢平均 Ashworth 評点別の副作用発現割合に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した上で、新たな対応は不要と考えることを説明した。

原疾患別の副作用発現割合は、「脊髄小脳変性症」12.1%（27/223 例）、「複数疾患」8.0%（2/25

1) 5 段階（0: 全介助～4: 自立）で評価され、3 点未満は「歩行不可」、3 点以上は「歩行可」と定義された。

2) 左右の上肢 4 部位（手関節屈曲、手関節伸展、肘関節屈曲、肘関節伸展）について 5 段階（1: 筋緊張の増加なし～5: 完全に硬直している）で評価され、平均値が 3 点未満は「非重症」、3 点以上は「重症」と定義された。

3) 左右の下肢 4 部位（脊髄由来の痙性麻痺: 股関節外転、股関節屈曲、膝関節屈曲、足関節背屈、脳由来の痙性麻痺: 股関節外転、膝関節伸展、膝関節屈曲、足関節背屈）について 5 段階（1: 筋緊張の増加なし～5: 完全に硬直している）で評価され、平均値が 3 点未満は「非重症」、3 点以上は「重症」と定義された。

例)、「頸部脊椎症」7.7% (3/39 例)、「脊髄由来その他」7.7% (15/196 例)、「多発性硬化症」6.9% (2/29 例)、「脳由来その他」5.1% (17/333 例)、「脊髄損傷」5.0% (13/262 例)、「脊髄血管障害」4.2% (2/48 例)、「後縦靱帯骨化症」4.2% (1/24 例)、「痙性脳性麻痺」4.1% (8/197 例)、「頭部外傷」2.1% (2/94 例)であり(不明2例を除く)、脊髄小脳変性症で発現割合が高かった。脊髄小脳変性症で認められた主な副作用は尿閉(8例)、発熱(4例)、頭痛(3例)であり、いずれも他の原疾患由来の患者においても認められており、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

合併症(限定せず)の有無別の副作用発現割合は、「有」7.5% (64/850 例)、「無」4.7% (29/617 例)であり(不明5例を除く)、「有」で発現割合が高かった。「有」で認められた主な副作用は尿閉(13例)、頭痛(12例)であり、いずれも「無」においても認められており、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

合併症(てんかん(既往を含む))の有無別の副作用発現割合は、「有」2.0% (4/202 例)、「無」7.0% (89/1,265 例)であり(不明5例を除く)、「無」で発現割合が高かった。「有」で複数に認められた副作用は尿閉(2例)のみであり、尿閉は「無」においても認められており、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

合併症(消化性潰瘍)の有無別の副作用発現割合は、「有」12.7% (10/79 例)、「無」6.0% (83/1,388 例)であり(不明5例を除く)、「有」で発現割合が高かった。「有」で複数に認められた副作用は尿閉(3例)、排尿困難及び血圧低下(各2例)であり、それらは「無」においても認められており、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

合併症(精神障害)の有無別の副作用発現割合は、「有」11.1% (15/135 例)、「無」5.9% (78/1,332 例)であり(不明5例を除く)、「有」で発現割合が高かった。「有」で複数に認められた副作用は尿閉(4例)、頭痛、筋痙縮及び異常感(各2例)であり、それらは「無」においても認められており、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

投与前 Kenny 式セルフケア得点別¹⁾の副作用発現割合は、「歩行可」9.1% (44/485 例)、「歩行不可」5.7% (44/766 例)であり(不明221例を除く)、重症な「歩行不可」の方が副作用発現割合は低かった。「歩行可」で認められた主な副作用は尿閉(12例)、筋力低下(7例)、「歩行不可」で認められた主な副作用は頭痛(10例)、尿閉(8例)、排尿困難(5例)、悪心(4例)であり、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

投与前上肢平均 Ashworth 評点別²⁾の副作用発現割合は、「非重症」7.0% (81/1,159 例)、「重症」3.3% (9/270 例)であり(不明43例を除く)、「重症」の方が副作用発現割合は低かった。「非重症」で認められた主な副作用は尿閉(18例)、頭痛(12例)、筋力低下(9例)、排尿困難(7例)、悪心(6例)、発熱(6例)、「重症」で複数に認められた副作用は嘔吐及び尿閉(各2例)であり、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

2-1-2 長期持続投与時(ポンプシステム植込み手術実施患者)の副作用発現状況

収集された1,478例からポンプシステム植込み手術未実施の734例を除外した744例が長期持続投与時における安全性の解析対象とされた。副作用発現割合は13.4% (100/744 例、185件)で、承認時までの臨床試験における副作用発現割合76.0% (19/25 例、56件)と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用の発現割合は、

神経系障害及び胃腸障害各 4.0% (各 30 例)、腎および尿路障害 2.2% (16 例)、傷害、中毒および処置合併症 1.9% (14 例) であった。主な副作用は傾眠及び過量投与 (各 14 件)、便秘及び尿閉 (各 8 件)、悪心、嘔吐及び頭痛 (各 6 件) であり、承認時までの臨床試験で認められた副作用と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、スクリーニング時に検討された項目に加え、ポンプシステム植込み後の理学療法又は作業療法の有無、カテーテル先端部位の位置及びスクリーニング時の副作用の有無について検討された。その結果、年齢、体重、罹病期間、合併症 (限定せず) の有無、1 日最大投与量、併用薬 (限定せず、中枢神経抑制薬) の有無及びスクリーニング時の副作用の有無別の副作用発現割合に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現割合は、「17 歳未満」24.4% (22/90 例)、「17 歳以上 65 歳未満」12.9% (66/510 例)、「65 歳以上」8.4% (12/143 例) であり (不明 1 例を除く)、若いほど発現割合が高かった。

「17 歳未満」で認められた主な副作用は便秘 (5 例)、過量投与 (4 例)、尿閉 (3 例) であり、便秘及び尿閉は初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している (過量投与については「2-2 重点調査項目」の項参照)。

体重別の副作用発現割合は、「20 kg 未満」31.3% (15/48 例)、「20 kg 以上 40 kg 未満」19.7% (15/76 例)、「40 kg 以上 60 kg 未満」11.4% (38/333 例)、「60 kg 以上」11.1% (28/253 例) であり (不明 34 例を除く)、体重が軽いほど発現割合が高かった。「20 kg 未満」で認められた主な副作用は過量投与 (4 例)、便秘 (3 例) であり、便秘は初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している (過量投与については「2-2 重点調査項目」の項参照)。

罹病期間別の副作用発現割合は、「1 年未満」6.7% (10/150 例)、「1 年以上 5 年未満」17.8% (37/208 例)、「5 年以上 10 年未満」9.5% (11/116 例)、「10 年以上」16.0% (26/163 例) であり (不明 107 例を除く)、「1 年以上 5 年未満」及び「10 年以上」で発現割合が高かった。「1 年以上 5 年未満」で認められた主な副作用は過量投与 (7 例)、傾眠 (6 例)、「10 年以上」で認められた主な副作用は傾眠 (4 例)、便秘、筋痙縮及び排尿困難 (各 3 例) であり、過量投与以外については、当該事象又は類似の事象を初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している (過量投与については「2-2 重点調査項目」の項参照)。

合併症 (限定せず) の有無別の副作用発現割合は、「有」16.0% (73/457 例)、「無」9.4% (27/286 例) であり (不明 1 例を除く)、「有」で発現割合が高かったが、「有」で認められた主な副作用は過量投与 (9 例)、傾眠 (7 例)、頭痛 (6 例) であり、傾眠及び頭痛は初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している (過量投与については「2-2 重点調査項目」の項参照)。

1 日最大投与量別の副作用発現割合は、「100 µg 未満」8.5% (28/330 例)、「100 µg 以上 200 µg 未満」12.6% (25/199 例)、「200 µg 以上 300 µg 未満」18.9% (17/90 例)、「300 µg 以上 400 µg 未満」16.1% (9/56 例)、「400 µg 以上 500 µg 未満」33.3% (10/30 例)、「500 µg 以上 600 µg 未満」15.8% (3/19 例)、「600 µg 以上」40.0% (8/20 例) であり、「400 µg 以上 500 µg 未満」及び「600 µg 以上」で発現割合が高かった。初回副作用発現時の 1 日投与量に有意差は認められておらず、副作用が発現した場合には投与量は調整されている。

併用薬 (限定せず) の有無別の副作用発現割合は、「有」15.3% (89/583 例)、「無」6.8% (11/161 例) であり、「有」で発現割合が高く、併用薬剤数の増加に伴い副作用発現率が上昇していた。主

な副作用として傾眠及び過量投与（各 13 例）、便秘（7 例）が認められた。併用薬剤数増加に伴う副作用発現率の上昇は一般的な傾向と考えられること、また、「有」において特異的な副作用は認められなかったことから、新たな対応は不要と考える。なお、傾眠及び便秘は初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している（過量投与については「2-2 重点調査項目」の項参照）。

併用薬（中枢神経抑制薬）の有無別の副作用発現割合は、「有」19.6%（51/260 例）、「無」10.1%（49/484 例）であり、「有」で発現割合が高かった。「有」で認められた主な副作用は傾眠（9 例）、便秘（6 例）、嘔吐（5 例）であり、「胃腸障害」や中枢神経抑制症状と考えられる傾眠等の「神経系障害」の発現が高かった。中枢神経抑制薬との併用については併用注意の項で、認められた主な副作用はいずれも添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している。

スクリーニング時の副作用の有無別の副作用発現割合は、「有」38.2%（13/34 例）、「無」12.3%（87/710 例）であり、「有」で発現割合が高かった。「有」で認められた主な副作用は頭痛（4 例）、過量投与（3 例）であり、頭痛は添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している（過量投与については「2-2 重点調査項目」の項参照）。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 重点調査項目

本調査において、①過量投与⁴⁾、②離脱症状⁵⁾、③耐薬性⁶⁾が重点調査項目に設定され、長期持続投与時の安全性解析対象例 744 例を対象に検討された。

- ① 過量投与：長期持続投与時の過量投与の発現割合は、1.9%（14/744 例）であった。また、過量投与に伴った有害事象は 14 例に 24 件認められた。重篤な有害事象は 5 例に 9 件（傾眠及び呼吸数減少（各 2 件）、意識変容状態、固定姿勢保持困難、浮動性めまい、悪心及び嘔吐（各 1 件））認められ、いずれも転帰は回復であった。申請者は、それらについて初回承認時より添付文書の過量投与の項、その他の副作用の項等で注意喚起していること、本剤が適正に使用されるように事前に講習を実施していること（「9. 承認条件」の項参照）から、新たな対応は不要と考えることを説明した。
- ② 離脱症状：長期持続投与時の離脱症状の発現割合は 0.4%（3/744 例）であった。また、離脱症状に伴った有害事象は 3 例に 6 件（弓なり緊張、筋痙攣、筋緊張、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、埋込み部位漏出及び医療機器損傷（各 1 件））認められ、いずれも重篤であった。申請者は、転帰はいずれも回復又は軽快であったこと、離脱症状に関する注意喚起は初回承認時から添付文書で警告、用法及び用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意等で注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

4) 医師が過量投与と判定した患者

5) MedDRA PT「離脱症候群」に該当する事象

6) MedDRA PT「薬剤耐性」に該当する事象

- ③ 耐薬性：長期持続投与時の耐薬性の発現割合は0.3%（2/744例）であった。また、耐薬性に随伴した有害事象は2例に1件（筋痙縮）認められた。申請者は、筋痙縮は非重篤であったこと及び初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 有効性

2-3-1 スクリーニング時の有効性

安全性解析対象例（1,472例）全例が有効性の解析対象とされ、抗痙縮効果（平均 Ashworth 評点）並びに調査担当医師により「有効」、「無効」又は「判定不能」と判定され、「有効」が占める割合（以下、「有効率」）について検討された。

本調査における上肢²⁾及び下肢³⁾のそれぞれの左右8部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は、上肢で投与前 2.50 ± 0.94 （887例）、投与後⁷⁾ 1.96 ± 0.87 （885例）、下肢で投与前 2.95 ± 0.91 （1,429例）、投与後 1.79 ± 0.83 （1,428例）であり、いずれにおいても投与前と比較して投与後に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。承認時までの臨床試験での下肢左右8部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は投与前 3.79 ± 0.48 （30例）、投与後 1.76 ± 0.75 （29例）であった（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。承認時までの臨床試験では投与前の下肢左右8部位の平均 Ashworth 評点が3.0以上の症例を対象として投与4時間後の結果を集計していることから厳密な比較はできないものの、本調査の結果は承認時までの臨床試験と比較して大きく異なることはなかった。また、初回承認時に提出された国内試験において1例も組み入れられず、国内での使用経験がない旨を初回承認時より添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起していた多発性硬化症患者における上肢及び下肢のそれぞれの左右8部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は、上肢で投与前 1.91 ± 0.61 （10例）、投与後 1.68 ± 0.77 （10例）、下肢で投与前 2.83 ± 0.76 （29例）、投与後 1.47 ± 0.60 （29例）であり、上肢及び下肢のいずれにおいても投与前と比べて投与後に有意な改善が認められた（上肢 $p = 0.0491$ ；下肢 $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。

スクリーニング時の有効率は87.6%（1,290/1,472例）であった。また、多発性硬化症患者における有効率は93.1%（27/29例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の因子が検討された。その結果、年齢、体重、過去に実施した理学療法又は作業療法の有無、痙性麻痺の分類、1日最大投与量及び投与前下肢平均 Ashworth 評点³⁾別の有効率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した上で、新たな対応は不要と考えることを説明した。

年齢別の有効率は、「17歳未満」92.0%（126/137例）、「17歳以上 65歳未満」89.0%（871/979例）、「65歳以上」82.3%（292/355例）であり（不明1例を除く）、高齢ほど有効率が低かった。下

7) 投与1～8時間後における最大効果発現時

肢及び上肢のそれぞれの左右 8 部位における本剤投与前の平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は、下肢で「17 歳未満」 3.34 ± 0.90 （132 例）、「17 歳以上 65 歳未満」 2.97 ± 0.91 （952 例）及び「65 歳以上」 2.75 ± 0.88 （344 例）、上肢で「17 歳未満」 2.79 ± 0.96 （125 例）、「17 歳以上 65 歳未満」 2.47 ± 0.94 （552 例）及び「65 歳以上」 2.41 ± 0.90 （210 例）であり、「17 歳未満」における投与前の Ashworth 評点が高く、抗痙縮効果がより明確であったと考える。なお、上肢及び下肢のいずれの年齢区分においても投与前と比較して投与後に平均 Ashworth 評点の有意な減少が認められた（ $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。

体重別の有効率は、「20 kg 未満」97.1%（68/70 例）、「20 kg 以上 40 kg 未満」86.7%（111/128 例）、「40 kg 以上 60 kg 未満」86.7%（585/675 例）、「60 kg 以上」89.1%（441/495 例）であった（不明 104 例を除く）が、体重と年齢は交絡しており、「20 kg 未満」のうち 94.3%（66/70 例）が 17 歳未満であった。

過去に実施した理学療法又は作業療法の有無別の有効率は、「有」89.7%（901/1,005 例）、「無」84.1%（345/410 例）であり（不明 57 例を除く）、「無」の方が低かった。過去に実施した理学療法又は作業療法は、スクリーニング時の有効性を阻害する要因ではないことが示されたと考える。

痙性麻痺の分類別の有効率は、「対麻痺」87.7%（515/587 例）、「四肢麻痺」90.0%（613/681 例）、「片麻痺」80.5%（120/149 例）、「両麻痺」89.5%（17/19 例）、「その他」69.4%（25/36 例）であり、「片麻痺」及び「その他」で低かった。「片麻痺」では、上下肢ともに痙縮をコントロールすることが困難な症例が多く認められ、「その他」では痙縮以外の病態が主体であった症例が多く含まれていたため、有効率が低下したものと推察される。

1 日最大投与量別の有効率は、「50 µg 未満」91.5%（129/141 例）、「50 µg 以上 75 µg 未満」89.9%（902/1,003 例）、「75 µg 以上 100 µg 未満」84.2%（149/177 例）、「100 µg 以上」72.8%（110/151 例）であり、「100 µg 以上」で低かった。「100 µg 以上」のうち、147 例が順次増量した患者であり、本剤に反応しにくい患者が多かったものとする。

投与前下肢平均 Ashworth 評点別の有効率は、「非重症」83.6%（615/736 例）、「重症」91.8%（674/734 例）であり（不明 2 例を除く）、「非重症」の方が低かった。

2-3-2 長期持続投与時の有効性

長期投与時における安全性解析対象例（744 例）から有効性データがすべて欠測の 2 例を除外した 742 例が長期持続投与時の有効性の解析対象とされ、抗痙縮効果（平均 Ashworth 評点）、有効率等について検討された。

本調査における上肢²⁾及び下肢³⁾のそれぞれの左右 8 部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は、上肢で投与前 2.59 ± 0.94 （470 例）、ポンプシステム植込み 12 カ月後 1.88 ± 0.81 （401 例）、下肢で投与前 3.11 ± 0.91 （724 例）、ポンプシステム植込み 12 カ月後 1.91 ± 0.82 （629 例）であり、いずれの部位においても、投与前と比較してポンプシステム植込み 12 カ月後に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。承認時までの臨床試験での下肢左右 8 部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は投与前 3.85 ± 0.50 （25 例）、ポンプシステム植込み 12 カ月後 1.99 ± 0.65 （23 例）であり（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）、大きく異なることはなかった。また、多発性硬化症患者における上肢及び下肢のそれぞれの左右 8 部位における平均 Ashworth 評点（平均値±標準偏差）は、上肢で投与前 1.93 ± 0.71 （4 例）、ポンプシステム植込み

12 カ月後 1.80 ± 1.22 (4 例)、下肢で投与前 2.77 ± 0.87 (18 例)、ポンプシステム植込み 12 カ月後 1.72 ± 0.86 (18 例) であり、下肢において投与前と比べて最終評価時に有意な改善が認められた。申請者は、上肢で有意な改善が認められなかったものの、上肢痙縮を有する患者数が少ないこと及び上肢痙縮を有する患者では痙縮の程度が軽い患者であったことが原因と考えられ、平均 Ashworth 評点を踏まえると、多発性硬化症以外の患者と比較して大きく異なる傾向は認められないと考えることを説明した。

ポンプシステム植込み 12 カ月後の有効率は 95.3% (644/676 例) であった。また、多発性硬化症患者におけるポンプシステム植込み 12 カ月後の有効率は 100% (18/18 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の因子が検討された。その結果、原疾患、痙性麻痺の分類及び罹病期間別の有効率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した上で、本剤の有効性に問題はなく、新たな対応は不要と考えることを説明した。

原疾患別の有効率は、「脊髄損傷」95.6% (130/136 例)、「脊髄血管障害」100% (22/22 例)、「後縦靱帯骨化症」90.0% (9/10 例)、「頸部脊椎症」85.7% (12/14 例)、「多発性硬化症」100% (18/18 例)、「脊髄小脳変性症」95.2% (100/105 例)、「脊髄由来その他」88.9% (88/99 例)、「痙性脳性麻痺」100% (107/107 例)、「頭部外傷」92.3% (48/52 例)、「脳由来その他」95.3% (161/169 例)、「複数疾患」100% (9/9 例) であり (不明 1 例を除く)、「後縦靱帯骨化症」、「頸部脊椎症」及び「脊髄由来その他」で有効率が低かったものの、「後縦靱帯骨化症」及び「頸部脊椎症」は例数がそれぞれ 10 例及び 14 例と限られていたことによると考えること、「脊髄由来その他」で無効又は判定不能と判断された理由の多くは原疾患の悪化若しくは進行、ポンプシステムの抜去又はカテーテルの外れであり、他の原疾患で無効又は判定不能と判断された理由と同様であることから、大きな問題はないと考える。

痙性麻痺の分類別の有効率は、「対麻痺」96.4% (264/274 例)、「四肢麻痺」95.5% (357/374 例)、「片麻痺」87.9% (58/66 例)、「両麻痺」100% (10/10 例)、「その他」88.9% (16/18 例) であり、「片麻痺」及び「その他」で有効率が低かったものの、「その他」は例数が 18 例と限られていたことによると考えること、「片麻痺」で無効又は判定不能と判断された理由の多くは原疾患の悪化若しくは進行、ポンプシステムの抜去又はカテーテルの外れであり、他の麻痺で無効又は判定不能と判断された理由と同様であることから、大きな問題はないと考える。

罹病期間別の有効率は、「1 年未満」92.0% (138/150 例)、「1 年以上 5 年未満」95.7% (199/208 例)、「5 年以上 10 年未満」92.2% (106/115 例)、「10 年以上」98.1% (159/162 例) であった (不明 107 例を除く)。有意差が認められた原因は不明であるものの、罹病期間と有効率に関連性は認められず、また、罹病期間別の有効率に大きな差異は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有

する患者)については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。申請者は、以下のように説明した上で、新たな対応は不要と考えることを説明した。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児 (17 歳未満) : 安全性の解析対象として、スクリーニング時 137 例、長期持続投与時 90 例が収集された。スクリーニング時の副作用発現割合は 3.6% (5/137 例) であり、「17 歳以上」6.6% (88/1,334 例) と比較して有意差は認められなかった。長期持続投与時の副作用発現割合は 24.4% (22/90 例) であり、「17 歳以上」11.9% (78/653 例) と比較して有意差が認められたものの、小児で認められた主な副作用は便秘 (5 例)、過量投与 (4 例)、尿閉 (3 例) であり、17 歳以上と比較して大きな差異は認められなかった。有効性の解析対象として、スクリーニング時 137 例、長期持続投与時 90 例が収集された。スクリーニング時の有効率は 92.0% (126/137 例) であり、「17 歳以上」87.2% (1,163/1,334 例) と比較して有意差は認められなかった。長期持続投与時の有効率は 97.8% (88/90 例) であり、「17 歳以上」94.6% (616/651 例) と比較して有意差は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性の解析対象として、スクリーニング時 355 例、長期持続投与時 143 例が収集された。スクリーニング時の副作用発現割合は 5.6% (20/355 例) であり、「65 歳未満」6.5% (73/1,116 例) と比較して有意差は認められなかった。長期持続投与時の副作用発現割合は 8.4% (12/143 例) であり、「65 歳未満」14.7% (88/600 例) と比較して有意差は認められなかった。有効性の解析対象として、スクリーニング時 355 例、長期持続投与時 143 例が収集された。スクリーニング時の有効率は 82.3% (292/355 例) であり、「65 歳未満」89.3% (997/1,116 例) と比較して有意差が認められた。低年齢では投与前の Ashworth 評点が高く (「2-3-1 スクリーニング時の有効性」の項参照) 痙縮が強いことから本剤の抗痙縮効果が高年齢の患者より明確に判定されたと考える。長期持続投与時の有効率は 93.0% (133/143 例) であり、「65 歳未満」95.5% (571/598 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性の解析対象として、スクリーニング時 12 例、長期持続投与時 8 例が収集された。スクリーニング時に副作用の発現は認められなかった。長期持続投与時の副作用発現割合は 25.0% (2/8 例) であり、「無」13.3% (98/735 例) と比較して有意差は認められなかった。有効性の解析対象として、スクリーニング時 12 例、長期持続投与時 8 例が収集された。スクリーニング時の有効率は 83.3% (10/12 例) であり、「無」87.6% (1,275/1,455 例) と比較して有意差は認められなかった。長期持続投与時の有効率は 75.0% (6/8 例) であり、「無」95.2% (698/733 例) と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者 : 安全性の解析対象として、スクリーニング時 30 例、長期持続投与時 16 例が収集された。スクリーニング時の副作用発現割合は 13.3% (4/30 例) であり、「無」6.2% (89/1,437 例) と比較して有意差は認められなかった。長期持続投与時に副作用の発現は認められなかった。有効性の解析対象として、スクリーニング時 30 例、長期持続投与時 16 例が収集された。スクリーニング時の有効率は 90.0% (27/30 例) であり、「無」87.5% (1,258/1,437 例) と比較して有意差は認められなかった。長期持続投与時の有効率は 93.8% (15/16 例) であり、「無」95.0% (689/725 例) と比較して有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 329 例全例が安全性の解析対象とされた。副作用発現割合は 21.6%（71/329 例、143 件）であり、承認時までの臨床試験の 76.0%（19/25 例、56 件）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用の発現割合は、胃腸障害 6.7%（22 例）、神経系障害 6.4%（21 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 4.6%（15 例）であった。主な副作用は傾眠（13 件）、筋痙縮及び過量投与（各 10 件）、便秘（6 件）であった。過量投与及び筋痙縮は承認時までの臨床試験では認められなかったことについて、申請者は、過量投与は初回承認時より添付文書の過量投与の項で注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。また申請者は、筋痙縮について、初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起していること、4 例は離脱症状の随伴症状として報告されたが、初回承認時より添付文書の警告及び重要な基本的注意の項で注意喚起していること、2 例は耐薬性の随伴症状として報告されたが、初回承認時より添付文書のその他の注意の項で注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査の長期持続投与時と同じ項目について検討された。その結果、年齢、合併症（限定せず）の有無、1 日最大投与量及びスクリーニング時の副作用の有無別の副作用発現割合に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した上で、新たな対応は不要と考えることを説明した。

年齢別の副作用発現割合は、「17 歳未満」25.8%（8/31 例）、「17 歳以上 65 歳未満」24.5%（57/233 例）、「65 歳以上」9.2%（6/65 例）であり、65 歳未満で副作用発現割合が高かった。17 歳未満及び 65 歳以上の例数がそれぞれ 31 例及び 65 例と限られていることから要因は不明であるが、初回承認時より添付文書の高齢者への投与及び小児への投与の項で注意喚起している。

合併症（限定せず）の有無別の副作用発現割合は、「有」26.4%（52/197 例）、「無」14.4%（19/132 例）であり、「有」で副作用発現割合が高かった。「有」で認められた主な副作用は傾眠、筋痙縮及び過量投与（各 6 例）であり、傾眠及び筋痙縮は初回承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している（過量投与については「3-2 重点調査項目」の項参照）。

1 日最大投与量別の副作用発現割合は、「100 µg 未満」13.0%（13/100 例）、「100 µg 以上 200 µg 未満」20.9%（18/86 例）、「200 µg 以上 300 µg 未満」26.1%（12/46 例）、「300 µg 以上 400 µg 未満」16.7%（6/36 例）、「400 µg 以上 500 µg 未満」38.1%（8/21 例）、「500 µg 以上 600 µg 未満」20.0%（2/10 例）、「600 µg 以上」40.0%（12/30 例）であり、「400 µg 以上 500 µg 未満」及び「600 µg 以上」で副作用発現割合が高かった。副作用が発現した場合には投与量は調整されること、初回副作用発現時の 1 日投与量に有意差は認められないことから、1 日最大投与量は副作用発現に影響を及ぼす要因ではないと考える。

スクリーニング時の副作用の有無別の副作用発現割合は、「有」52.6%（10/19 例）、「無」19.7%（61/310 例）であり、「有」で副作用発現割合が高かったものの、重篤な副作用は「有」10.5%（2/19

例)、「無」7.4% (23/310 例) と大きな差異は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 重点調査項目

本調査において、①過量投与⁴⁾、②離脱症状⁵⁾、③耐薬性⁶⁾が重点調査項目に設定され、安全性解析対象例 329 例を対象に検討された。申請者は、以下のように説明した上で、いずれも使用成績調査と比較して大きな差異は認められず、新たな対応は不要と考えることを説明した(「2-2 重点調査項目」の項参照)。

- ① 過量投与：過量投与の発現割合は、3.0% (10/329 例) であった。また、過量投与に随伴した有害事象は 10 例に 20 件認められた。重篤な有害事象は 3 例に 7 件 (傾眠 (2 件)、固定姿勢保持困難、浮動性めまい、悪心、嘔吐及び低体温 (各 1 件)) 認められたが、転帰はいずれも回復であった。
- ② 離脱症状：離脱症状の発現割合は 1.8% (6/329 例) であった。また、離脱症状に随伴した有害事象は 6 例に 11 件認められた。重篤な有害事象は 4 例に 7 件 (筋痙縮 (2 件)、離脱症候群、歩行障害、痙攣、発熱及び筋緊張 (各 1 件)) 認められた。
- ③ 耐薬性：耐薬性の発現割合は 0.9% (3/329 例) であった。また、耐薬性に随伴した有害事象は 3 例に 2 件 (筋痙縮) 認められた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 有効性

安全性解析対象例 (329 例) から有効性データがすべて欠測の 2 例を除外した 327 例を解析対象に、抗痙縮効果 (平均 Ashworth 評点)、有効率等について検討された。

本調査における上肢²⁾及び下肢³⁾のそれぞれの左右 8 部位における平均 Ashworth 評点 (平均値±標準偏差) は、上肢で投与前 2.58 ± 0.95 (201 例)、ポンプシステム植込み 48 カ月後 1.93 ± 0.90 (179 例)、下肢で投与前 3.11 ± 0.94 (318 例)、ポンプシステム植込み 48 カ月後 2.02 ± 0.95 (286 例) であり、いずれの部位においても、投与前と比較してポンプシステム植込み 48 カ月後に有意な改善が認められた。承認時までの臨床試験での下肢左右 8 部位における平均 Ashworth 評点 (平均値±標準偏差) は、投与前 3.85 ± 0.50 (25 例)、ポンプシステム植込み 12 カ月後 1.99 ± 0.65 (23 例) であり ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)、同様の傾向が認められた。また、多発性硬化症患者における上肢及び下肢のそれぞれの左右 8 部位における平均 Ashworth 評点 (個別値又は平均値±標準偏差) は、上肢で投与前 2.90 (1 例)、ポンプシステム植込み 48 カ月後 1.80 (1 例)、下肢で投与前 3.24 ± 1.02 (8 例)、ポンプシステム植込み 48 カ月後 3.44 ± 0.64 (5 例) であった。なお、ポンプシステム植込み後の各測定時点の平均値は、1 カ月後 (2.15 ± 1.07)、6 カ月後 (2.13 ± 1.10)

から 42 カ月後 (3.14 ± 0.64) まで、投与前値と比較して有意な改善が認められた。申請者は、上肢及び下肢のいずれにおいても有意な改善が認められなかったものの、平均 Ashworth 評点を踏まえると、多発性硬化症以外の患者と比較して大きく異なる傾向は認められないと考えることを説明した。

ポンプシステム植込み 48 カ月後の有効率は、95.4% (289/303 例) であった。また、多発性硬化症患者におけるポンプシステム植込み 48 カ月後の有効率は 80.0% (4/5 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の因子が検討された。その結果、原疾患及び 1 日最大投与量別の有効率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した上で、新たな対応は不要と考えることを説明した。

原疾患別の有効率は、「脊髄損傷」93.2% (69/74 例)、「脊髄血管障害」87.5% (14/16 例)、「後縦靱帯骨化症」83.3% (5/6 例)、「頸部脊椎症」100% (6/6 例)、「多発性硬化症」75.0% (6/8 例)、「脊髄小脳変性症」100% (38/38 例)、「脊髄由来その他」88.1% (37/42 例)、「痙性脳性麻痺」97.4% (38/39 例)、「頭部外傷」95.8% (23/24 例)、「脳由来その他」95.7% (67/70 例)、「複数疾患」66.7% (2/3 例) であり (不明 1 例を除く)、「多発性硬化症」及び「複数疾患」で有効率が低かった。「多発性硬化症」で無効と判断されたのは、原疾患である多発性硬化症が進行したため「無効」と判定された患者、及び多発性硬化症の再燃により薬効評価が困難となったため「判定不能」とされた患者 (各 1 例) であり、「複数疾患」で無効と判断されたのはカテーテル断裂による離脱症状のためポンプシステムが摘出され判定不能とされた患者 (1 例) であった。なお、有効率が低かった要因は、原疾患の進行若しくは再燃、又は離脱症状と考えられ、いずれも初回承認時より添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起している。

1 日最大投与量別の有効率は、「100 μ g 未満」95.9% (94/98 例)、「100 μ g 以上 200 μ g 未満」94.2% (81/86 例)、「200 μ g 以上 300 μ g 未満」95.7% (44/46 例)、「300 μ g 以上 400 μ g 未満」100% (36/36 例)、「400 μ g 以上 500 μ g 未満」85.7% (18/21 例)、「500 μ g 以上 600 μ g 未満」80.0% (8/10 例)、「600 μ g 以上」83.3% (25/30 例) であり、400 μ g 以上投与された患者の有効率は 400 μ g 未満投与された症例の有効率より低かった。その理由として、症状に応じて本剤の投与量が適宜増減されることを踏まえると、400 μ g 以上投与された集団には本剤に反応しにくい患者が多かったためであり、1 日最大投与量は有効性に影響を及ぼす要因ではないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、使用成績調査及び特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。申請者は、以下のように説明した上で、新たな対応は不要と考えることを説明した。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児 (17 歳未満) : 安全性及び有効性の解析対象として、いずれも 31 例が収集された。副作用発現割合は 25.8% (8/31 例) であり、17 歳以上 21.1% (63/298 例) と比較して有意差は認められ

なかった。有効率は 100% (31/31 例) であり、17 歳以上 92.9% (275/296 例) と比較して有意差は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性の解析対象として、65 例が収集された。副作用発現割合は 9.2% (6/65 例) であり、65 歳未満 24.6% (65/264 例) と比較して有意差が認められた。高齢者に認められた副作用は自殺企図、四肢静脈血栓症、腹部膨満、便秘、悪心、排便障害、腹部症状、筋痙縮及び四肢痛 (各 1 例) であり、65 歳未満と比較して大きな差異は認められなかった。有効性の解析対象として、63 例が収集された。有効率は 90.5% (57/63 例) であり、65 歳未満 94.3% (249/264 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性及び有効性の解析対象として、いずれも 3 例が収集された。副作用発現割合は 66.7% (2/3 例) であり、「無」 21.2% (69/326 例) と比較して有意差は認められなかった。有効率は 100% (3/3 例) であり、「無」 93.5% (300/320 例) と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者 : 安全性及び有効性の解析対象として、いずれも 7 例が収集された。副作用の発現は認められなかった。有効率は 85.7% (6/7 例) であり、「無」 93.8% (300/320 例) と比較して有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

長期持続投与試験 (DL404-01 試験) を終了し、終了時点で有効性が認められており、治験責任 (分担) 医師が安全性に問題はないと判断し、治験期間中の定期的なフォローが可能な患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした長期安全性試験 (DL404-02 試験) が開始され、製造販売承認日以降に製造販売後臨床試験 (DL404-02-P 試験) に切り替えて継続された。安全性評価項目として、有害事象、副作用等、有効性評価項目として、上肢²⁾及び下肢³⁾の左右 8 部位における平均 Ashworth 評点等が設定された。

用法・用量は、開始用量は DL404-01 試験終了時の用量を継続投与、増量及び減量が必要な場合には、用法・用量の記載に合わせて調整することとされ、増量上限は 600 µg/日⁸⁾ と設定された。

4-1 安全性

DL404-01 試験を終了した 24 例のうち、成人の 19 例全例が登録され、全例が安全性解析対象とされた。有害事象の発現割合は、100% (19/19 例、334 件) であり、臨床検査値異常は 47.4% (9/19 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 6 例 (カテーテル先端が硬膜下腔に存在・右角膜移植・カテーテルの移動、嚥下困難、カテーテル先端が硬膜下腔に存在、体重増加、背部創離開・背部腹部創メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染・仙骨部褥創・尿路感染症、尿路感染症 (各 1 例)) に認められたものの、本剤との因果関係はいずれも否定された。

8) 試験開始時では用量の上限は脊髄由来の場合: 1,500 µg/日、脳由来の場合: 1,000 µg/日と設定されていたものの、承認用法・用量を踏まえ、用量の上限は 600 µg/日に変更された。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は 15.8% (3/19 例) に認められ、認められた事象は、上室性頻脈、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、傾眠（各 1 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍）について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

4-2 有効性

安全性解析対象例（19 例）全例が有効性の解析対象とされた。長期投与時の抗痙縮効果について検討することを目的としていたことから、成人に対する効能・効果及び用法・用量の承認日（平成 17 年 4 月 11 日）まで実施された長期持続投与試験の結果と併せて集計された。

本試験における上肢²⁾及び下肢³⁾の左右 8 部位における平均 Ashworth 評点(平均値±標準偏差)は、上肢で投与前 2.38 ± 0.94 (4 例)、ポンプシステム植込み 48 カ月後 1.26 ± 0.18 (2 例)、下肢で投与前 3.88 ± 0.53 (20 例)、ポンプシステム植込み 48 カ月後 2.08 ± 1.01 (14 例) であり、下肢では投与前と比較してポンプシステム植込み 48 カ月後に有意な低下が認められた ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。申請者は、上肢では有意な改善が認められなかったものの、平均 Ashworth 評点(平均値±標準偏差)を踏まえると、下肢と比較して大きく異なる傾向は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、製造販売後臨床試験について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用（66 例⁹⁾ に 126 件発現）の内訳は、使用成績調査 40 例 78 件、特定使用成績調査 11 例 26 件、自発報告 16 例 22 件であった。

転帰死亡は 8 例（死亡（2 例）、肺炎・胸水・腹部膨満・下痢、肺炎、敗血症、気道感染、窒息及び多臓器不全（各 1 例））であった。申請者は、転帰死亡の副作用について、以下のように説明した上で、いずれも新たな対応は不要と考えることを説明した。

死亡の 1 例は、自転車とともに路上で倒れているところを発見され、同日死亡が確認された。死因等の詳細情報が不足していることから、評価は困難であった。死亡の他の 1 例は、心肺停止状態で発見され、翌日死亡が確認された。詳細情報は不足しているが、ポンプシステム植込み術施行 4 年以上を経過していること、死亡する前の約 1 カ月間の患者の状態に著変は認められなかったことから偶発事象と考えられ、本剤との関連性はないと考える。肺炎・胸水・腹部膨満・下痢の 1 例は、感染症、ポンプシステム植込みの術中術後の投与、麻酔、手術的影響等、様々な要因が関係した可能性が考えられることから、本剤との関連性は低いと考える。肺炎の 1 例は、嚥下障害を有していた患者であり、肺炎の発症を繰り返していた経過から、本剤との関連性はないと考える。敗血症の 1 例は、本剤の投与を開始して約 1 年 6 カ月後に認められたことから偶発事象と考えられ、本剤との関連性はないと考える。気道感染の 1 例は、ポンプシステム植込み手術施行後に誤嚥性肺炎を繰り返していたものの、状態が落ち着いて 9 カ月が経過してから呼吸器感染症による発熱が認められたことから、偶発感染症であった可能性が高く、本剤との関連性は低

9) 使用成績調査及び特定使用成績調査で重複した症例あり。

いと考える。窒息の1例は、嘔吐した経管栄養剤による窒息により死亡しており、本剤との関連性は低いと考える。多臓器不全の1例は、入院先の施設からの連絡であり詳細情報は不足しているが、死亡する約1カ月前の外来受診時には問題は認められておらず、偶発事象と考えられ、本剤との関連性はないと考える。

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用のうち、添付文書の使用上の注意から予測できない副作用は、死亡に至った症例も含めて43例に66件認められた。主な副作用は筋痙縮（8例8件）、肺炎及び神経因性膀胱（各3例3件）、敗血症（2例3件）であった。申請者は、これらの副作用について、以下のように説明した。

筋痙縮：4例は用量調節期間中に認められ原疾患に伴う副作用と考えられており、初回承認時より添付文書の警告、重要な基本的注意の項等で注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える。2例はカテーテル交換により改善が認められたことから、本剤との関連性はないと考える。1例は原疾患の悪化によるものと考えられる。1例はスクリーニング時に発現しており、本剤との関連性は否定できないが、穿刺時の異常反射に対する患者の不安感により誘発された可能性が考えられる。

肺炎：1例は本剤との関連性は否定されておらず、痙縮の低下に伴う呼吸運動の抑制による嚥下障害が原因になった可能性が考えられる。2例は上記の死亡例であり、1例は偶発症のため、本剤との関連性はないと考える。1例は偶発症の可能性が高く、本剤との関連性は低いと考える。

神経因性膀胱：1例は脊髄損傷を有する患者であり、原疾患によるものと考えられることから本剤との関連性はないと考える。1例は頻尿を有する患者であり、手術後の導尿の影響も考えられ、本剤との関連性はないと考える。1例は原疾患である脳性麻痺による膀胱機能低下が原因と考えられ、本剤との関連性は低いと考える。

敗血症：1例は髄膜炎が認められないことから偶発感染症と考えられ、本剤との関連性はないと考える。1例は上記の死亡例であり、本剤との関連性はないと考える。

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用のうち、添付文書の使用上の注意の項に記載のある副作用は29例に60件認められた。主な副作用は過量投与（9例9件）、離脱症候群（5例7件）、筋痙縮¹⁰⁾（5例5件）、深部静脈血栓症（3例4件）であった。いずれも回復又は軽快していることから、新たな対応は不要と考える。

添付文書の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は34例に41件認められ、主な副作用は誤嚥性肺炎（2例3件）、手根管症候群（1例3件）であった。誤嚥性肺炎は発現件数が少なく本剤との因果関係が明確ではないと考えられた。手根管症候群を発現した患者は本剤の投与継続中に当該事象の軽快と再発を繰り返していることから偶発事象と考えられ、本剤との関連性はないと考えられた。以上より、新たな対応は不要と考える。

なお、再審査期間中に感染症発現症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了解し、副作用及び感染症について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

10) 離脱症候群とともに発現が認められたため、添付文書の使用上の注意から予測できる事象と判断された。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用が疑われる副作用（1例1件）が収集された。腱延長手術の際に全身麻酔を実施したところ、麻酔覚醒遅延が認められ、本剤により麻酔作用が増強された可能性が考えられた。転帰は同日に回復であった。申請者は、本剤を中枢神経抑制薬と併用することにより、中枢神経抑制作用を増強する可能性がある旨を初回承認時より添付文書の相互作用の項で注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年3月時点において22の国及び地域で承認されている。再審査期間中に機構に報告された措置報告（3件）は、安全性に関する海外措置であった。措置報告の概要等について、申請者は以下のように説明した。

1件は、スイスにおけるバクロフェン経口剤の企業中核安全性情報の改訂であり、バクロフェン髄注における離脱症状の臨床症状が自律神経過反射、感染（敗血症）、悪性高熱、向精神薬悪性症候群、代謝亢進、横紋筋融解症等に類似する旨の報告が追記されたが、初回承認時より添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断された。

1件は、米国食品医薬品局により添付文書の WARNINGS 及び PRECAUTIONS の項へ、髄腔側カテーテル先端の inflammatory mass の症例が報告されており、そのほとんどが鎮痛剤とともに調剤された例である旨の追記要請であったが、本邦で承認されているポンプ及びカテーテルは、本剤以外への使用が認められておらず、米国と異なり鎮痛剤と混合された調剤薬としては使用されないため、新たな対応は不要と判断された。

1件は、米国の添付文書の WARNINGS 及び PRECAUTIONS の項への不慮の皮下注入及びそれによる過量投与症状又は早期にリザーバー薬液が空になる可能性がある旨の追記であったが、本邦での不慮の皮下注入に伴う過量投与又は離脱症状発現の報告はなく、過量投与及び離脱症状の原因（手技のミスを含む）、症状、処置については、初回承認時より添付文書の重要な基本的注意の項等で注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告（1件）は、がん転移に関する報告であった。 γ -アミノ酪酸（以下、「GABA」）の発現増加は、がん細胞におけるマトリクスメタロプロテアーゼ産生を促進することでがん転移に影響を及ぼすと考えられ、GABA_B受容体経路はそのプロセスに関与していることが示唆されたとの報告であった。申請者は、バクロフェンは GABA_B受容体作動性の薬剤であるが、バクロフェンのがん原性を示唆する報告は認められないこと、再審査期間中に収

集した使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は 0.4%（6/1,494 例）と低く、自発報告も含めていずれも本剤との関連性は否定されていることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 承認条件

本剤は、承認時において以下の承認条件が付されている。

【承認条件】

1. 市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、全ての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、施術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、本剤を納入する前に予め講習（ポンプシステムに関する事項を含む）を実施する等の適切な措置を講じること。

承認条件 1. に関する成人への対応については、使用成績調査の中間解析結果に基づいて満たされたと判断された（「1. 製造販売後調査全般について」の項参照）。承認条件 1. に関する小児への対応及び承認条件 2. への対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 1. に関する小児への対応：平成 25 年 3 月 31 日まで小児の全例を登録制として使用成績調査を行い、適切な対応を行った（「2. 使用成績調査の概要」の項参照）。なお、平成 25 年 4 月 1 日以降は、機構と相談の上、症例登録は継続するものの、調査票の回収は不要とした。

承認条件 2. への対応：医師、看護師、薬剤師等の医療関係者に対して、本剤の専用ポンプの製造販売業者である日本メドトロニック株式会社と共同で講習会を実施し、医師、看護師、薬剤師等への本剤実施前の講習会の実施、納入規制を含めた対応、適正使用の推進に努めた。人為的ミス等に起因する過量投与が 18 例（使用成績調査 14 例、特定使用成績調査 10 例、自発報告 4 例、重複あり）に認められたものの、いずれも転帰は軽快又は回復であった。今後は従来の講習内容に加え人為的ミスによる過量投与の実例の紹介も行い、過量投与の防止に一層努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、承認条件 2. については引き続き付帯することが適切と考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上