

市販直後調査

2021年6月～2021年12月

対象: 下肢痙縮

2021年6月改訂(第5版)

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

871229

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

A型ボツリヌス毒素製剤

インコボツリヌストキシンA製剤

ゼオマイン®筋注用50単位

ゼオマイン®筋注用100単位

ゼオマイン®筋注用200単位

XEOMIN® 50 units/100 units/200 units
for Intramuscular injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ゼオマイン®筋注用 50 単位:1 バイアル中インコボツリヌストキシンA 50 単位*を含有 ゼオマイン®筋注用 100 単位:1 バイアル中インコボツリヌストキシンA 100 単位*を含有 ゼオマイン®筋注用 200 単位:1 バイアル中インコボツリヌストキシンA 200 単位*を含有 (*1 単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値)
一般名	和名:インコボツリヌストキシンA(JAN) 洋名:IncobotulinumtoxinA (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2020年 6月 29日 薬価基準収載年月日:2020年 11月 18日 販売開始年月日 :2020年 12月 4日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元(輸入元): 帝人ファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/

本 IF は 2021 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

商標 ゼオマイン®/XEOMIN® is the registered trademark of Merz Pharmaceuticals GmbH & Co. KGaA, Frankfurt, Germany

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………2
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………3
6. RMPの概要……………5

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………6
2. 一般名……………6
3. 構造式又は示性式……………6
4. 分子式及び分子量……………6
5. 化学名(命名法)又は本質……………7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………8
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………8
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………10
2. 製剤の組成……………10
3. 添付溶解液の組成及び容量……………11
4. 力価……………11
5. 混入する可能性のある夾雑物……………11
6. 製剤の各種条件下における安定性……………12
7. 調製法及び溶解後の安定性……………13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………14
9. 溶出性……………14
10. 容器・包装……………14
11. 別途提供される資材類……………14
12. その他……………14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………15
2. 効能又は効果に関連する注意……………16
3. 用法及び用量……………17
4. 用法及び用量に関連する注意……………21
5. 臨床成績……………25

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………97
2. 薬理作用……………97

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………101
2. 薬物速度論的パラメータ……………101
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………102
4. 吸収……………102
5. 分布……………102
6. 代謝……………103
7. 排泄……………104
8. トランスポーターに関する情報……………104
9. 透析等による除去率……………104
10. 特定の背景を有する患者……………104
11. その他……………104

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………105
2. 禁忌内容とその理由……………105
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………105
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………106
5. 重要な基本的注意とその理由……………106
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………108
7. 相互作用……………109
8. 副作用……………111
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………118
10. 過量投与……………118
11. 適用上の注意……………119
12. その他の注意……………121

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 122
2. 毒性試験 123

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 128
2. 有効期間 128
3. 包装状態での貯法 128
4. 取扱い上の注意 128
5. 患者向け資材 128
6. 同一成分・同効薬 128
7. 国際誕生年月日 128
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日 129
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 129
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容 129
11. 再審査期間 129
12. 投薬期間制限に関する情報 129
13. 各種コード 129
14. 保険給付上の注意 129

XI. 文献

1. 引用文献 130
2. その他の参考文献 131

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 132
2. 海外における臨床支援情報 137

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報 142
2. その他の関連資料 142

略 語 表

略語	英名	略語内容
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AS	Ashworth Scale	他動運動への抵抗感をスコア化することにより痙縮の重症度を評価する5段階の尺度
AUC	Area Under the Curve	曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
BOCF	Baseline Observation Carried Forward	ベースライン値による欠測値の補完
CAmR	CMAP Amplitude M-wave Reduction	CMAPのM波振幅の低下率
CGI	Clinical Global Impression	機能障害度の全般的印象
CI	Confidence Interval	信頼区間
CMAP	Compound Muscle Action Potential	複合筋活動電位
DAS	Disability Assessment Scale	機能障害スケール
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	健康関連 QOL を測定するために開発された包括的な評価尺度
FAC	Functional Ambulation Classification	被験者の自立性及び歩行能力を評価する尺度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FIA	Fluorescence Immunoassay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検出に用いた時間分解蛍光免疫測定(法)
GATR	Global Assessment of Treatment Response	治療反応の全般的評価
GAWD	Global Assessment of Walking Difficulties	歩行困難の全般的評価
GICS	Global Impression of Change Scales	全般的印象の変化スケール
HDA	Hemidiaphragm Assay	抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の中和活性の評価に用いたマウス片側横隔膜アッセイ
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
ITT	Intent-to-Treat	割付けられたすべての患者集団
LD ₅₀	Lethal Dose, 50 %	50 % 致死量
LDU	Lethal Dose Unit	致死量単位
LITP	Lead-in Tolerability Period	忍容性導入期
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測の最直前のデータによる補完
MAS	Modified Ashworth Scale	AS に「1.5」のスコアを加えて6段階に改訂し、病態の変化をより感受性高く検出できるようにした評価尺度
MMRM	Mixed-Model for Repeated Measurement	反復測定混合モデル、線形混合モデルの一種
MP	Main Period	二重盲検主要評価期
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule	神経細胞接着因子
OC	Observed Case	欠測のない患者のみの解析
OLEX	Open-Label Extension	非盲検反復投与期
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PRS	(Gait) Physician Rating Scale	(歩行に関する)医師の判定スケール
PSPS	Patient's Assessment of Spasticity, Pain, and Spasms	患者による痙縮、疼痛、及び痙攣の評価
REPAS	Resistance to Passive Movement Scale	中枢性の運動麻痺を有する患者の四肢すべての他動運動への抵抗感を評価する尺度
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
U	Unit(s)	単位
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
WC	Worst Case	欠測の患者を非レスポnderとする解析

1. 開発の経緯

痙縮は、異常な姿勢パターン(手関節の屈曲、前腕の回内、内反尖足、膝関節の屈曲、股関節の内転など)を伴う運動機能障害が認められ、更衣の困難さ、衛生状態の悪化、歩行の阻害、随意運動の妨げを引き起こすとともに、筋肉のスパズムによる疼痛や不眠の原因となることから、日常生活動作の妨げとなる。

ボツリヌス毒素製剤による治療は、痙縮に対する可逆的な治療法として選択され、日常生活動作の改善、介護負担の軽減、関節可動域制限や変形の改善、痛みの緩和等が期待される。患者個々の目的に合わせた治療効果を達成するためには、至適な投与部位、投与用量及び投与間隔の設定が重要となるが、これまで使用できる薬剤の選択肢が限られていた。

そこで、ドイツの Merz Pharmaceuticals GmbH (以下、Merz 社)は、A 型ボツリヌス毒素製剤の中和抗体産生及び二次無効の可能性の低減を目指して、菌体由来の複合タンパク質を除去したゼオマイン®(一般的名称:インコボツリヌストキシンA、以下、本剤)を創製した。本剤は A 型ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) の培養により製造した後、精製の過程で菌体由来の複合タンパク質を除去し、神経毒素のみを有効成分とした A 型ボツリヌス毒素製剤である。

本剤は、2005年5月にドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された。その後、欧州で2009年11月に「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、2017年9月に「上肢痙縮」に適応拡大された。本剤は、米国、欧州など世界70ヵ国以上で承認されている(2021年3月現在)。

国内では、Merz 社が上肢痙縮患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。その結果、最大投与量 400U/回、10～14 週間の投与間隔における最長 52 週間の有効性及び安全性が評価され、2020 年 6 月に「上肢痙縮」の効能又は効果で帝人ファーマ株式会社が製造販売承認を取得した。また、Merz 社が下肢痙縮患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を国内で実施し、その結果、最大投与量 400 U/回、10～14 週間の投与間隔における最長 52 週間の有効性及び安全性が評価され、2021 年 6 月に「下肢痙縮」の効能又は効果で帝人ファーマ株式会社が製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- 1) 菌体由来の複合タンパク質を含有しない A 型ボツリヌス毒素製剤である。
- 2) 上肢痙縮、下肢痙縮に対する効果が認められた。
 - 上肢痙縮:国内第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目[手関節の屈曲における MAS スコア*のベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC]において、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。(「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
 - 下肢痙縮:国内第Ⅲ相臨床試験における主要評価項目[足関節底屈における MAS スコア*のベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC]において、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。(「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

* 痙縮の重症度を評価する尺度(93-95 ページ参照)
- 3) 上肢痙縮及び下肢痙縮への投与量はそれぞれ合計最大400単位である^{注1)}。

上肢痙縮及び下肢痙縮に同時投与する場合^{注2)}、1回あたりの投与量は合計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。

(「V. 4. 「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

注1) 対象となる筋緊張の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量すること。
注2) 海外第Ⅲ相臨床試験*は88ページを参照すること。国内臨床試験では同時投与した経験はない。
※この臨床成績には国内の承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験において、上肢痙縮に対する治療効果が平均 16 週間持続した¹⁾。

(「V. 5.(4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

※本剤の効果は通常 12-16 週で消失し、投与を繰り返す必要がある。
※再投与は前回の効果が減弱した場合に可能である。投与間隔は 12 週以上であり、症状に応じて 10 週まで短縮できる。
- 5) 貯法は 25 °C 以下である。
- 6) 安全性
重大な副作用として、過敏症(頻度不明)が報告されている。

(「Ⅷ. 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

主な副作用は筋力低下(1~3 %未満)であった。
添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果参照

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<p><医療従事者向け資料></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 上肢痙縮・下肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤使用にあたって ・ ゼオマイン[®]筋注用適正使用のためのフロー ・ ゼオマイン[®]筋注用患者登録票 ・ ゼオマイン[®]筋注用管理記録簿 <p>(「XⅢ.備考」の項参照)</p> <p><患者向け資料></p> <p>ゼオマイン[®]筋注用による上肢痙縮・下肢痙縮治療を受ける患者さんご家族のみなさまへ</p> <p>(「XⅢ.備考」の項参照)</p>
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	<p>本製剤は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素製剤であり、警告において、「A型ボツリヌス毒素を緊張筋以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがあるため、本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図、超音波検査、又はステイミュレーター等の測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。また、本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮及び下肢痙縮以外には使用しないこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、上肢痙縮及び下肢痙縮に使用した場合に限り算定するものであること。</p> <p>(令和3年6月23日保医発0623第1号)</p>

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

I. 概要に関する項目

- 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

- ① 本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図、超音波検査、又はステイミュレーター等の測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。なお、講習を受けた医師は、施注医師登録をすること。 (「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
- ② 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用すること。なお、投与する前に使用する患者の事前登録をすること。
- ・ 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素(一般的名称: インコボツリヌストキシンA)である。
 - ・ 本剤の投与は対症療法であり、その効果は通常 12-16 週で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - ・ 本剤投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から 16 週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。
 - ・ 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。
 - ・ 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出ること。 (「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- ③ 本剤の使用後、薬剤部などにおいて失活措置を講じ、廃棄に関する記録および記録の保管をすること。 (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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 	<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12週間以内に投与したときの相互作用 痙攣発作 転倒 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（上肢痙縮） 市販直後調査（下肢痙縮） 特定使用成績調査 （上肢痙縮又は下肢痙縮） 特定使用成績調査 （上肢痙縮及び下肢痙縮）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 <small>の</small> リスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 <small>の</small> リスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（上肢痙縮） 市販直後調査による情報提供（下肢痙縮） 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 流通管理 失活・廃棄の管理 医療従事者向け資材の作成、配布 患者向け資材の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼオマイン[®]筋注用 50 単位

ゼオマイン[®]筋注用 100 単位

ゼオマイン[®]筋注用 200 単位

(2) 洋名

XEOMIN[®] 50 units for Intramuscular injection

XEOMIN[®] 100 units for Intramuscular injection

XEOMIN[®] 200 units for Intramuscular injection

(3) 名称の由来

Xeomin[®]は xéno (ギリシャ語)、neo、min の三つの単語を組み合わせた名称である。xéno は foreign、neo は new、min は minimal を意味し、最小限の修飾タンパク質含有の新規 A 型ボツリヌス毒素を指す。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インコボツリヌストキシン A (JAN)

(2) 洋名(命名法)

IncobotulinumtoxinA (JAN)

IncobotulinumtoxinA (USAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

インコボツリヌストキシン A は単鎖ポリペプチドで、ジスルフィド結合で架橋された L 鎖(約 50 kDa)と H 鎖(約 100 kDa)の 2 つのサブユニットからなる。

4. 分子式及び分子量

分子量: 148,171.49

Ⅱ.名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

本質:インコボツリヌストキシンAは、ボツリヌス菌が産生するボツリヌス神経毒素A型であり、437個のアミノ酸残基からなるL鎖1本及び848個のアミノ酸残基からなるH鎖1本からなるタンパク質(分子量:148,171.49)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

- ・記号番号:NT 201(治験成分記号)、NT 101(有効成分の治験番号)
- ・別名:BoNT/A、Botulinum (Neuro) toxin Type A、*Clostridium botulinum* (neuro) toxin Type A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の凍結乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色澄明の液となる。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ポリプロピレンチューブ(気密容器)保存での安定性は以下のとおりである。

試験名	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-80 °C	60 ヶ月	規格内
加速試験	-20 °C	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	40 °C / 75 %RH	4 週間	力価、インコボツリヌストキシンA 含量及びタンパク質含量の低下、類縁物質の増加

試験項目:性状、確認試験、純度試験(SDS-PAGE)、微生物限度、エンドトキシン、インコボツリヌストキシンA 含量、タンパク質含量、力価

3. 有効成分の確認試験法、定量法

- ・確認試験法

- (1)ウエスタンブロット

- (2)SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

- ・定量法

- 力価:マウス LD₅₀ 試験法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゼオマイン®筋注用 50 単位	ゼオマイン®筋注用 100 単位	ゼオマイン®筋注用 200 単位
外観	ガラス製バイアルの凍結乾燥注射剤		
性状	白色の凍結乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色澄明の液となる		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 本剤を生理食塩液に溶解した場合 5.0～7.0

浸透圧比 : 本剤を生理食塩液 4.0 mL で溶解した場合、生理食塩液との浸透圧比約 1.0

(5) その他

窒素による置換(バイアル内は陰圧である。)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ゼオマイン®筋注用 50 単位	ゼオマイン®筋注用 100 単位	ゼオマイン®筋注用 200 単位
有効成分	インコボツリヌストキシンA ^{注1)}		
含有量(1 バイアル中)	50 単位 ^{注2)}	100 単位 ^{注2)}	200 単位 ^{注2)}
添加剤	精製白糖 4.7 mg、人血清アルブミン 1.0 mg		

注 1) A 型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分(ペプトン)を使用している。

注 2) 1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

マウス腹腔内投与の LD₅₀ 値を 1 単位とする。

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程不純物及び目的物質由来不純物があるが、製剤では高倍率に希釈するため極めて微量である。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

ゼオマイン[®]筋注用 50 単位の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2 °C	60±5 %RH	暗所	ガラス製	60 ヶ月	規格内
加速試験	40±2 °C	75±5 %RH	暗所	バイアル ^{a)}	6 ヶ月	規格内

a) ゴム栓及びアルミニウム製キャップを施したガラス製バイアル

試験項目: 性状、確認試験、pH、再調製時間、水分、精製白糖の確認試験、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性、容器の完全性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

ゼオマイン[®]筋注用 100 単位の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2 °C	60±5 %RH	暗所	ガラス製 バイアル ^{a)}	60 ヶ月	規格内
加速試験	40±2 °C	75±5 %RH	暗所		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	-20±5 °C	成り行き	暗所		60 ヶ月	規格内
	25±5 °C ^{b)}	60±5 %RH	照射 ^{c)}		24 ヶ月保存後曝光	規格内
使用時 安定性試験	5±3 °C	成り行き	暗所		再調製後 24 時間	規格内

a) ゴム栓及びアルミニウム製キャップを施したガラス製バイアル

b) 25 °C/60 %RH、24 ヶ月保存後に曝光した。

c) 総照度: 120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー: 820W・h/m²

試験項目(長期保存試験、加速試験): 性状、確認試験、pH、再調製時間、水分、精製白糖の確認試験、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性、容器の完全性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

試験項目(苛酷試験): 性状、確認試験、pH、水分、不溶性異物、エンドトキシン、無菌性、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

試験項目(使用時安定性試験): 性状、確認試験、pH、精製白糖の確認試験、不溶性異物、エンドトキシン、無菌性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

ゼオマイン[®]筋注用 200 単位の安定性試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2 °C	60±5 %RH	暗所	ガラス製	60 ヶ月	規格内
加速試験	40±2 °C	75±5 %RH	暗所	バイアル ^{a)}	6 ヶ月	規格内

a) ゴム栓及びアルミニウム製キャップを施したガラス製バイアル

試験項目: 性状、確認試験、pH、再調製時間、水分、精製白糖の確認試験、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌性、容器の完全性、精製白糖の含量、タンパク質含量、インコボツリヌストキシンA 含量、力価

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法:

- ・ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。
- ・溶解液注入後、バイアルを丁寧に円を描くように振り混ぜ、転倒させて内容物を溶解液と混和する。変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- ・本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50 単位	0.25 mL	20 単位/0.1 mL
	0.5 mL	10 単位/0.1 mL
	1.0 mL	5.0 単位/0.1 mL
	1.25 mL	4.0 単位/0.1 mL
	2.0 mL	2.5 単位/0.1 mL
	2.5 mL	2.0 単位/0.1 mL
	4.0 mL	1.25 単位/0.1 mL
	5.0 mL	1.0 単位/0.1 mL

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
100 単位	0.5 mL	20 単位/0.1 mL
	1.0 mL	10 単位/0.1 mL
	1.25 mL	8.0 単位/0.1 mL
	2.0 mL	5.0 単位/0.1 mL
	2.5 mL	4.0 単位/0.1 mL
	4.0 mL	2.5 単位/0.1 mL
	5.0 mL	2.0 単位/0.1 mL

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
200 単位	0.5 mL	40 単位/0.1 mL
	1.0 mL	20 単位/0.1 mL
	1.25 mL	16 単位/0.1 mL
	2.0 mL	10 単位/0.1 mL
	2.5 mL	8.0 単位/0.1 mL
	4.0 mL	5.0 単位/0.1 mL
	5.0 mL	4.0 単位/0.1 mL

溶解後の安定性については確立していないため、投与する直前に溶解し、調製後は速やかに使用すること。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

日局生理食塩液以外の溶液を配合しないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ゼオマイン[®]筋注用 50 単位 : 50 単位×1 バイアル

ゼオマイン[®]筋注用 100 単位 : 100 単位×1 バイアル

ゼオマイン[®]筋注用 200 単位 : 200 単位×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ゴム栓 : ゴム

キャップ : アルミニウム

バイアル : ガラス(無色透明ガラス瓶)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○上肢痙縮

○下肢痙縮

(解説)

○上肢痙縮

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験^{2,3)})において、主要評価項目の手関節の屈曲における Modified Ashworth Scale (MAS) スコアの試験開始時ベースラインから二重盲検主要評価期 (MP 期) 終了時 (12 週時) までの変化量の AUC (平均値±SD) は、本剤 400 U 群で -13.09 ± 9.67 であり、プラセボ 400 U 群 (-5.65 ± 6.77) と比較して統計学的に有意に大きく、本剤 400 U 群のプラセボ 400 U 群に対する優越性が検証された ($p=0.0014$: ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。本剤 250 U 群でも変化量の AUC が -11.27 ± 7.74 であり、プラセボ 250 U 群 (-3.86 ± 6.27) との比較で統計学的な有意差が確認された ($p=0.0031$: 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。また、本剤 400 U 群のすべての臨床症状(手関節の屈曲、肘関節の屈曲、手指関節の屈曲、母指関節の屈曲、及び前腕の回内)で、プラセボ群と比較して有効性が認められた。さらに、本剤 400 U を 3 回反復投与した非盲検反復投与期 (OLEX 期) でも、すべての臨床症状で反復投与後も MAS スコアの改善が認められた。

この結果は、過去に海外で実施された脳卒中後の上肢痙縮に対するプラセボ対照第Ⅲ相試験(海外 SP3001 試験^{4,5)}及び海外 0410 試験¹⁾)の結果と一貫しており、本邦において脳卒中後の上肢痙縮患者に対する本剤の有用性が確認された。

国内 3099 試験²⁾と上肢痙縮を有する患者を対象とした海外試験(海外 SP3001 試験^{4,5)}、海外 0410 試験¹⁾、海外 0607 試験⁶⁾)の結果から、本剤の有効性及び安全性に国内外で大きな差異はなく、民族的要因を考慮する必要はないと考えた。

また、脳卒中以外の原因疾患による上肢痙縮患者も含まれた海外第Ⅲ相試験(海外 0607 試験⁶⁾、海外 3053 試験^{7,8)})において、本剤は脳卒中と脳卒中以外の原因による上肢痙縮に対して同様な効果を示しており、また有害事象の発現にも特別な傾向は認められなかったことから、本剤の有効性及び安全性に対する上肢痙縮の原因疾患の影響はないと考えられた。

以上から、脳卒中後の上肢痙縮に限らず、痙縮の原因疾患を特定しない「上肢痙縮」を本剤の効能又は効果とした。

○下肢痙縮

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験⁹⁾)において、主要評価項目の足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 終了時 (12 週後) までの変化量の AUC (最小二乗平均値 ±SE) は、本剤群で -8.40 ± 0.661 及びプラセボ群で -5.81 ± 0.713 であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に大きく、本剤群のプラセボ群に

V. 治療に関する項目

対する優越性が検証された($p = 0.0041$:試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。本剤の反復投与でも効果が持続した。また、試験全体を通して、本剤の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。

痙縮は原因疾患にかかわらず上位運動ニューロンの障害の一徴候であるため、本剤は脳卒中以外の疾患に由来する痙縮に対しても症状を改善すると考えられる。脳卒中以外の疾患に由来する下肢痙縮を有する患者も含めた海外 3053 試験^{7,8)}では、痙縮の原因を問わず本剤の有効性が認められ、本剤の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。

痙縮のメカニズムは上肢と下肢と同様と考えられるため、脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内 3098 試験⁹⁾及び脳卒中以外の疾患に由来する上下肢痙縮患者を対象とした海外 3053 試験^{7,8)}での有効性の結果を踏まえ、本承認申請の適応においても、痙縮の原因となる疾患を特定しない「下肢痙縮」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。

(解説)

上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素療法は原因療法ではなく、治療が必要とされる痙縮を対症的に軽減させる。理学療法、作業療法等の標準的治療と併用して使用することにより、治療目標である日常生活動作の改善、歩行機能の改善、痙縮に伴う疼痛の軽減、介護負担の軽減などの効果を増強することが期待されるため設定した。

- ・本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。

(解説)

本剤は、筋伸張反射の異常な亢進を正常化する働きがあるが、非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しないため設定した。

- ・痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

(解説)

ボツリヌス毒素療法は原因療法ではない。そのため、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療についても、ボツリヌス毒素療法と併せて行うことが必要であるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<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

<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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<上肢痙縮>

1) 用量の設定根拠

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象にした国内 3099 試験^{2,3)}では、緊張筋に対して二重盲検主要評価期(MP 期)では本剤 400 U 又は 250 U を、非盲検反復投与期(OLEX 期)では本剤 400 U を投与した結果、主要評価項目の手関節の屈曲(橈側手根屈筋及び尺側手根屈筋)における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC は、いずれの投与群もプラセボ群に対する優越性が検証された(その他の臨床症状の結果については 29 ページ参照)。さらに、OLEX 期では、いずれの緊張筋でも本剤 400 U の反復投与により継続して効果が発現し、本剤投与後の新たな中和抗体の発現は認めず、二次的な効果減弱は認められなかった。

MP 期及び OLEX 期を通じて、本剤 400 U の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。この結果は、過去に実施した上肢痙縮患者を対象とした海外臨床試験(海外 SP3001 試験^{4,5)}、海外 0410 試験¹⁾、海外 0607 試験⁶⁾)と一貫していた。

V. 治療に関する項目

なお、1 回当たりの最大投与量 400 U は、国際推奨用量¹⁰⁾の標準範囲内であり、多くの国で上肢痙縮の治療として承認されている用量である。米国の団体 Worldwide Education and Awareness of Movement Disorders (WE MOVE) が推奨している最大投与量にも適合している。

2) 再投与間隔(最短 10 週以上)の設定根拠

国内 3099 試験^{2,3)}の本剤投与後の観察期間は、OLEX 期の投与 1 及び 2 回目は 10~14 週間とし、投与 3 回目では 12 週間とした。投与間隔ごと(10 週間、12 週間、14 週間)の部分集団を比較すると、本剤 400 U を 10 週間隔で投与した患者集団(55 例)の安全性は、全体集団(108 例)と同程度であった。また、手関節の屈曲における MAS スコアの忍容性導入期(LITP 期)/MP 期の試験開始時ベースラインからの変化量を比較すると、「12 週間」及び「14 週間」の症例数は少ないものの、投与間隔が「12 週間」及び「14 週間」の MAS スコアの変化量の範囲は、投与間隔「10 週間」の変化量の範囲内(-3.0, 0.0)であり、投与間隔ごとに大きな違いはみられなかった。

以上より、投与間隔ごと、及び患者全体(投与間隔 10 週間~14 週間)と投与間隔 10 週間の患者との比較で、安全性及び有効性に大きな差異はみられず、投与間隔 10 週間以上での再投与は問題なく、最短で 10 週間とした。

有効性の比較: OLEX サイクル 1 及び 2 で同じ投与間隔であった症例における投与間隔別の、手関節の屈曲の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(FAS) (OLEX 期)

		10 週間(55 例)	12 週間(9 例)	14 週間(6 例)
サイクル 1	試験開始時 ベースライン	-0.37±0.55 0.00 [-1.5, 0.0]	-0.61±1.05 0.00 [-3.0, 0.0]	-0.33±0.52 0.00 [-1.0, 0.0]
	4 週時	-1.14±0.61 -1.00 [-2.0, 0.0]	-1.78±0.75 -1.50 [-3.0, -1.0]	-1.92±0.86 -1.50 [-3.0, -1.0]
サイクル 2	試験開始時 ベースライン	-0.75±0.64 -1.00 [-2.0, 0.0]	-0.89±0.86 -1.50 [-2.0, 0.0]	-1.00±0.55 -1.00 [-1.5, 0.0]
	4 週時	-1.29±0.70 -1.50 [-3.0, 0.0]	-1.61±1.08 -1.50 [-3.0, 0.0]	-2.08±0.49 -2.00 [-3.0, -1.5]
サイクル 3	試験開始時 ベースライン	-0.92±0.73 -1.00 [-2.0, 0.0]	-0.83±0.71 -1.00 [-2.0, 0.0]	-1.00±0.00 -1.00 [-1.0, -1.0]
	4 週時	-1.35±0.62 -1.50 [-3.0, 0.0]	-1.78±0.91 -1.50 [-3.0, 0.0]	-2.00±0.00 -2.00 [-2.0, -2.0]
	12 週時 (治験終了時)	-1.07±0.70 -1.00 [-3.0, 0.0]	-1.11±0.70 -1.50 [-2.0, 0.0]	-1.75±0.29 -1.75 [-2.0, -1.5]

上段: 平均値±SD、下段: 中央値 [最小値, 最大値]

V. 治療に関する項目

安全性の比較

	有害事象の発現割合	副作用の発現割合	重篤な有害事象の発現割合
本剤 400 U 投与の 10 週間時 (n=55)	63.6 % (35 例)	5.5 % (3 例)	1.8 % (1 例)
患者全体 (n=108)	70.4 % (76 例)	13.0 % (14 例)	5.6 % (6 例)

<下肢痙縮>

1) 用量の設定根拠

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内 3098 試験⁹⁾では、緊張筋に対して MP 期及び OLEX 期に本剤 400 U を投与した。有効性主要評価項目である「足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週間)までの変化量の AUC」において、本剤 400 U のプラセボに対する優越性が検証された。MP 期では、足関節底屈に加え、足関節内反/回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量の最小二乗平均値は、4 週間後、6 週間後、及び 8 週間後でプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に大きかった。OLEX 期では、MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量を評価した結果、いずれの緊張筋でも本剤 400 U の反復投与により効果が持続した。MP 期及び OLEX 期を通じて、本剤 400 U の投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題はなかった。以上より、国内 3098 試験⁹⁾での結果を踏まえて、下肢痙縮に対する本剤の用量は最大 400 U とした。

2) 再投与間隔(最短 10 週以上)の設定根拠

国内 3098 試験⁹⁾では、観察期間を 3 区分[10 週間、12 週間、14 週間]に分けて有効性及び安全性への影響を検討した。その結果、いずれの投与間隔でも効果が持続し、有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。なお、OLEX 期に移行した症例(202 例)のうち、半数以上[57.9% (117/202 例)]が投与間隔「10 週間」に該当した。また、投与間隔ごとの患者数に大きな偏りがあるものの、MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量、足関節底屈の MAS スコア変化量などの有効性は、投与間隔別で大きな差はなかった。以上より、投与間隔ごとの比較、及び患者全体(観察期間 10 週～14 週)と投与間隔が「10 週間」の症例との比較で、安全性及び有効性に大きな差異はみられず、投与間隔 10 週以上での再投与は問題ないと考える。

V. 治療に関する項目

有効性の比較: OLEX サイクル 1 及び 2 で同じ投与間隔であった症例における投与間隔別の、足関節底屈及び足関節内反/回外の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS) (OLEX 期)

		10 週間 (n=117)	12 週間 (n=14)	14 週間 (n=6)
		平均値±SD	平均値±SD	平均値±SD
足関節底屈				
サイクル 1	4 週時	-0.90 ± 0.71	-1.25 ± 0.80	-1.50 ± 0.77
	10-14 週時	-0.45 ± 0.58	-1.04 ± 0.87	-0.58 ± 0.66
サイクル 2	4 週時	-0.99 ± 0.64	-1.29 ± 0.78	-1.67 ± 1.17
	10-14 週時	-0.51 ± 0.61	-0.96 ± 0.72	-0.40 ± 0.55
サイクル 3	4 週時	-1.03 ± 0.70	-1.36 ± 0.66	-1.40 ± 0.82
	12 週時	-0.70 ± 0.74	-1.04 ± 0.84	-0.70 ± 0.97
足関節内反/回外				
サイクル 1	4 週時	-0.87 ± 0.80	-0.50 ± 0.48	-0.83 ± 0.82
	10-14 週時	-0.41 ± 0.69	-0.46 ± 0.41	-0.58 ± 0.58
サイクル 2	4 週時	-0.83 ± 0.77	-0.64 ± 0.53	-1.25 ± 1.08
	10-14 週時	-0.46 ± 0.64	-0.46 ± 0.41	-0.50 ± 0.71
サイクル 3	4 週時	-0.90 ± 0.76	-0.82 ± 0.61	-0.90 ± 0.74
	12 週時	-0.63 ± 0.78	-0.43 ± 0.70	-0.10 ± 0.74

安全性の比較

	有害事象の発現割合	副作用の発現割合	重篤な有害事象の発現割合
本剤 400 U 投与の 10 週間時 (n=117)	63.2% (74 例)	4.3 % (5 例)	4.3 % (5 例)
患者全体 (n=212)	70.3 % (149 例)	8.0 % (17 例)	7.1 % (15 例)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

- 7.1 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⁸⁾、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。

(解説)

上肢痙縮及び下肢痙縮への同時投与経験について、海外3053試験^{7,8)}では上肢と下肢に本剤合計400～800Uを同時に投与した結果、用量に応じた有効性を認め、本剤800Uまでの投与による新たな安全性の懸念は生じず、忍容性にも問題なかった。Santamotoらの報告では、脳卒中後の上肢下肢痙縮患者20例に本剤750～830Uを8回反復投与した前向き臨床試験で、反復投与による有効性の持続を認め、安全性に問題は認められなかった¹¹⁾。Ianieriらの報告では、上下肢痙縮患者で本剤100～1000Uを投与された120例について2年間の後ろ向き観察研究を実施した結果、700～1000Uを投与された患者数は開始時で50例、9ヵ月後時点で低用量から増量した患者を含む58例であり、これらの患者で反復投与時の有効性の持続が認められており、安全性に問題は認められなかった¹²⁾。さらに、2021年に発行された専門医グループによる国際コンセンサス・ステートメントは、本剤800Uを実臨床で問題なく使用できると報告した¹³⁾。以上より、上肢及び下肢に同時に投与が必要な場合の1回の総投与量は800Uまで可能と考える。

- 7.2 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。

(解説)

本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のものである。B型ボツリヌス毒素製剤とは異なる力価(単位)であり、両製剤間で換算もできないため設定した。

V. 治療に関する項目

7.3 本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。
[10.2 参照]

(解説)

本剤と他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤を同時投与した際の、安全性及び有効性は確立していない。同時に投与した場合には、両剤の作用により神経筋接合部の麻痺等が増強し、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

7.4 他の A 型又は B 型ボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の用法及び用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。他の A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の投与後 12 週以内に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。[10.2 参照]

(解説)

先に投与された他のボツリヌス毒素製剤の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

7.5 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

(解説)

緊張筋の厚さ及び深さが様々であるため、触診により同定が困難となることがあることから設定した。

V. 治療に関する項目

7.6 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。[14.2.1 参照]

<上肢痙縮>

	投与筋	投与量 ^{注1),注2)} (単位/筋)	投与部位数 (部位/筋)
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	25-100	1-2
	尺側手根屈筋	20-100	1-2
手指関節の屈曲	浅指屈筋	25-100	1-2
	深指屈筋	25-100	1-2
肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25-100	1-3
	上腕二頭筋	50-200	2-4
	上腕筋	25-100	1-2
前腕の回内	方形回内筋	10-50	1
	円回内筋	25-75	1-2
母指関節の屈曲	長母指屈筋	10-50	1
	母指内転筋	5-30	1
	短母指屈筋又は 母指対立筋	5-30	1

注1) 医師の判断により合計で最大 400 単位を配分

注2) 投与部位一カ所につき最大 1.0 mL が推奨されている。

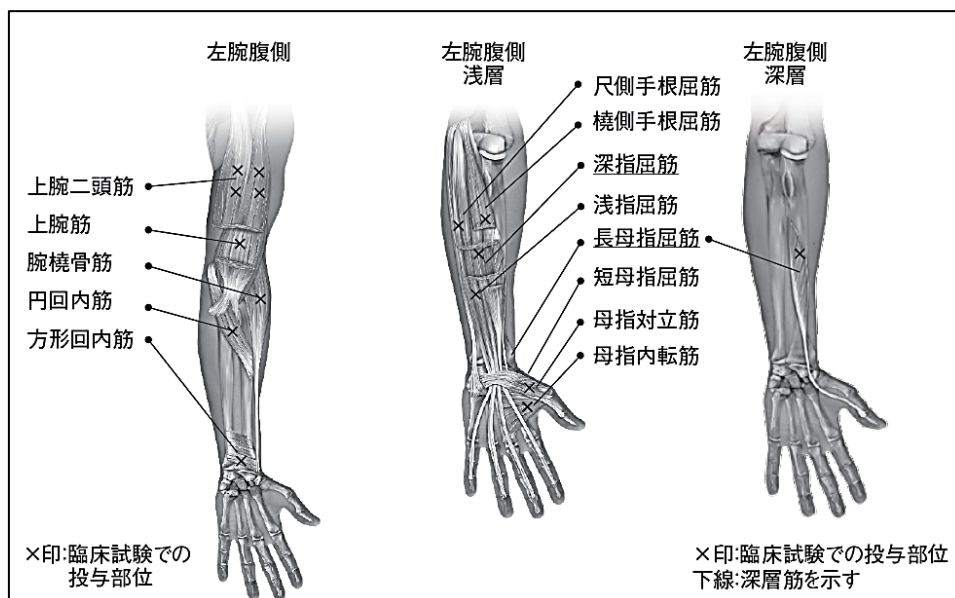


図 上肢痙縮関連筋

V. 治療に関する項目

<下肢痙縮>

	投与筋	投与量 ^{注3), 注4)} (単位/筋)	投与部位数 (部位/筋)
足関節の底屈(尖足)	腓腹筋 (内側頭/外側頭)	50-200	2-6
	ヒラメ筋	50-200	2-4
足関節の回外(内反) /底屈(尖足)	後脛骨筋	50-150	2-3
足趾の屈曲	長趾屈筋	50-100	1-3
	長母趾屈筋	25-75	1-2

注3) 医師の判断により合計で最大 400 単位を配分

注4) 投与部位一カ所につき最大 1.0 mL が推奨されている。

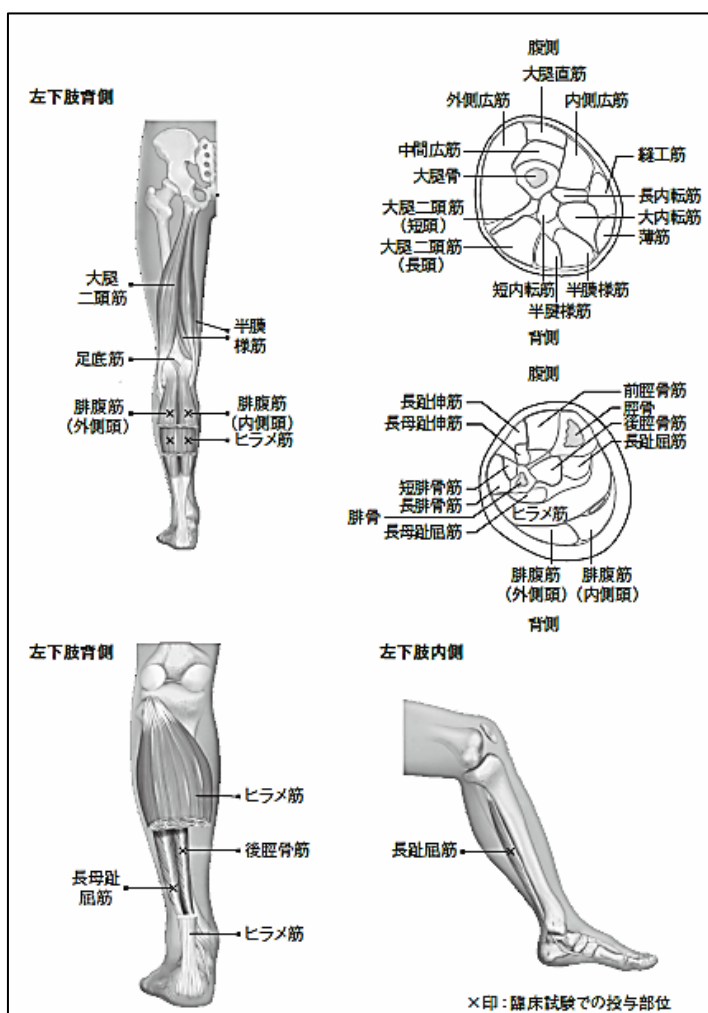


図 下肢痙縮関連筋

(解説)

患者ごとに投与部位及び投与量が異なることから、適切な使用を推奨するために、国内の臨床試験成績を勘案し設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈2020年6月承認時資料〉

上肢痙縮患者^{a)}を対象とした国内試験(評価資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第Ⅲ相 3099 試験	有効性 安全性	LITP 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):11 例
		MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 多施設共同	単回 12 週間	本剤 400 U 群(400 U):44 例 プラセボ 400 U 群 :22 例 本剤 250 U 群(250 U):23 例 プラセボ 250 U 群 :11 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 1 回目:10~14 週間 2 回目:10~14 週間 3 回目:12 週間	本剤群(400 U):100 例

上肢痙縮患者^{a)}を対象とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第Ⅲ相 SP3001 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ対 照、多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):171 例 プラセボ群 :88 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 各サイクル:12 週間	本剤群(400 U):234 例
第Ⅲ相 0410 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ対 照、多施設共同	単回 12~20 週間	本剤群(170~400 U):73 例 プラセボ群 :75 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 5 回 12 週間以上 最終投与後の観察期間 は最大で 20 週間	本剤群(最大 400 U):145 例
第Ⅲ相 0607 試験	有効性 安全性	前向き、 観察者盲検、無作 為化、並行群間、多 施設共同	単回 観察者盲検期間:12 週間 後観察期間:8 週間	本剤 20 U/mL 群 (最大 400 U) :97 例 本剤 50 U/mL 群 (最大 400 U) :95 例

U:単位(1単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値)、FAS:Full Analysis Set、ITT:Intent-to-Treat

a) 海外 0607 試験(様々な病因による慢性上肢痙縮患者)以外はすべて脳卒中後の上肢痙縮患者

V. 治療に関する項目

健康被験者を対象とした海外薬力学試験(参考資料)

相試験番号	目的	試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第 I 相 9901 試験	薬力学	単一施設、個体内対照、 非盲検(男性被験者)	単回 90 日間	本剤群(4 U): OnabotulinumtoxinA 群(4 U): 14 例
第 I 相 0113 試験	薬力学	単一施設、無作為化、 二重盲検、個体内及び 実薬対照(男性被験者)	単回 52 週間	本剤群及び OnabotulinumtoxinA 群 (各 2 U):7 例、(各 16 U):6 例、 (各 4 U):7 例、(各 32 U):6 例
第 I 相 0709 試験	薬力学	単一施設、無作為化、 二重盲検(女性被験者)	単回 6 ヶ月	本剤群(5 U):19 例 OnabotulinumtoxinA (美容用)群(5 U):19 例 AbobotulinumtoxinA ^{注)} 群(12.5 U): 20 例

他のボツリヌス毒素製剤との有効性の比較を目的とした海外試験(参考資料)

相試験番号	目的	対象/ 試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第 II 相 9801 試験	有効性	痙性斜頸を有する患者/ 非盲検、無作為化、 実薬対照、多施設共同	単回 用量設定期: 14 日間 後観察期: 106 日間	本剤群(30 U):14 例 本剤群(60 U):13 例 本剤群(90 U):14 例 OnabotulinumtoxinA 群(90 U) :12 例
第 III 相 0003 試験	有効性	眼瞼痙攣を有する患者/ 二重盲検、無作為化、実薬対 照、並行群間、多施設共同	単回 16 週間	本剤群(70 U):148 例 OnabotulinumtoxinA 群(70 U) :152 例
第 III 相 0013 試験	有効性	痙性斜頸を有する患者/ 二重盲検、無作為化 非劣性、実薬対照、並行群 間、多施設共同	単回 16 週間	本剤群(70~300 U):231 例 OnabotulinumtoxinA 群(70~ 300 U) :232 例
第 III 相 GL3002 試験	有効性	眉間の表情皺をもつ患者/ 前向き、無作為化、評価者及び 患者盲検、並行群間、多施設 共同	単回 12 週間	本剤群(24 U):284 例 OnabotulinumtoxinA (美容用)群 (24 U) :97 例

OnabotulinumtoxinA 及び OnabotulinumtoxinA(美容用):A 型ボツリヌス毒素複合体製剤

(本剤と比較した作用強度=1:1)

AbobotulinumtoxinA ^{注)}:A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:3~1:4)

注) 日本未承認

V. 治療に関する項目

〈2021年6月承認時資料〉

下肢痙縮患者^{a)}を対象とした国内試験(評価資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第Ⅲ相 3098 試験	有効性 安全性	LITP 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):11 例
		MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、並行群間、多 施設共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):104 例 プラセボ群 :104 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 1 回目:10~14 週間 2 回目:10~14 週間 3 回目:12 週間	本剤群(400 U):202 例

下肢痙縮患者^{a)}を対象とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第Ⅲ相 SP3002 試験	有効性 安全性	MP 期: 前向き、無作為化、 二重盲検、プラセボ対 照、並行群間、多施設 共同	単回 12 週間	本剤群(400 U):144 例 プラセボ群 :145 例
		OLEX 期: 前向き、非盲検、 多施設共同	最大 3 回 各サイクル:10~14 週間	本剤群(400 U):267 例

脳疾患を原因とする同側の upper 及び下肢痙縮患者を対象とした海外試験(参考資料)

相 試験番号	目的	試験デザイン	投与(筋肉内注射)回数 観察期間	投与群(投与量): 症例数(FAS 又は ITT)
第Ⅲ相 3053 試験	安全性 有効性	前向き、非盲検、 単一群、多施設共同、 用量漸増	最大 3 回 1 回目:本剤 400 U 2 回目:本剤 600 U 3 回目:本剤 800 U* 各サイクル:12~16 週間	本剤群:155 例

U:単位(1単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値)、FAS:Full Analysis Set、ITT:Intent-to-Treat

a) 脳卒中後の下肢痙縮患者

*:800 U の投与が妥当でないと判断された場合は 600~800 U の範囲で投与した。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬理的試験

① 複合筋活動電位(CMAP)による麻痺の程度及び持続時間 等(海外 9901 試験¹⁴⁾)

外国人健康男性被験者 14 例を対象に、本剤及び OnabotulinumtoxinA を左右の足の短趾伸筋に各 4 U で筋肉内単回投与したときの麻痺効果を表面筋電図で測定したところ、試験開始時ベースラインと比較して、投与後 1 日の CMAP 振幅(平均値)は、それぞれ 30%及び 22%の低下を示し、CMAP 振幅の減少は投与後 7~14 日で最大となり、いずれも約 60%低下した。投与後 90 日目では約 40%の低下がみられた。

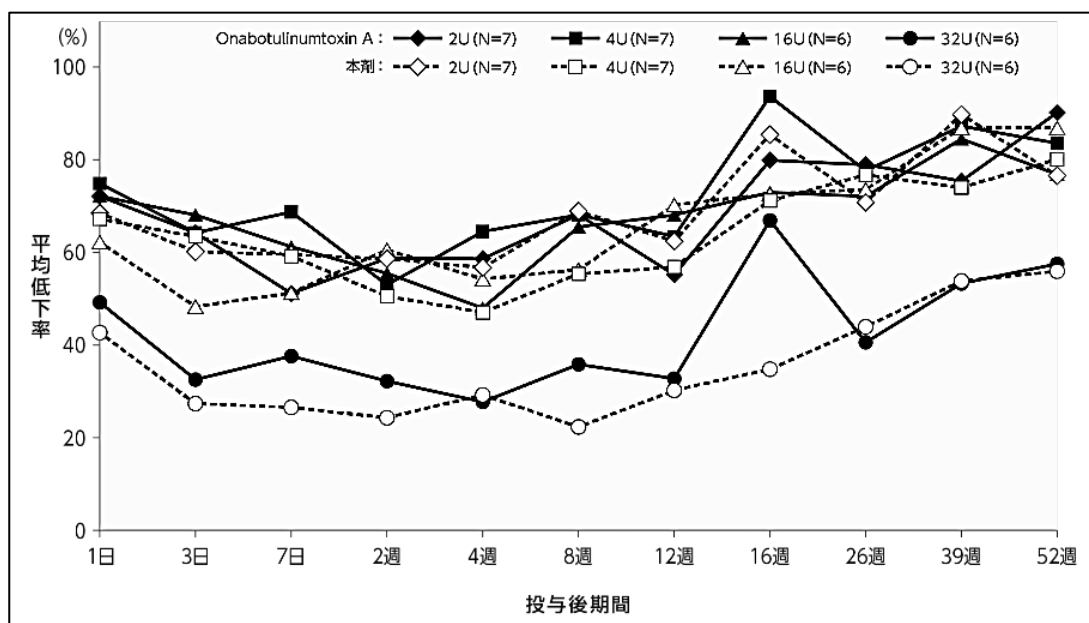
以上より、本剤と OnabotulinumtoxinA を筋肉内投与したときの筋肉の麻痺効果の程度及び持続時間は同様であった。

② CMAP の M 波振幅の低下率(CAmR)で評価した麻痺効果・拡散能 等(海外 0113 試験¹⁵⁾)

健康男性被験者 26 例を対象に、一方の足の短趾伸筋に本剤、反対側に Onabotulinumtoxin A を 2、4、16、32 U で単回筋肉内投与し、表面筋電図を測定して CAmR を算出した。

4 週時の本剤と OnabotulinumtoxinA の CAmR は下図のとおりであった。効果の持続時間は、16 U 以下の低用量で本剤がやや長く(2 U 群で本剤 22.6 週、OnabotulinumtoxinA 16.3 週)、32 U 群では両製剤とも 52 週時点で効果が持続していた。

短趾伸筋の CAmR(%) (海外 0113 試験) (ITT)



CMAP: 複合筋活動電位、CAmR: CMAP の M 波振幅の低下率、ITT: Intent-to-Treat

V. 治療に関する項目

小趾外転筋及び母趾外転筋の平均 CAmR の解析では、本剤及び OnabotulinumtoxinA の全投与量で 4 週時の CMAP の M 波振幅の平均値は試験開始時ベースライン値の 80%を超えており、隣接する筋肉への拡散はないと考えられた。これらは、1~4 週時の平均 CAmR の結果からも支持された。

以上から、本剤及び OnabotulinumtoxinA の麻痺効果は同程度で、最低投与量と最高投与量には統計学的に有意な用量反応性が示された。麻痺効果の持続時間は、最低投与量と最高投与量の比較で用量依存的であり、低用量で本剤がやや長かった。また、短趾伸筋から隣接する小趾外転筋及び母趾外転筋への拡散はみられなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<上肢痙縮>

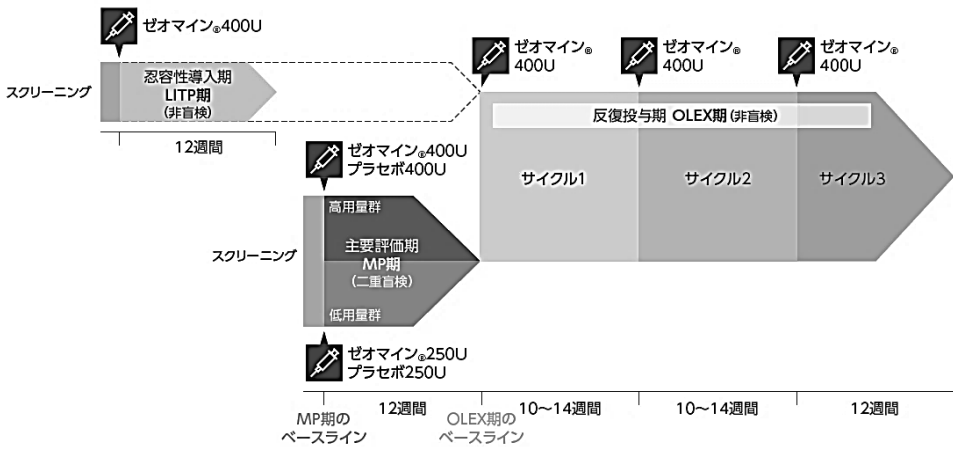
脳卒中後の上肢痙縮に対する国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験^{2,3)})

項目	内容
目的	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、2 用量の本剤を単回投与した時のプラセボに対する有効性の検証及び安全性の検討、並びに本剤の反復投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	忍容性導入期(LITP 期)、二重盲検主要評価期(MP 期)及びその後の非盲検反復投与期(OLEX 期)(3 回の投与サイクル)で構成されている。 LITP 期及び OLEX 期:多施設共同、前向き、非盲検・非対照試験 MP 期:多施設共同、前向き、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検、検証的試験
対象	脳卒中後の上肢痙縮患者 111 例(LITP 期:11 例、MP 期:100 例、OLEX 期:100 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女(LITP 期では 65 歳未満) ● 体重が 40 kg 以上の患者 ● 各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)の 6 ヶ月以上前の脳卒中による手首及び手指の片側上肢痙縮が、適切な医師(神経内科医、リハビリテーション科医等)によって診断された患者 ● ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者、又は治療歴のある患者。ボツリヌス毒素製剤の治療歴のある患者の場合、最後のボツリヌス毒素製剤投与から、各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)までに 16 週以上経過していること。 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の MAS スコアが、手関節の屈曲で 3 以上及び手指関節の屈曲で 2 以上である患者 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の DAS スコアが、1 つ以上の項目[手の衛生状態、疼痛、着衣動作、又は肢位]で 2 以上である患者

V. 治療に関する項目

	<p>LITP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の肘関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上である患者 ● 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に総用量 400 U の本剤投与が必要と判断した患者で、かつ、以下のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> A) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められ、母指関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上の場合、母指関節の屈曲を含む上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者 B) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められない場合、母指関節の屈曲の治療以外の上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者 <p>MP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の肘関節の屈曲及び/又は前腕の回内の MAS スコアが 2 以上の患者 ● 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に総用量 400 U の本剤投与が必要と判断した患者で、かつ、以下のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> A) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められ、母指関節の屈曲の MAS スコアが 2 以上の場合、母指関節の屈曲を含む上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者 B) 母指関節の屈曲の臨床症状が認められない場合、母指関節の屈曲の治療以外の上肢の臨床症状の治療が必要と判断された患者 <p>OLEX 期の再投与のための主な適格性基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師が、臨床経験に基づき上肢に予定される用量の本剤投与が必要と判断した患者 ● 体重が 40 kg 以上の患者 ● 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が陰性の患者 ● 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 (Activated Partial Thromboplastin Time: APTT) 値が 80 秒以下又は国際標準比 (International Normalized Ratio: INR) 値が 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ない患者
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与予定の患部関節に、固定性拘縮 (定義: 受動的に伸張させる場合、関節可動域が重度に制限されるもの) 又はその他の筋緊張亢進 (固縮等) が認められる患者 ● 両側の上肢に不全麻痺、麻痺又は四肢不全麻痺が認められる患者 ● スクリーニング前 8 週間又はスクリーニング期間中に、治療標的肢に対して外科手術を受けた患者 ● 治療標的筋の痙縮に対して外科的治療歴又はその計画がある患者 ● 治療標的肢の筋肉に重度の萎縮がある患者 ● 治療標的肢へのフェノール又はアルコール注入の治療歴又はその計画がある患者、及び治験中に身体 (注入部位は問わない) へのフェノール又はアルコール注入の治療予定がある患者 ● 投与予定部位に、神経筋伝達に影響する非経口薬 (バクロフェンの髄腔内投与、麻酔に使用するツボクラリン型の筋弛緩剤等)、アミノキノリン、又は局所麻酔薬が、スクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画されている患者

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ● 末梢筋弛緩作用をもつ鎮痙薬(ダントロレンの筋肉内投与等)をスクリーニング前2週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画されている患者
<p>試験方法</p>	<p>LITP 期又は MP 期及びその後の OLEX 期(3 回の投与サイクル)で構成されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LITP 期:本剤 400 U を片腕の前腕筋及び上腕筋に単回投与し、12 週間の観察期間を設け、MP 期の高用量及び OLEX 期の投与量を決定した。 ● MP 期:高用量本剤群、高用量プラセボ群、低用量本剤群、低用量プラセボ群に 4:2:2:1 の比で患者を無作為に割付け、各上肢筋にいずれかを単回投与し、12 週間の観察期間を設けた。LITP 期の結果に基づき本剤の高用量は 400 U、低用量は 250 U とした。 ● OLEX 期:LITP 期又は MP 期を完了した患者を組み入れた。投与量は本剤 400 U とし、3 回の投与サイクルを設けた。各投与サイクル開始時に投与継続の適格性を確認し、OLEX サイクルの投与 1 回目及び 2 回目では 10~14 週間、投与 3 回目では 12 週間の観察期間を設けた。 ● 投与する筋は、筋電計、スティミュレーター又は超音波検査を用いて特定し、片腕の種々の前腕筋及び上腕筋に筋肉内投与した。  <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a 'スクリーニング' (Screening) phase. The '忍容性導入期 LITP期 (非盲検)' (Tolerability induction period LITP period, non-blinded) lasts for 12 weeks. This is followed by the '主要評価期 MP期 (二重盲検)' (Primary evaluation period MP period, double-blind), which is split into '高用量群' (High dose group) and '低用量群' (Low dose group), also lasting 12 weeks. The 'MP期のベースライン' (MP period baseline) is marked. Following the MP period is the 'OLEX期のベースライン' (OLEX period baseline). The 'OLEX期' (OLEX period) consists of three cycles: 'サイクル1', 'サイクル2', and 'サイクル3'. Each cycle is part of the '反復投与期 OLEX期 (非盲検)' (Re-treatment period OLEX period, non-blinded). The duration for the first two cycles is 10~14 weeks, and for the third cycle, it is 12 weeks. Treatment groups are indicated by arrows: 'ゼオマイン®400U' (Zemuron 400U) for the high dose group and 'ゼオマイン®400U プラセボ400U' (Zemuron 400U placebo 400U) for the low dose group in the MP period. In the OLEX period, 'ゼオマイン®400U' (Zemuron 400U) is administered in all three cycles.</p>
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目 (MP 期)> 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC</p> <p><副次評価項目 (MP 期)> 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時までの変化量</p> <p><その他の評価項目> MP 期</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 各臨床症状[手関節の屈曲(4 週時以外)、手指関節の屈曲、肘関節の屈曲、前腕の回内、母指関節の屈曲]における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 ● DAS の各評価項目における DAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 ● 医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量等

V. 治療に関する項目

	<p>OLEX 期</p> <ul style="list-style-type: none"> 各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時における各臨床症状の MAS スコアの試験開始時ベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインからの変化量 各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時における医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースライン又は各 OLEX サイクルのベースラインからの変化量等 <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等</p>
解析方法	<p><主要評価項目> 最初に本剤 400 U 群とプラセボ 400 U 群を比較して統計学的有意差が認められた場合に、本剤 250 U 群とプラセボ 250 U 群を比較する階層的手順にて検証的検定を実施した。比較には共分散分析を用いた(手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースライン値を共変量、施設[地域で併合]、投与群及び性別を因子、有意水準を両側 5 %とした)。AUC の算出に際して、単発の欠損値は補完せず、連続した欠測値はベースライン値による欠測値の補完(BOCF)法により補完した。</p> <p><副次評価項目> 主要評価項目の解析と同様に共分散分析を行い、欠測値は BOCF 法で補完した。</p> <p><その他の有効性評価項目> 可能な場合には、ベースライン値を共変量とし、性別、施設及び投与群を因子とした探索的な共分散分析を行った。ボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別の有効性について事前規定されたサブグループ解析を行った。 多重性の調整は、主要評価項目については行ったが、副次評価項目及びその他の評価項目では行わなかった。</p>

MAS、DAS、CGI は 93 ページ参照。

V. 治療に関する項目

結果

■患者背景

<MP 期>

		400 U		250 U			
		本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=22)	本剤群 (n=23)	プラセボ群 (n=11)		
性別	男性	34 (77.3)	15 (68.2)	18 (78.3)	8 (72.7)		
	女性	10 (22.7)	7 (31.8)	5 (21.7)	3 (27.3)		
年齢(歳)	平均値	59.8	54.7	62.8	62.6		
	SD	11.3	14.2	9.8	9.5		
体重(kg)	平均値	63.9	66.0	67.9	62.1		
	SD	11.3	15.2	9.5	9.5		
ボツリヌス毒素製剤治療歴* n(%)		あり	31 (70.5)	18 (81.8)	20 (87.0)	10 (90.9)	
脳卒中発症からの経過期間 (月)	平均値	83.03	88.89	84.95	108.99		
	SD	73.99	76.82	59.89	80.22		
MAS	手関節の屈曲	平均値	3.00	3.00	3.00	3.00	
		SD	0.00	0.00	0.00	0.00	
	手指関節の屈曲	平均値	2.80	2.64	2.61	2.64	
		SD	0.41	0.49	0.50	0.50	
	肘関節の屈曲	平均値	2.53	2.36	2.39	2.55	
		SD	0.58	0.49	0.64	0.52	
	前腕の回内	平均値	2.38	2.52	2.43	2.45	
		SD	0.66	0.55	0.64	0.69	
	母指関節の屈曲	平均値	2.39	2.40	2.10	3.00	
		SD	0.50	0.52	0.32	0.00	
	DAS	手の衛生状態	平均値	1.75	1.68	1.91	2.18
			SD	0.89	0.78	0.67	0.40
着衣動作		平均値	1.73	1.55	1.87	1.91	
		SD	0.66	0.60	0.63	0.70	
疼痛		平均値	0.52	0.50	1.04	0.82	
		SD	0.82	0.60	0.77	0.75	
肢位		平均値	1.95	1.91	2.00	1.73	
		SD	0.68	0.53	0.74	0.47	

*: 上肢痙縮のため

MAS、DAS は 93 ページ参照。

V. 治療に関する項目

■投与部位及び投与量(MP 期)

上肢痙縮を発症した筋肉に対して本剤を分割して筋肉内投与することとし、臨床症状ごとに投与量を固定した。なお、母指関節の屈曲への投与の要否により、各筋肉への投与量を調整している。

<投与筋別投与量*>

投与筋	母指関節の屈曲への投与あり		母指関節の屈曲への投与なし	
	400 U 投与	250 U 投与	400 U 投与	250 U 投与
上腕二頭筋	100	62.5	100	62.5
上腕筋	—	—	50	31.25
円回内筋	50	31.25	50	31.25
橈側手根屈筋	50	31.25	50	31.25
尺側手根屈筋	50	31.25	50	31.25
深指屈筋	50	31.25	50	31.25
浅指屈筋	50	31.25	50	31.25
長母指屈筋	20	12.5	—	—
短母指屈筋又は母指対立筋	10	6.25	—	—
母指内転筋	20	12.5	—	—

*:U

<臨床症状別投与量*>

臨床症状 (投与筋)	母指関節の屈曲への投与あり		母指関節の屈曲への投与なし	
	400 U 投与	250 U 投与	400 U 投与	250 U 投与
手関節の屈曲 (橈側手根屈筋、尺側、手根屈筋)	100	62.5	100	62.5
手指関節の屈曲 (浅指屈筋、深指屈筋)	100	62.5	100	62.5
肘関節の屈曲及び前腕の回内 (上腕二頭筋、上腕筋、円回内筋)	150	93.75	200	125
母指関節の屈曲 (長母指屈筋、母指内転筋、 短母指屈筋又は母指対立筋)	50	31.25	—	—
1回の総投与量	400	250	400	250

*:U

V. 治療に関する項目

■有効性

主要評価項目：手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時（12 週時）までの変化量の AUC

主要評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差（95 %信頼区間）は、400 U 群で-7.75（-12.39, -3.10）及び 250 U 群で-8.35（-13.64, -3.05）といずれも統計学的な有意差（それぞれ $p=0.0014$ 及び $p=0.0031$ ）が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時までの変化量の AUC（FAS、BOCF）（MP 期）

400 U 投与		250 U 投与	
本剤群（n=44）	プラセボ群（n=22）	本剤群（n=23）	プラセボ群（n=11）
MAS の変化量に基づく時間曲線下面積 ^{a)}			
-13.85±1.560	-6.10±2.006	-13.76±1.789	-5.41±2.188
群間差 ^{a)}			
-7.75±2.322	[-12.39, -3.10] ^{b)}	-8.35±2.593	[-13.64, -3.05] ^{b)}
$p=0.0014$ ^{c)}		$p=0.0031$ ^{c)}	

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

c) 階層的手順（400 U 投与において本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた場合にのみ、250 U 投与における本剤群とプラセボ群と比較検定を行う）によって検証的検定を実施した。「手関節屈曲の MAS スコアのベースライン値」を共変量とし、「施設」、「投与群」、及び「性別」を因子として、共分散分析を行った。

V. 治療に関する項目

副次評価項目 : 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時までの変化量

その他の評価項目 : 手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

副次評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差 (95 % 信頼区間) は、400 U 群で -0.85 (-1.35, -0.35)、250 U 群で、-0.92 (-1.49, -0.36) であり、いずれも本剤群の統計学的に有意な改善が示された (それぞれ $p=0.0011$ 及び $p=0.0022$: 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設 (地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析)。また、各評価時期の手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。

手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時期までの変化量 (FAS、BOCF) (MP 期)

	400 U 投与		250 U 投与	
	本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=22)	本剤群 (n=23)	プラセボ群 (n=11)
MAS^{a)}				
投与前	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00
MAS 変化量^{b)} 群間差[95%信頼区間]				
投与 1 週後	-1.17 ± 0.117	-0.51 ± 0.150	-1.28 ± 0.164	-0.55 ± 0.201
	-0.66 ± 0.174 [-1.01, -0.31]		-0.73 ± 0.238 [-1.21, -0.24]	
投与 4 週後	-1.39 ± 0.167	-0.54 ± 0.215	-1.32 ± 0.191	-0.39 ± 0.233
	-0.85 ± 0.248 [-1.35, -0.35]		-0.92 ± 0.276 [-1.49, -0.36]	
投与 6 週後	-1.36 ± 0.165	-0.63 ± 0.212	-1.24 ± 0.178	-0.53 ± 0.217
	-0.73 ± 0.246 [-1.22, -0.24]		-0.72 ± 0.258 [-1.24, -0.19]	
投与 8 週後	-1.20 ± 0.148	-0.56 ± 0.190	-1.18 ± 0.179	-0.49 ± 0.219
	-0.63 ± 0.220 [-1.07, -0.19]		-0.69 ± 0.260 [-1.22, -0.16]	
投与 12 週後	-0.86 ± 0.150	-0.38 ± 0.193	-0.94 ± 0.162	-0.40 ± 0.198
	-0.48 ± 0.224 [-0.93, -0.03]		-0.54 ± 0.235 [-1.02, -0.06]	

a) 平均値±SD

b) 最小二乗平均値±SE

V. 治療に関する項目

その他の評価項目

i) 各臨床症状における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

各臨床症状における MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の最小二乗平均の差 ^{a)}の推移 (FAS、BOCF) (MP 期)

		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE [95 % CI], p 値 ^{b)}					
		400 U 投与			250 U 投与		
手指関節の屈曲	1 週時	-0.32±0.149	[-0.62, -0.02],	0.0365	-0.38±0.192	[-0.77, 0.01],	0.0572
	4 週時	-0.53±0.206	[-0.94, -0.12],	0.0129	-0.53±0.208	[-0.95, -0.10],	0.0172
	6 週時	-0.53±0.209	[-0.95, -0.11],	0.0141	-0.53±0.258	[-1.06, 0.00],	0.0481
	8 週時	-0.40±0.200	[-0.80, 0.00],	0.0521	-0.48±0.265	[-1.02, 0.06],	0.0783
	12 週時	-0.22±0.168	[-0.55, 0.12],	0.2006	-0.08±0.214	[-0.52, 0.36],	0.7203
肘関節の屈曲	1 週時	-0.54±0.149	[-0.84, -0.24],	0.0006	-0.18±0.171	[-0.53, 0.18],	0.3152
	4 週時	-0.51±0.171	[-0.85, -0.17],	0.0042	-0.39±0.177	[-0.76, -0.03],	0.0344
	6 週時	-0.44±0.153	[-0.75, -0.14],	0.0051	-0.56±0.171	[-0.91, -0.21],	0.0028
	8 週時	-0.36±0.156	[-0.67, -0.04],	0.0260	-0.55±0.172	[-0.90, -0.20],	0.0031
	12 週時	-0.31±0.128	[-0.56, -0.05],	0.0188	-0.33±0.173	[-0.68, 0.03],	0.0683
前腕の回内	1 週時	-0.38±0.164	[-0.71, -0.05],	0.0244	-0.24±0.204	[-0.66, 0.17],	0.2418
	4 週時	-0.46±0.168	[-0.80, -0.12],	0.0082	-0.48±0.183	[-0.85, -0.10],	0.0147
	6 週時	-0.42±0.186	[-0.79, -0.04],	0.0292	-0.68±0.204	[-1.09, -0.26],	0.0024
	8 週時	-0.44±0.163	[-0.76, -0.11],	0.0091	-0.83±0.205	[-1.25, -0.41],	0.0004
	12 週時	-0.11±0.178	[-0.47, 0.25],	0.5404	-0.70±0.218	[-1.14, -0.25],	0.0033
母指関節の屈曲	1 週時	-0.34±0.244	[-0.84, 0.16],	0.1742	-0.03±0.429	[-1.00, 0.94],	0.9536
	4 週時	-0.37±0.270	[-0.92, 0.18],	0.1782	-0.90±0.438	[-1.90, 0.09],	0.0692
	6 週時	-0.65±0.242	[-1.15, -0.16],	0.0116	-0.56±0.590	[-1.90, 0.77],	0.3638
	8 週時	-0.57±0.251	[-1.09, -0.06],	0.0298	0.03±0.508	[-1.12, 1.18],	0.9511
	12 週時	-0.44±0.261	[-0.97, 0.10],	0.1035	-0.45±0.595	[-1.79, 0.90],	0.4698

a) 400 U 投与は本剤群 (n=44)–プラセボ群 (n=22)、250 U 投与は本剤群 (n=23)–プラセボ群 (n=11) より算出した。ただし、母指関節の屈曲の症例数は、本剤 400 U 群: 23 例、プラセボ 400 U 群: 10 例、本剤 250 U 群: 10 例、プラセボ 250 U 群: 4 例

b) 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設 (地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

V. 治療に関する項目

ii) DAS スコア (主要な DAS 評価項目) における試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

全患者における主要な DAS 評価項目は、肢位が 43.0 % (43/100 例)、手の衛生状態が 34.0 % (34/100 例)、着衣動作が 23.0 % (23/100 例)、疼痛が 0 例であった。それぞれのプラセボ群と比較した主要な DAS 評価項目による DAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量では、本剤 400 U 群で 4~8 週時に、本剤 250 U 群で 8 週時に統計学的に有意な改善を示した。

主要な DAS 評価項目における DAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 (FAS、BOCF) (MP 期)

		400 U 投与		250 U 投与	
		本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=22)	本剤群 (n=23)	プラセボ群 (n=11)
4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.80±0.121	-0.28±0.157	-0.65±0.173	-0.23±0.218
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.52±0.184		-0.42±0.257	
	95 %信頼区間	[-0.89, -0.15]		[-0.95, 0.11]	
	p 値 ^{b)}	0.0067		0.1134	
6 週時	最小二乗平均値±SE	-0.78±0.130	-0.25±0.169	-0.55±0.137	-0.21±0.172
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.53±0.198		-0.34±0.204	
	95 %信頼区間	[-0.93, -0.13]		[-0.76, 0.07]	
	p 値 ^{b)}	0.0097		0.1021	
8 週時	最小二乗平均値±SE	-0.76±0.129	-0.36±0.168	-0.66±0.152	-0.13±0.191
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.40±0.196		-0.53±0.226	
	95 %信頼区間	[-0.79, 0.00]		[-0.99, -0.07]	
	p 値 ^{b)}	0.0476		0.0254	
12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.52±0.116	-0.25±0.150	-0.44±0.121	-0.11±0.152
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.27±0.176		-0.33±0.180	
	95 %信頼区間	[-0.62, 0.08]		[-0.70, 0.04]	
	p 値 ^{b)}	0.1327		0.0753	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの DAS スコアを共変量、施設 (地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

V. 治療に関する項目

iii) 医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量

本剤投与 4 週時及び 12 週時の各評価者による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。プラセボ群と比較した本剤 400 U 群の CGI は、医師及び患者の評価ともに、4 週時及び 12 週時で統計学的な有意差が認められた。プラセボ群と比較した本剤 250 U 群の CGI は、患者の評価で 12 週時に統計学的な有意差が認められた。介護者の評価による CGI スコアは、評価を受けた患者数が少なく、統計学的な有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS、BOCF)

(MP 期)

		400 U 投与		250 U 投与	
		本剤群 (n=44)	プラセボ群 (n=22)	本剤群 (n=23)	プラセボ群 (n=11)
医師の評価による CGI スコア					
4 週時	最小二乗平均値±SE	2.80±0.279	0.92±0.364	2.85±0.586	1.06±0.769
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	1.89±0.420		1.79±0.977	
	95 % 信頼区間	[1.05, 2.73]		[-0.21, 3.78]	
	p 値 ^{b)}	< 0.0001		0.0777	
12 週時	最小二乗平均値±SE	1.78±0.311	0.42 ± 0.405	1.79±0.473	1.31±0.621
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	1.37±0.468		0.49±0.789	
	95 % 信頼区間	[0.43, 2.30]		[-1.13, 2.10]	
	p 値 ^{b)}	0.0048		0.5419	
患者の評価による CGI スコア					
4 週時	最小二乗平均値±SE	2.66±0.269	1.12±0.346	1.99±0.571	0.88±0.717
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	1.53±0.402		1.11±0.843	
	95 % 信頼区間	[0.73, 2.34]		[-0.62, 2.84]	
	p 値 ^{b)}	0.0003		0.1985	
12 週時	最小二乗平均値±SE	1.63±0.270	0.28±0.347	2.19±0.511	0.39±0.641
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	1.34±0.403		1.80±0.754	
	95 % 信頼区間	[0.54, 2.15]		[0.26, 3.34]	
	p 値 ^{b)}	0.0015		0.0237	
介護者の評価による CGI スコア^{c)}					
4 週時	最小二乗平均値±SE	1.13±0.519	0.71±0.577	1.90±0.943	1.18±0.864
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.42±0.645		0.72±1.077	
	95 % 信頼区間	[-0.91, 1.75]		[-1.83, 3.27]	
	p 値 ^{b)}	0.5189		0.5252	
12 週時	最小二乗平均値±SE	1.27±0.637	0.96±0.708	2.46±1.166	0.69±1.069
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.31 ± 0.792		1.77 ± 1.333	
	95 % 信頼区間	[-1.33, 1.94]		[-1.38, 4.92]	
	p 値 ^{b)}	0.7023		0.2264	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの CGI スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

c) 評価した患者数は、本剤 400 U 群:19 例、プラセボ 400 U 群:10 例、本剤 250 U 群:9 例、プラセボ 250 U 群:3 例

V. 治療に関する項目

iv) OLEX 期における効果の持続性

各臨床症状における MAS スコア変化量は以下のとおりであった。また、DAS スコア及び CGI スコアの変化量は以下のとおりであった。

OLEX 期における各臨床症状の各サイクルの MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS) (OLEX 期)

		サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
手関節の屈曲	4 週時	-1.43±0.78 (99)	-1.49±0.74 (89)	-1.50±0.69 (82)
	10-14 週時	-0.88±0.69 (91)	-1.01±0.69 (82)	—
	12 週時	—	—	-1.22±0.72 (82)
手指関節の屈曲	4 週時	-1.18±0.82 (99)	-1.25±0.78 (89)	-1.23±0.77 (82)
	10-14 週時	-0.59±0.71 (91)	-0.70±0.83 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.82±0.77 (82)
肘関節の屈曲	4 週時	-0.88±0.70 (99)	-0.89±0.68 (89)	-0.83±0.60 (82)
	10-14 週時	-0.45±0.53 (91)	-0.51±0.62 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.65±0.62 (82)
前腕の回内	4 週時	-1.02±0.73 (99)	-1.05±0.75 (89)	-1.05±0.71 (82)
	10-14 週時	-0.56±0.65 (91)	-0.70±0.76 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.80±0.80 (82)
母指関節の屈曲	4 週時	-1.08±0.73 (51)	-0.93±0.79 (41)	-0.85±0.79 (44)
	10-14 週時	-0.29±0.66 (42)	-0.36±0.62 (44)	—
	12 週時	—	—	-0.59±0.62 (44)

平均値±SD(例数)

OLEX 期における DAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS) (OLEX 期)

		サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
手の衛生状態	4 週時	-0.60±0.78 (99)	-0.71±0.92(89)	-0.78±0.96 (82)
	10-14 週時	-0.45±0.75(91)	-0.54±0.80 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.73±0.92 (82)
疼痛	4 週時	-0.28±0.61 (99)	-0.25±0.66(89)	-0.37±0.75 (82)
	10-14 週時	-0.25±0.66(91)	-0.30±0.75 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.33±0.75 (82)
着衣動作	4 週時	-0.37±0.71 (99)	-0.42±0.64(89)	-0.48±0.71 (82)
	10-14 週時	-0.27±0.60(91)	-0.34±0.63 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.44±0.69 (82)
肢位	4 週時	-0.69±0.75 (99)	-0.72±0.80(89)	-0.73±0.82 (82)
	10-14 週時	-0.45±0.69(91)	-0.52±0.67 (82)	—
	12 週時	—	—	-0.61±0.75 (82)

平均値±SD(例数)

V. 治療に関する項目

OLEX 期における CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS) (OLEX 期)

		サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
医師	4 週時	2.67±2.35(89)	3.18±2.12(80)	3.36±2.23(73)
	10-14 週時	1.74±1.86(81)	2.21±1.91(73)	
	12 週時			2.64±2.03(73)
患者	4 週時	2.24±2.18(89)	2.25±2.12(80)	2.68±2.41(73)
	10-14 週時	1.65±1.78(81)	1.92±2.17(73)	
	12 週時			2.12±2.29(73)
介護者	4 週時	1.50±1.83(34)	1.77±1.76(31)	2.25±2.05(28)
	10-14 週時	1.41±1.68(32)	2.04±1.95(28)	
	12 週時			2.04±2.03(28)

平均値±SD (例数)

■抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の検査は、最初に蛍光免疫測定法 (FIA) の抗体検査を実施し、FIA で陽性を示した検体のみ片側横隔膜アッセイ (HDA) で中和抗体を測定した。

FIA 又は HDA で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体陽性であった 7 例の測定結果は下表のとおりであった。なお、試験開始時ベースライン時から治験終了時まで HDA 検査で陽性を示した本剤 400 U 群の 1 例において、手関節の屈曲における MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、4 週時、MP 期終了時 (12 週時) 及び治験終了時で、それぞれ -1.00、0.00 及び -1.00 であった。安全性については、陽性例において本剤と因果関係のある有害事象は認められなかった。

FIA 又は HDA で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体陽性であった患者の一覧

患者番号*	試験開始ベースライン時		MP 期終了時		治験終了時	
	FIA	HAD	FIA	HDA	FIA	HDA
本剤 400 U (MP 期)						
1	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
2	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
プラセボ 400 U (MP 期)						
3	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
4	陽性	陽性	陽性	陰性	陽性	陰性
プラセボ 250 U (MP 期)						
5	陰性	NA	陰性	NA	陽性	陰性
6	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
7	陰性	NA	陰性	NA	陽性	陰性

FIA: Fluorescence Immunoassay、HDA: Hemidiaphragm Assay

NA: 該当なし

*: すべての症例が他のボツリヌス毒素製剤による治療歴を有する患者であった。

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)の発現率

LITP 期

安全性解析対象集団 11 例のうち、副作用の発現は 3 例(27.3%)で、注射部位内出血 2 例(18.2%)及び筋力低下 1 例(9.1%)であった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

MP 期

安全性解析対象集団 100 例のうち、副作用は本剤 400 U 群(44 例)で 3 例(6.8%)、250 U 群(23 例)で 2 例(8.7%)に発現した。副作用の内訳は、本剤 400 U 群で構語障害 2 例(4.5%)、筋力低下、筋骨格痛、嚥下障害各 1 例(2.3%)、250 U 群で紅斑及び皮下出血各 1 例(4.3%)であった。プラセボ群に副作用は発現しなかった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

OLEX 期

安全性解析対象集団 100 例のうち、副作用は 6 例(6.0%)に発現した。副作用の内訳は、筋力低下 2 例(2.0%)、筋肉内出血、湿疹、蕁麻疹、末梢性浮腫、筋緊張低下各 1 例(1.0%)であった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

OLEX サイクル別では、投与 1 回目(100 例)、2 回目(91 例)及び 3 回目(82 例)で発現した副作用は、それぞれ 3 例(3.0%)、0 例及び 3 例(3.7%)であった。

本試験の全投与期間における本剤投与時の主な副作用の内訳は、筋力低下 3.7%(4/108 例)、注射部位内出血 1.9%(2/108 例)、構語障害 1.9%(2/108 例)等であった。

V. 治療に関する項目

脳卒中後の上肢痙縮に対する海外第Ⅲ相試験(海外 SP3001 試験^{4,5)})

項目	内容
目的	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、プラセボに対する本剤の有効性の検証、及び安全性、反復投与時の効果持続性と忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は、二重盲検主要評価期(MP 期)と非盲検反復投与期(OLEX 期)の2つの連続する投与期で構成されている。 MP 期 : 多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 OLEX 期: 多施設共同、前向き、非盲検試験
対象	脳卒中後の上肢痙縮患者 317 例(MP 期:259 例、OLEX 期:234 例)
主な選択基準	痙縮の原因となる脳卒中の発症から 3 ヶ月以上経過しており、下記に示す程度の痙縮及び障害を有する 18~80 歳の患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 手関節屈筋、手指屈筋、及び肘関節屈筋の AS スコアが 2 以上の痙縮がある患者 ● 主要な DAS 評価項目(手の衛生状態、着衣動作、肢位又は疼痛のいずれか 1 つ)の DAS スコアが 2 以上の患者 ● ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない患者(スクリーニング検査前 12 ヶ月以上、すべての部位でボツリヌス毒素製剤を未使用の場合に「治療歴がない」と定義した) ● 医師により、A 型ボツリヌス毒素製剤 400 U による治療が必要と判断された患者 OLEX 期の主な組入れ基準は、上肢痙縮に対して本剤 400 U の継続投与が臨床的に必要な患者とし、安全性の基準(体重、妊娠検査等)も設けた。
試験方法	MP 期と OLEX 期の 2 つの連続する投与期で構成されている。 <ul style="list-style-type: none"> ● MP 期: 二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に 2:1 の比で無作為化し、単回筋肉内投与し、12 週間(4 週間隔)観察した。本剤の投与量は 400 U とした。MP 期終了時に OLEX 期への移行の適格性を確認した。 ● OLEX 期: MP 期で適格と判定された患者に対して、非盲検下に本剤 400 U を 12 週間隔で 3 回筋肉内投与した。 ● 投与する筋は、筋電計又はスティミュレーターを用いて特定し、本剤を筋肉内投与した。また、手関節の屈曲、肘関節の屈曲、手指関節の屈曲の中から、主要標的とした臨床症状を 1 つ選択した。
評価項目	<主要評価項目(MP 期)> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要標的とする臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインから 4 週間までの変化量 ・ 医師の評価による 4 週時の GICS スコア <副次評価項目(MP 期)> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要標的とする臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 ・ 主要標的とする臨床症状における各評価時点でのレスポンド率(AS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者)の割合等 <その他の有効性評価項目> <ul style="list-style-type: none"> ・ OLEX 期におけるすべての評価時点の AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量等 <安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等
解析方法	主要評価項目は、本剤群とプラセボ群との最小二乗平均値の差を共分散分析により検定した(因子: 投与群、国ごとに併合した施設、性別、共変量: 試験開始時ベースラインの AS スコア[AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量]、又は 3 つの臨床症状の AS スコアの中央値[GICS スコア]、有意水準: 両側 0.05)。検証的検定は FAS を対象とし、欠損値は LOCF 法で補完した。プラセボ群に対する本剤の優越性は、2 つの主要評価項目のいずれも本剤群で統計学的有意差が認められた場合とした。その他すべての検定は探索的とした。

AS、DAS は 93 ページ、GICS は 94 ページ参照。

V. 治療に関する項目

結果

■有効性

AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(主要評価項目:4 週時、副次評価項目:8 及び 12 週時)

主要評価項目である 4 週時の主要標的とする臨床症状全体における AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、本剤群で-0.9 及びプラセボ群で-0.5 であり、両投与群の変化量の最小二乗平均値の差(95 % 信頼区間)は-0.5(-0.7, -0.3)と統計学的な有意差が認められた(p<0.001)。8 週時及び 12 週時においても、本剤群の変化量は、プラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった。4 週時での臨床症状ごとでは、手関節の屈曲(p=0.185)を除き、肘関節の屈曲(p<0.001)及び手指関節の屈曲(p=0.004)で投与群間に統計学的な有意差が認められた。

主要標的とする臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(FAS、LOCF)(MP 期)

試験開始時ベースラインから各時点の変化量及び変化量の差		本剤群	プラセボ群	
主要標的とする 臨床症状全体	例数(%)	171 (100)	88 (100)	
	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.9±0.06	-0.5±0.08
		最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.5 [-0.7, -0.3], p<0.001	
	8 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.3 [-0.5, -0.1], p<0.001	
	12 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.2 [-0.4, 0.0], p=0.041	
手関節の屈曲	例数(%)	52 (30.4)	24 (27.3)	
	4 週時	最小二乗平均値±SE	-1.0±0.14	-0.7±0.19
		最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.3 [-0.7, 0.1], p=0.185	
	8 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.2 [-0.6, 0.2], p=0.242	
	12 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.1 [-0.5, 0.2], p=0.467	
肘関節の屈曲	例数(%)	59 (34.5)	36 (40.9)	
	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.9±0.10	-0.4±0.12
		最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.6 [-0.9, -0.3], p<0.001	
	8 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.4 [-0.7, 0.0], p=0.029	
	12 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.4 [-0.7, -0.1], p=0.009	
手指関節の 屈曲	例数(%)	60 (35.1)	28 (31.8)	
	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.9±0.10	-0.4±0.16
		最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.5 [-0.9, -0.2], p=0.004	
	8 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.4 [-0.7, 0.0], p=0.039	
	12 週時	最小二乗平均値の差 [95 % CI] ^{a)} , p 値 ^{b)}	0.0 [-0.3, 0.3], p=0.975	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、国ごとに併合した施設、性別を因子とした共分散分析

V. 治療に関する項目

主要評価項目：医師の評価による4週時のGICSスコア

主要標的とする臨床症状全体の医師の評価による4週時のGICSスコアの最小二乗平均値は、本剤群で1.2及びプラセボ群で0.9であり、両投与群の最小二乗平均値の差(95%信頼区間)は0.3(0.1, 0.5)と、統計学的な有意差が認められた($p=0.003$)。4週時におけるASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量と医師の評価によるGICSスコアを合わせて、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

また、臨床症状ごとにおいて、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的な有意差が認められたのは、手指関節の屈曲のみであった($p=0.030$)。

医師の評価による4週時のGICSスコア(FAS、欠測値は変化なしとして補完)(MP期)

試験開始時ベースラインから各時点の変化量及び変化量の差		本剤群	プラセボ群
主要標的とする臨床症状全体	例数(%)	171 (100)	88 (100)
	最小二乗平均値±SE	1.2±0.07	0.9±0.09
	最小二乗平均値の差 [95% CI] ^{a)} , p値 ^{b)}	0.3 [0.1, 0.5], $p=0.003$	
手関節の屈曲	例数(%)	52 (30.4)	24 (27.3)
	最小二乗平均値±SE	1.3±0.13	0.9±0.18
	最小二乗平均値の差 [95% CI] ^{a)} , p値 ^{b)}	0.4 [0.0, 0.8], $p=0.055$	
肘関節の屈曲	例数(%)	59 (34.5)	36 (40.9)
	最小二乗平均値±SE	1.0±0.12	0.8±0.15
	最小二乗平均値の差 [95% CI] ^{a)} , p値 ^{b)}	0.2 [-0.2, 0.6], $p=0.289$	
手指関節の屈曲	例数(%)	60 (35.1)	28 (31.8)
	最小二乗平均値±SE	1.4±0.12	0.9±0.19
	最小二乗平均値の差 [95% CI] ^{a)} , p値 ^{b)}	0.5 [0.0, 0.9], $p=0.030$	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの3つの臨床症状のGICSスコアの中央値を共変量、投与群、国ごとに併合した施設、性別を因子とした共分散分析

V. 治療に関する項目

副次評価項目:レスポンドー(ASスコアが試験開始時ベースラインから1以上低下した患者)の割合

レスポンドーの割合は、4 週時では主要標的とする臨床症状全体及び臨床症状ごとのいずれも、プラセボ群と比較して本剤群で高く、4 週時におけるオッズ比(95 %信頼区間)は全体で 4.28(2.43, 7.52)、手関節の屈曲で 3.04(1.03, 8.96)、肘関節の屈曲で 5.01(1.88, 13.33)、手指関節の屈曲で 8.21(2.53, 26.65)と統計学的に有意であった(それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.043$ 、 $p = 0.001$ 、 $p < 0.001$)。

レスポンドーの割合(FAS、欠測値はノンレスポンドーとして補完)(MP 期)

	主要標的	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	オッズ比 [95 %CI]	p 値 ^{a)}
4 週時	主要標的とする臨床症状全体	119 (69.6)	33 (37.5)	4.28 [2.43, 7.52]	<0.001
	手関節の屈曲	38 (73.1)	11 (45.8)	3.04 [1.03, 8.96]	0.043
	肘関節の屈曲	40 (67.8)	13 (36.1)	5.01 [1.88, 13.33]	0.001
	手指関節の屈曲	41 (68.3)	9 (32.1)	8.21 [2.53, 26.65]	<0.001
8 週時	主要標的とする臨床症状全体	104 (60.8)	34 (38.6)	2.69 [1.56, 4.63]	<0.001
	手関節の屈曲	33 (63.5)	10 (41.7)	2.63 [0.89, 7.75]	0.080
	肘関節の屈曲	32 (54.2)	14 (38.9)	2.13 [0.87, 5.19]	0.096
	手指関節の屈曲	39 (65.0)	10 (35.7)	4.83 [1.63, 14.35]	0.005
12 週時	主要標的とする臨床症状全体	68 (39.8)	22 (25.0)	2.48 [1.33, 4.61]	0.004
	手関節の屈曲	18 (34.6)	5 (20.8)	3.53 [0.92, 13.56]	0.067
	肘関節の屈曲	25 (42.4)	9 (25.0)	2.97 [1.07, 8.25]	0.037
	手指関節の屈曲	25 (41.7)	8 (28.6)	1.87 [0.61, 5.69]	0.270

a) 治療効果を従属変数、投与群、国ごとに併合した施設、性別、及び試験開始時ベースラインの AS スコアを独立変数とした ロジスティック回帰分析

V. 治療に関する項目

その他の有効性評価項目 (OLEX 期): AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量
各臨床症状における AS スコアの変化量は以下のとおりであった。

AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS) (OLEX 期)

		サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
手関節の屈曲	0 週時	0.2±0.7	0.5±0.8	0.5±0.8
	4 週時	1.0±0.9	1.1±1.0	1.1±0.9
	12 週時	0.5±0.8	0.5±0.8	0.8±0.9
肘関節の屈曲	0 週時	0.3±0.6	0.4±0.7	0.4±0.8
	4 週時	0.8±0.8	0.9±0.9	1.0±0.9
	12 週時	0.4±0.7	0.5±0.8	0.7±0.9
手指関節の屈曲	0 週時	0.2±0.6	0.4±0.8	0.4±0.8
	4 週時	1.0±0.9	1.1±0.9	1.1±0.9
	12 週時	0.4±0.8	0.4±0.8	0.8±0.9
母指関節の屈曲	0 週時	0.1±0.7	0.2±0.9	0.3±0.9
	4 週時	0.6±0.9	0.6±0.9	0.7±1.0
	12 週時	0.2±0.9	0.3±1.0	0.4±0.9
前腕の回内	0 週時	0.2±0.6	0.3±0.7	0.3±0.8
	4 週時	0.6±0.8	0.7±0.8	0.7±0.9
	12 週時	0.3±0.7	0.3±0.8	0.5±0.8

平均値±SD

■抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

MP 期の本剤群でスクリーニング時にボツリヌス毒素に対する中和抗体 (片側横隔膜アッセイ:HDA) が確認された患者は 210 例中 5 例 (2.4 %) であり、4 週時及び MP 期終了時では 6 例 (2.9 %) であった。プラセボ群ではスクリーニング時及び MP 期終了時に中和抗体陽性の患者は確認されなかったが、4 週時に 1 例で検出された。

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)の発現率

MP 期

安全性解析対象集団 317 例のうち、副作用は本剤群(210 例)で 8 例(3.8%)、プラセボ群(107 例)で 2 例(1.9%)に発現した。本剤群に発現した副作用の内訳は、口内乾燥が 3 例(1.4%)、四肢痛、筋痙縮、複視、注射部位血腫、咽頭炎及び尿閉が各 1 例(0.5%)、プラセボ群では、口内乾燥、筋力低下、筋骨格硬直、味覚異常、舌下神経不全麻痺及び錯感覚が各 1 例(0.9%)であった。死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

OLEX 期

安全性解析対象集団 296 例(投与 1 回目 296 例、投与 2 回目 276 例、投与 3 回目 257 例)のうち、副作用は 9 例(3.0%)に発現した。副作用の内訳は四肢痛及び便秘各 2 例(0.7%)、筋力低下、ブドウ膜炎、注射部位内出血、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、失神寸前の状態、骨盤底筋力低下及びアレルギー性皮膚炎各 1 例(0.3%)であった。

重篤な副作用、治験中止に至った副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象は 4 例(1.4%)に認められ、MP 期で本剤群であった 2 例(心臓死 1 例、蜂巣炎・敗血症性ショック・急性腎不全 1 例)及び MP 期でプラセボ群であった 2 例(急性心筋梗塞 1 例、仮性球麻痺 1 例)であったが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

V. 治療に関する項目

脳卒中後の上肢痙縮に対する海外第Ⅲ相試験(海外 0410 試験¹⁾)

項目	内容
目的	脳卒中後の上肢痙縮患者を対象に、プラセボに対する本剤の有効性の検証、及び安全性の検討、並びに本剤の反復投与時の有効性および安全性を検討する。
試験デザイン	本試験は、二重盲検主要評価期(MP 期)と非盲検反復投与期(OLEX 期)の 2 つの連続する投与期で構成されている。 MP 期 : 多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 OLEX 期: 多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験
対象	脳卒中後の上肢痙縮患者 148 例(MP 期:148 例、OLEX 期:145 例)
主な選択基準	ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者及び治療歴のある患者で、下記に示す選択基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 手関節の屈曲を伴う手関節屈筋に AS スコアが 2 以上の痙縮がある患者 ● 手指関節の屈曲を伴う手指屈筋に AS スコアが 2 以上の痙縮がある患者 ● 神経科医等の適切な医師により、直近の脳卒中から 6 ヶ月以上経過していると診断された患者 ● 治療歴のある患者では以下の選択基準を満たす患者を組み入れた。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤の最大投与量が、OnabotulinumtoxinA で 50 U、AbobotulinumtoxinA^{注)}で 200 U、RimabotulinumtoxinB で 2,000 U の患者 ・ 橈側手根屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤投与が、OnabotulinumtoxinA で最大 60 U、AbobotulinumtoxinA^{注)}で最大 240 U、RimabotulinumtoxinB で最大 2,400 U の患者
試験方法	MP 期と OLEX 期の 2 つの連続する投与期で構成されている。 <ul style="list-style-type: none"> ● MP 期: 二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為化し、単回筋肉内投与して 12~20 週間観察した。本剤の投与量は 400 U とした。 ● OLEX 期: 治験担当医師と患者が本剤の再投与が必要と合意した時点で、直近の投与から 12 週間以上は投与間隔を設けて、非盲検下に本剤 400 U を最大 5 回筋肉内投与した。 ● 本剤投与時は、筋電計(ステイミュレーター併用を推奨)を用い、MP 期では筋肉ごとに投与量を固定し、OLEX 期では規定された範囲内で投与量を選択した。
評価項目	< 主要評価項目 (MP 期) > 手関節の屈曲における 4 週時のレスポンド(AS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者)の割合(オッズ比) < 副次評価項目 > MP 期 <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床症状ごとの各評価時点でのレスポンドの割合等 OLEX 期 <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床症状ごとのレスポンドの割合 ・ 治療効果持続期間[投与日から最終来院日(すなわち、新たな投与が必要となった日)までの期間]等 < 安全性 > 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等

V. 治療に関する項目

解析方法	<p><主要評価項目></p> <p>本剤群とプラセボ群の比較(オッズ比)は、試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、年齢カテゴリ、BMI カテゴリ、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無、国ごとに併合した施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いて検証した(主解析)。欠測値は補完せず OC で解析した。</p> <p>その他、投与群に加えて変数減少法により有意な(p=0.2) 共変量又は因子を用いたモデル、及び独立変数を投与群のみとしたモデルを用いた解析を実施した。</p> <p><副次評価項目></p> <p>記述的及び探索的な方法で解析した。多重性の調整は行わなかった。</p>
------	---

作用強度

OnabotulinumtoxinA :A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:1)

AbobotulinumtoxinA 注):A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:3~1:4)

RimabotulinumtoxinB :B 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:40~1:50)

注) 日本未承認

結果

■有効性

主要評価項目：手関節の屈曲における 4 週時のレスポンドー(AS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者)の割合

手関節の屈曲における 4 週時のレスポンドーの割合は、本剤群で 68.5 % 及びプラセボ群で 37.3 % となり、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比(95 % 信頼区間)は 3.97(1.90, 8.30)で統計学的に有意に大きく(p<0.001)、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

主解析の感度分析として、投与群以外の独立変数を性別及び脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤による治療歴としたモデル(モデル 2)、並びに独立変数を投与群のみとしたモデル(モデル 3)を用いた解析でも、主解析を支持する結果が示された。

手関節の屈曲における 4 週時のレスポンドーの割合(ITT、OC)(MP 期)

	n (%)		
	本剤群(n=73)	プラセボ群(n=75)	合計(n=148)
レスポンドー	50 (68.5)	28 (37.3)	78 (52.7)
ノンレスポンドー	23 (31.5)	46 (61.3)	69 (46.6)
欠損	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
合計	73 (100.0)	75 (100.0)	148 (100.0)
解析(ロジスティック回帰モデル)	本剤群 vs プラセボ群のオッズ比 [95 % 信頼区間]		p 値
モデル 1 ^{a)}	3.97 [1.90, 8.30]		<0.001
モデル 2 ^{b)}	3.77 [1.86, 7.61]		<0.001
モデル 3 ^{c)}	3.57 [1.81, 7.06]		<0.001

a) モデル 1 は試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、年齢カテゴリ、BMI カテゴリ、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無、国ごとに併合した施設を因子とした。

b) モデル 2 は試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無を因子とした。

c) モデル 3 は試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群を因子とした。

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

i) 臨床症状ごとの MP 期の各評価時点でのレスポンドの割合

レスポンドの割合は、いずれの臨床症状でもすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤群で高かった。主解析の結果は、肘関節の屈曲で 2 及び 4 週時、前腕の回内で 8 週時、手関節の屈曲で全測定時、手指関節の屈曲で 2、4 及び 8 週時、母指関節の屈曲で 2、4 及び 12 週時に統計学的な有意差が認められた(いずれも $p < 0.05$)。

感度分析として実施した欠測値を中央値で補完した解析でも同様の結果が得られ、主解析が支持された。

V. 治療に関する項目

臨床症状ごとの各評価時点でのレスポンスの割合 (ITT、臨床症状投与した患者) (MP 期)

	レスポンス n (%)		オッズ比 (本剤群: プラセボ群) [95 %信頼区間]	p 値 ^{a)}	
	本剤群	プラセボ群			
肘関節の屈曲		n=54	n=55	—	—
	2 週時	32 (59.3)	15 (27.3)	4.42 [1.80, 10.85]	0.001
	4 週時	34 (63.0)	21 (38.2)	3.16 [1.33, 7.51]	0.009
	8 週時	27 (50.0)	22 (40.0)	1.52 [0.66, 3.52]	0.323
	12 週時	23 (42.6)	16 (29.1)	1.81 [0.69, 4.73]	0.225
	最終時点	21 (38.9)	14 (25.5)	1.97 [0.75, 5.18]	0.169
前腕の回内		n=35	n=38	—	—
	2 週時	16 (45.7)	10 (26.3)	3.62 [0.99, 13.17]	0.051
	4 週時	19 (54.3)	12 (31.6)	3.12 [0.97, 10.07]	0.057
	8 週時	18 (51.4)	11 (28.9)	3.25 [1.01, 10.48]	0.048
	12 週時	12 (34.3)	11 (28.9)	2.45 [0.65, 9.25]	0.185
	最終時点	10 (28.6)	9 (23.7)	2.75 [0.63, 11.98]	0.178
手関節の屈曲		n=73	n=73	—	—
	2 週時	45 (61.6)	22 (30.1)	4.22 [1.98, 8.99]	<0.001
	4 週時 ^{b)}	50 (68.5)	28 (37.3)	3.97 [1.90, 8.30]	<0.001
	8 週時	49 (67.1)	22 (30.1)	5.55 [2.55, 12.09]	<0.001
	12 週時	31 (42.5)	18 (24.7)	2.61 [1.12, 6.05]	0.026
	最終時点	29 (39.7)	14 (19.2)	3.64 [1.41, 9.40]	0.007
手指関節の屈曲		n=73	n=75	—	—
	2 週時	50 (68.5)	22 (29.3)	5.31 [2.46, 11.44]	<0.001
	4 週時	50 (68.5)	27 (36.0)	3.41 [1.62, 7.20]	0.001
	8 週時	44 (60.3)	27 (36.0)	2.68 [1.29, 5.55]	0.008
	12 週時	35 (47.9)	23 (30.7)	2.00 [0.92, 4.34]	0.079
	最終時点	28 (38.4)	17 (22.7)	1.86 [0.84, 4.14]	0.128
母指関節の屈曲		n=26	n=31	—	—
	2 週時	16 (61.5)	8 (25.8)	16.50 [2.77, 98.33]	0.002
	4 週時	17 (65.4)	11 (35.5)	13.43 [2.28, 78.99]	0.004
	8 週時	14 (53.8)	14 (45.2)	3.31 [0.71, 15.43]	0.128
	12 週時	14 (53.8)	10 (32.3)	11.87 [1.60, 87.85]	0.015
	最終時点	11 (42.3)	10 (32.3)	2.56 [0.44, 14.85]	0.294

—: 該当せず

a) 試験開始時ベースラインの AS スコアを共変量、投与群、性別、年齢カテゴリ、BMI カテゴリ、脳卒中後の上肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素製剤治療歴の有無、国ごとに併合した施設を因子としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

b) 主要評価項目

V. 治療に関する項目

ii) OLEX 期の各投与サイクルの投与 4 週時における臨床症状ごとのレスポンスの割合

サイクル 1~4 の投与 4 週時における臨床症状ごとのレスポンスの割合は、手関節の屈曲で 66.3~75.5 %、肘関節の屈曲で 58.4~68.3 %、手指関節の屈曲で 71.8~80.6 %、母指関節の屈曲で 64.9~78.0 %、前腕の回内で 48.8~78.2 %、であった。なお、サイクル 5 の評価対象例は少ないが、結果は、以下のとおりであった。

各投与サイクルの投与 4 週時における臨床症状ごとのレスポンスの割合(安全性解析対象集団)(OLEX 期)

	レスポンス n/N (%)				
	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5
手関節の屈曲	103/141 (73.0)	90/121 (74.4)	77/102 (75.5)	53/80 (66.3)	12/16 (75.0)
肘関節の屈曲	84/123 (68.3)	63/107 (58.9)	52/89 (58.4)	39/65 (60.0)	3/7 (42.9)
手指関節の屈曲	112/139 (80.6)	86/118 (72.9)	74/103 (71.8)	60/78 (76.9)	9/16 (56.3)
母指関節の屈曲	46/59 (78.0)	38/58 (65.5)	37/50 (74.0)	24/37 (64.9)	5/8 (62.5)
前腕の回内	61/78 (78.2)	38/65 (58.5)	41/54 (75.9)	20/41 (48.8)	6/8 (75.0)

iii) 治療効果持続期間(OLEX 期)

本剤の反復投与による治療効果持続期間(平均値)は、112 日(16 週間)であった。

治療効果持続期間:投与日から最終来院日(すなわち、新たな投与が必要となった日)までの期間(安全性解析対象集団)(OLEX 期)

	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	全投与期 ^{a)}
患者数	145	129	111	88	145
投与されなかった患者数	0	16	34	57	0
効果無効であった患者数	4	4	2	0	1
継続投与を受けなかった患者数 ^{b)}	16	18	22	72	16
治療効果持続期間(日数) ^{c)}					
中央値(95%信頼区間)	93 (91.0, 98.0)	93 (91.0, 100.0)	95 (91.0, 98.0)	84 (84.0, 86.0)	99 (95.7, 108.7)
第 1 及び第 3 四分位点	85, 112	85, 128	85, 105	83, 86	91, 114
平均値(最小-最大)	104 (0-337)	109 (0-233)	97 (0-166)	86 (82-97)	112 (0-337)

a) 全投与サイクルにわたる各患者の平均期間に基づいて解析を行った。

b) 継続投与を受けなかった患者は、期間を欠測値とし、要約統計量には含めなかった。

c) 治療効果持続期間は、2 回の投与サイクルの期間(日数)として算出した。投与後に治療効果が認められなかった患者は、投与来院の期間をゼロに設定した。

V. 治療に関する項目

■抗 A 型ボツリヌス毒素抗体

MP 期において、スクリーニング時、4 週時及び最終来院時に蛍光免疫測定法 (FIA) 及び片側横隔膜アッセイ (HDA) を用いて抗 A 型ボツリヌス毒素抗体を測定した結果、本剤群 (73 例) 及びプラセボ群 (75 例) の FIA 陽性例は、それぞれスクリーニング時で 2 例 (2.7 %) 及び 2 例 (2.7 %)、4 週時で 2 例 (2.7 %) 及び 1 例 (1.3 %)、最終来院時で 3 例 (4.1 %) 及び 0 例であったが、HDA はいずれも陰性であり、本剤投与による中和抗体は検出されなかった。

OLEX 期では、MP 期を含めて最大 6 回の投与を通じて中和抗体が認められた患者はいなかった。

■安全性

副作用 (治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象) 等の発現率

MP 期

安全性解析対象集団 148 例のうち、副作用は本剤群 (73 例) で 2 例 (2.7 %) に発現した。副作用の内訳は、頭痛、異常感覚、感覚鈍麻及び熱感が各 1 例 (1.4 %) であった。また、プラセボ群 (75 例) では 3 例 (4.0 %) に発現し、嚥下障害、注射部位血腫及び注射部位疼痛が各 1 例 (1.3 %) であった。

重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例 (頭蓋内血腫) に認められ、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

OLEX 期

安全性解析対象集団 145 例のうち、副作用は 16 例 (11.0 %) に発現した。副作用の内訳は筋力低下 5 例 (3.4 %)、注射部位疼痛 4 例 (2.8 %)、嚥下障害及び四肢痛各 2 例 (1.4 %)、末梢性浮腫、咳嗽、筋痛及び口内乾燥各 1 例 (0.7 %) であった。

重篤な副作用は認められなかった。死亡に至った有害事象は 3 例 (死亡、心停止、脳血管発作各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。投与中止に至った副作用は 3 例にみられ、注射部位疼痛 2 例及び嚥下障害 1 例であった。

V. 治療に関する項目

脳卒中を含む原因疾患による上肢痙縮患者に対する海外第Ⅲ相試験(海外 0607 試験⁶⁾)

項目	内容
目的	脳卒中及びその他の原因疾患による上肢痙縮患者を対象に、2 種類の希釈率(50 U/mL、20 U/mL)の本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、並行群間、観察者盲検、非劣性試験
対象	脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症、脳性麻痺による上肢痙縮患者 192 例
主な選択基準	<p>脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症又は脳性麻痺のいずれかによる上肢痙縮を有し、上肢痙縮に対しボツリヌス毒素製剤による治療歴のある又は治療歴のない患者で下記に示す選択基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上の男女 ● 次の病因による上肢痙縮が持続している患者 <ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中、脳損傷又は脊髄損傷発症後 6 ヶ月以上経過 ・スクリーニング前 3 ヶ月以内に再発がない多発性硬化症 ・脳性麻痺 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時に、手関節屈筋又は手関節(臨床症状として手関節の屈曲を含む)及び肘関節屈筋(臨床症状として肘関節の屈曲を含む)の AS スコアが 2 以上の局所性痙縮を有する患者 ● スクリーニング時及び試験開始時ベースライン時の主要な DAS 評価項目の DAS スコアが 2 以上の患者 ● 手関節屈筋又は手関節及び肘関節屈筋に対する直近のボツリヌス毒素製剤の総投与量は、OnabotulinumtoxinA 400 U、AbobotulinumtoxinA^{注)} 1,600 U 又は RimabotulinumtoxinB 16,000 U 以下とし、尺側手根屈筋には最大投与量がそれぞれ 50 U、200 U 又は 2,000 U 以下、橈側手根屈筋には最大投与量がそれぞれ 60 U、240 U 又は 2,400 U 以下の患者等
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の希釈率を 50 U/mL 又は 20 U/mL とし、1:1 の比で無作為化して、観察者盲検下で単回筋肉内投与し、12 週間観察した。8 週間の後観察期間(20 週時)を設けた。 ● AS スコアが 2 以上の筋肉には本剤投与を必須とし、それ以外の筋肉には必要に応じて投与することとして、1 回の総投与量が 400 U を超えないこととした。 ● 本剤投与時は、任意で筋電計、ステイミュレーター又は超音波検査を用いた。
評価項目	<p><主要評価項目> 主要な DAS 評価項目における 4 週時のレスポンド率(DAS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者)の割合</p> <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 及び 20 週時での DAS のレスポンド率の割合 ・ 医師による治療反応の全般的評価(GATR)の試験開始時ベースラインから 4、12 及び 20 週時までの変化等 <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値等</p>
解析方法	<p><主要評価項目> 対象集団は、主解析を PPS、副次解析を FAS とした。DAS のレスポンド率の投与群間差の両側 95 % 信頼区間(CI)を Newcombe-Wilson スコア法にて算出し、CI の下限-25 % を非劣性マージンとした。さらに、未調整オッズ比とその 95 % CI(分割表から直接推定)、調整オッズ比とその 95 % CI(投与群及び併合した施設を因子、試験開始時「ベースライン」の DAS スコアを共変量としたロジスティック回帰モデルから推定)を算出した</p> <p><副次評価項目> すべての検定手順及び信頼区間の算出は、記述的及び探索的に実施した。痙縮の原因(脳卒中及び脳卒中以外)別の有効性についてサブグループ解析を行った。</p>

作用強度

OnabotulinumtoxinA : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:1)

AbobotulinumtoxinA^{注)} : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:3~1:4)

RimabotulinumtoxinB : B 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度=1:40~1:50)

注) 日本未承認

V. 治療に関する項目

結果

■有効性

主要評価項目: 主要な DAS 評価項目における 4 週時の DAS のレスポンド率 (DAS スコアが試験開始時ベースラインから 1 以上低下した患者) の割合

PPS における 4 週時の DAS のレスポンド率の割合の投与群間差 (95 % 信頼区間) は 10.6 % (-4.4 %, 24.9 %) であり、信頼区間の下限が非劣性マージン -25 % を上回ったことから、20 U/mL 群の 50 U/mL 群に対する非劣性が検証された。

主要な DAS 評価項目における 4 週時の DAS のレスポンド率の割合 (PPS 及び FAS)

解析対象集団	n/N (%)			割合の差 (%)	割合の差の 95 % 信頼区間 ^{a)}
	20 U/mL 群	50 U/mL 群	合計		
PPS	51/81 (63.0)	44/84 (52.4)	95/165 (57.6)	10.6	-4.4, 24.9
FAS ^{b)}	59/94 (62.8)	49/95 (51.6)	108/189 (57.1)	11.2	-2.9, 24.6

a) 信頼区間は Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。

b) 本解析の FAS は評価のある患者のみを対象としたため、20 U/mL 群の患者数が 94 例となった (FAS: 97 例)。

サブグループ解析: 痙縮の原因別 (脳卒中と脳卒中以外) の有効性の比較

FAS 192 例における痙縮の原因の内訳は、脳卒中が 169 例 (88.0 %)、脳卒中以外 (脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺、及びその他) の疾患が 23 例 (12.0 %) であった。

脳卒中が原因の患者と脳卒中以外の疾患が原因の患者の各評価項目について、AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量、DAS スコア、AS スコアのレスポンド率の割合及び医師による治療反応の全般的評価 (FAS) は、以下のとおりであった。

痙縮の原因別 AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS, OC)

		脳卒中		脳卒中以外		合計	
		例数 ^{a)}	平均値±SD	例数 ^{a)}	平均値±SD	例数 ^{a)}	平均値±SD
肘関節の屈曲	4 週時	140 (4)	-0.7±0.8	16 (1)	-1.0±0.6	156 (5)	-0.7±0.8
	12 週時	140 (4)	-0.5±0.8	16 (1)	-0.9±0.9	156 (5)	-0.5±0.8
	20 週時 ^{b)}	111 (33)	-0.4±0.8	10 (7)	-0.9±0.7	121 (40)	-0.4±0.8
手関節の屈曲	4 週時	156 (4)	-1.0±0.8	20 (1)	-0.8±0.7	176 (5)	-1.0±0.8
	12 週時	156 (4)	-0.6±0.8	20 (1)	-0.5±0.7	176 (5)	-0.6±0.8
	20 週時 ^{b)}	123 (37)	-0.5±0.8	13 (8)	-0.5±0.8	136 (45)	-0.5±0.8
手指関節の屈曲	4 週時	144 (4)	-0.9±0.9	15 (1)	-0.7±1.1	159 (5)	-0.8±0.9
	12 週時	144 (4)	-0.5±0.9	15 (1)	-0.7±1.0	159 (5)	-0.5±0.9
	20 週時 ^{b)}	112 (36)	-0.2±0.8	10 (6)	-1.0±0.9	122 (42)	-0.2±0.9

a) 解析対象患者数 (データ欠測患者数)

b) 有効性の観察期間は 12 週間で、8 週間の後観察期間を設定した。

V. 治療に関する項目

痙縮の原因別 DAS スコア及び AS スコアのレスポンスの割合、及び医師による治療反応の全般的評価 (FAS)

			脳卒中 n (%)	脳卒中以外 n (%)	合計 n (%)
DAS のレスポンス	4 週時		91 (54.49)	17 (77.27)	108 (57.14)
	12 週時		68 (40.72)	16 (72.73)	84 (44.44)
	20 週時 ^{a)}		62 (47.33)	11 (73.33)	73 (50.00)
AS の レスポンス	肘関節の 屈曲	4 週時	84 (60.00)	13 (81.25)	97 (62.18)
		12 週時	67 (47.86)	10 (62.50)	77 (49.36)
		20 週時 ^{a)}	44 (39.64)	7 (70.00)	51 (42.15)
	手関節の 屈曲	4 週時	119 (76.28)	12 (60.00)	131 (74.43)
		12 週時	79 (50.64)	10 (50.00)	89 (50.57)
		20 週時 ^{a)}	52 (42.28)	7 (53.85)	59 (43.38)
	手指関節の 屈曲	4 週時	97 (67.36)	8 (53.33)	105 (66.04)
		12 週時	63 (43.75)	7 (46.67)	70 (44.03)
		20 週時 ^{a)}	31 (27.68)	6 (60.00)	37 (30.33)
4 週時における医師による 治療反応の全般的評価	データ欠損		2 (1.18)	1 (4.35)	3 (1.56)
	-2: 中等度の悪化		3 (1.78)	0	3 (1.56)
	-1: 軽度の悪化		2 (1.18)	0	2 (1.04)
	0 : 変化なし		13 (7.69)	0	13 (6.77)
	+1: 軽度の改善		53 (31.36)	9 (39.13)	62 (32.29)
	+2: 中等度の改善		70 (41.42)	9 (39.13)	79 (41.15)
	+3: 著しい改善		22 (13.02)	3 (13.04)	25 (13.02)
	+4: 極めて著しい改善		4 (2.37)	1 (4.35)	5 (2.60)
	合計		169 (100.00)	23 (100.00)	192 (100.00)

a) 有効性の観察期間は 12 週間で、8 週間の後観察期間を設定した。

■安全性

副作用 (治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象) 等の発現率

安全性解析対象集団 192 例のうち、副作用は 18 例 (9.4 %) に認められ、20 U/mL 群 (96 例) 及び 50 U/mL 群 (96 例) で、それぞれ 8 例 (8.3 %) 及び 10 例 (10.4 %) であった。主な副作用は注射部位血腫で、4 例 (4.2 %) に認められた (50 U/mL 群)。

死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

脳卒中集団 (169 例) と脳卒中以外の集団 (23 例) の比較では、副作用はそれぞれ 15 例 (8.9 %) 及び 3 例 (13.0 %) に認められた。

V. 治療に関する項目

<下肢痙縮>

脳卒中後の下肢痙縮に対する国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験⁹⁾)

項目	内容
目的	脳卒中後の下肢痙縮患者を対象に、本剤を単回投与したときのプラセボに対する有効性の検証及び安全性の検討、並びに反復投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	<p>忍容性導入期(LITP 期)、二重盲検主要評価期(MP 期)及びその後の非盲検反復投与期(OLEX 期)(3回の投与サイクル)で構成されている。</p> <p>LITP 期及び OLEX 期: 多施設共同、前向き、非盲検・非対照試験 MP 期: 多施設共同、前向き、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検、検証的試験</p>
対象	脳卒中後の下肢痙縮患者 219 例(LITP 期:11 例、MP 期:208 例、OLEX 期:202 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 20 歳以上 80 歳以下の男女(LITP 期では 65 歳未満) ● 体重が 50kg 以上の患者 ● 各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)の 6 ヶ月以上前の脳卒中による片側下肢痙縮と尖足変形(足関節の底屈の状態)が適切な医師(神経内科医、リハビリテーション科医など)によって診断された患者 ● ボツリヌス毒素製剤による治療歴のない患者、又は治療歴のある患者。治療歴のある患者の場合、最後のボツリヌス毒素製剤の投与から各スクリーニング時(LITP 期又は MP 期)までに 16 週間以上経過していること ● スクリーニング時及び試験開始時ベースラインの足関節底屈における MAS スコアが 3 以上である患者 ● 歩行の障害となる内反尖足の臨床症状を有する患者 <p>LITP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師の臨床経験に基づく見解として、下肢に総用量 400U の本剤投与が必要と判断した患者 <p>MP 期では以下の基準を適用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師の臨床経験に基づく見解として、下肢に総用量 400U の本剤投与が必要と判断した患者 <p>OLEX 期の再投与のための主な適格性基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験責任/分担医師の臨床経験に基づき下肢に予定される用量の本剤投与が必要と判断した患者 ● 体重が 50kg 以上の患者 ● 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査の結果が陰性の患者 ● 抗凝固療法を受けている患者の場合、活性化部分トロンボプラスチン時間(Activated Partial Thromboplastin Time: APTT)値が 80 秒以下又は国際標準比(International Normalized Ratio: INR)値が 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ない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳卒中以外の原因に由来する痙縮を有する患者 ● 投与予定の患部関節に、固定性拘縮(定義:受動的に伸展させる場合、関節可動域が重度に制限されるもの)又はその他の筋緊張亢進(固縮など)が認められる患者 ● 両側下肢の不全麻痺、麻痺又は四肢不全麻痺が認められる患者

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング前 8 週間又はスクリーニング期間中に、治療標的肢に対して外科手術を受けた患者 ● 治療標的筋の痙縮に対して外科的治療歴又はその計画がある患者 ● 本治験の期間中に身体(いずれかの領域)でボツリヌス毒素製剤の併用投与計画がある患者 ● 治療標的肢の筋肉に重度の萎縮がある患者 ● スクリーニング前 4 週間以内に患部の不全麻痺の標的肢にギブス除去、機能的電気刺激又は連続ギブス矯正があった患者、若しくは治験期間中に実施する予定の患者 ● 治療標的肢へのフェノール又はアルコール注入の治療歴又はその計画がある患者、及び治験中に身体(注入部位は問わない)へのフェノール又はアルコール注入の治療予定がある患者 ● 投与予定部位に、神経筋伝達に影響する非経口薬(バクロフェンの髄腔内投与、麻酔に使用するツボクラリン型の筋弛緩剤など)、アミノキノリン、又は神経ブロック又は筋肉麻痺を目的として使用する局所麻酔薬がスクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中に投与された、若しくは治験中に投与が計画された患者 ● アミノグリコシド系抗生物質、ポリペプチド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質又は硫酸エンピオマイシンなどの神経筋伝達に影響する抗生物質を併用している患者 ● 末梢筋弛緩作用をもつ鎮痙薬がスクリーニング前 2 週間以内、スクリーニング期間中に投与された、又は治験中に投与が計画された患者 ● スクリーニング前 2 週間以内又はスクリーニング期間中、若しくは MP 期の期間中に、経口投与の筋弛緩薬(ベンゾジアゼピン系薬剤を含む)又はクロニジンによる抗痙縮薬の投与変更、若しくは投与が計画された患者 ● スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中、若しくは MP 期の期間中に、抗うつ薬の投与変更、若しくはその計画がある患者
試験方法	<p>LITP 期、MP 期及びその後の OLEX 期(3 回の投与サイクル)で構成されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LITP 期: 本剤 400 U を単回筋肉内投与し、12 週間の観察期間を設けた。投与筋は腓腹筋(内側頭及び外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋に加え、治療が必要な場合は長趾屈筋、長母趾屈筋への投与を必須とした。LITP 期の結果に基づき MP 期の投与量を決定した。 ● MP 期: 下肢痙縮に対し本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比で患者を無作為に割付け、いずれかを単回筋肉内投与し、12 週間の観察期間を設けた。LITP 期の結果に基づき本剤の投与量は 400 U とした。投与筋は腓腹筋(内側頭及び外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋に加え、治療が必要な場合は長趾屈筋、長母趾屈筋への投与を必須とした。 ● OLEX 期: LITP 又は MP 期を完了した患者を組み入れた。投与量は本剤 400 U とし、3 回の投与サイクルを設けた。各投与サイクル開始時に本剤投与継続の適格性を確認し、OLEX サイクルの投与 1 回目及び 2 回目では 10~14 週間、投与 3 回目では 12 週間の観察期間を設けた。投与筋は腓腹筋(内側頭及び外側頭)への投与を必須とし、ヒラメ筋への投与は推奨とし、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋は必要な場合に投与した。 ● 投与する筋は、筋電計、ステイミュレーター又は超音波検査を用いて特定した。

V. 治療に関する項目

	<p>The diagram illustrates the study timeline. It begins with a 'スクリーニング' (Screening) phase. This is followed by a '忍容性導入期 LITP期 (非盲検)' (Tolerability Introduction Period LITP, Non-blind) lasting 12 weeks, during which patients receive 'ゼオメイン®400U' (ZeoMain 400U). A second 'スクリーニング' (Screening) phase occurs, where patients are randomized to either 'ゼオメイン®400U プラセボ400U' (ZeoMain 400U + Placebo 400U) or 'ゼオメイン®400U' (ZeoMain 400U). The '主要評価期 MP期 (二重盲検)' (Main Evaluation Period MP, Double-blind) also lasts 12 weeks. Following this is the '反復投与期 OLEX期 (非盲検)' (Re-treatment Period OLEX, Non-blind), which is divided into three cycles (サイクル1, サイクル2, サイクル3) and lasts 10~14 weeks. The timeline is marked with 'MP期のベースライン' (MP baseline) and 'OLEX期のベースライン' (OLEX baseline).</p>
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目 (MP 期)> 足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時(12 週時)までの変化量の AUC</p> <p><副次評価項目 (MP 期)></p> <ul style="list-style-type: none"> 足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点(4 週時、6 週時、8 週時)までの変化量 足関節底屈における各評価時点(4 週時、6 週時、8 週時)での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 <p><その他の評価項目></p> <p>MP 期</p> <ul style="list-style-type: none"> 足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから 1 週時及び 12 週時までの変化量 足関節底屈における 1 週時及び 12 週時での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 足関節底屈における各評価時点での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合 足関節内反/回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 足関節内反/回外における各評価時点での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 足関節内反/回外における各評価時点での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合 歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 10 メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから 12 週時までの変化量 CGI スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時及び 12 週時までの変化量 効果持続期間 4 週時及び 12 週時の PSPS のレスポンドーの割合 4 週時及び 12 週時の PSPS の試験開始時ベースラインからの変化量

V. 治療に関する項目

	<p>OLEX 期</p> <ul style="list-style-type: none"> 足関節底屈における各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 足関節底屈における各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時の MAS スコアのレスポnder[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 足関節底屈における各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時の MAS スコアのレスポnder[試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合 足関節内反/回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 足関節内反/回外における各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時の MAS スコアのレスポnder[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 足関節内反/回外における各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時の MAS スコアのレスポnder[試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合 歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時及びサイクル終了時までの変化量 10メートル歩行時間(秒)と速度の試験開始時ベースラインから MP 期の最終来院時までの変化量 CGI スコアの試験開始時ベースラインから 4 週時及びサイクル終了時までの変化量 PSPS 項目の試験開始時ベースラインから投与 4 週時及びサイクル終了時までの変化量 等 <p><安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、抗 A 型ボツリヌス毒素抗体等</p>
解析方法	<p><主要評価項目></p> <p>FAS(治験薬が投与され、少なくとも試験開始時ベースラインの足関節底屈における MAS スコアが得られている全患者)を対象に、検証的検定を実施した。足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースライン値を共変量とし、施設(地域を併合)、投与群及び性別を因子として、共分散分析を実施した(有意水準は両側 5%)。各投与群の最小二乗平均値とその投与群間差に関して、SE及び 95%信頼区間を示すと共に、共分散分析による p 値も示した。単発の欠測値は補完せず、欠測値以外のスコアで変化量の AUC を算出した。連続した欠測値は、試験開始時ベースライン値による欠測値の補完(BOCF)法により補完した。主要評価項目に対する感度分析として、PPS(FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者)を対象に解析した。</p> <p>さらに、全体及び共分散分析の因子レベルの両方について、投与群ごとに標準的な記述統計量で示した。投与群ごとに下肢痙縮へのボツリヌス毒素製剤による治療歴の有無別に記述統計量を算出し、変化量の AUC への影響を評価した。</p> <p><副次評価項目></p> <p>FAS 及び PPS を対象として解析し、有意水準は両側 5%とした。足関節底屈における MAS スコアの変化量は有効性主要評価項目と同じモデルを適用し、欠測値は BOCF 法で補完し、その影響を、Observed case(OC)による解析及び Mixed-Model for Repeated Measurement(MMRM)法による解析で確認した。標準的な記述統計量を、値と試験開始時ベースラインからの変化量について示すと共に、探索的に共分散分析を行った。レスポnderの割合は、レスポnder/非レスポnderを従属変数、足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースライン値を共変量、施設(地域を併合)、投与群及び性別を因子としてロジスティック回帰分析モデルを使用して投与群間の比較を行った。足関節底屈に</p>

V. 治療に関する項目

	<p>おける MAS スコアが欠測の患者は、非レスポnderとした (Worst Case: WC)。欠測値補完の影響は、OC による解析で確認した。</p> <p><その他有効性評価項目></p> <p>MAS スコア、歩行に関する PRS スコア、10 メートル歩行時間、CGI スコア、及び PSPS の連続変数(実測値及び試験開始時ベースラインからの変化量)は、主要評価項目の解析と同様に、共分散分析(有意水準は両側 5%)を行い、欠測値は BOCF 法で補完した。MAS スコアのレスポnderの割合の解析では、投与群間の比較は、ロジスティック回帰分析を用いた。欠測値のある被験者は非レスポnderとして補完した(WC)。レスポnderの効果持続期間の連続変数は記述統計量で示し、効果持続期間の分布はログランク検定を用いて解析した。</p> <p>観察期間を 3 区分[10 週間(投与 67~73 日後)、10 週間超 12 週間以内(投与 74~87 日後)、12 週間超 14 週間以内(投与 88~101 日後)]に分けたサブグループ解析を実施することとした。</p> <p>多重性の調整は、足関節の底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから投与 6 週間後までの変化量については行ったが、その他の副次評価項目については行わなかった。</p>
--	---

MAS、CGI は 93 ページ、PRS は 94 ページ、PSPS は 95 ページ参照。

結果

■患者背景

<MP 期>

			本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
性別	男性		74 (71.2)	84 (80.8)
	女性		30 (28.8)	20 (19.2)
年齢	平均値		59.5	58.8
	SD		11.2	11.0
体重(kg)	平均値		65.91	67.89
	SD		9.49	12.00
ボツリヌス毒素製剤治療歴* n(%)		あり	51 (49.0)	52 (50.0)
脳卒中発症からの経過期間 (月)	平均値		79.82	85.97
	SD		64.98	69.53
MAS	足関節の底屈	平均値	3.00	3.00
		SD	0.00	0.00
	足関節の内反/回外	平均値	2.31	2.27
		SD	0.77	0.76

*: 下肢痙縮のため
MAS は 93 ページ参照。

V. 治療に関する項目

■投与部位及び投与量(MP 期)

下肢痙縮を発症した筋肉に対して、本剤を分割して筋肉内投与した。なお、長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与の要否により、各筋肉への投与量を調整している。

<投与筋別投与量*>

投与筋	長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与あり	長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与なし
腓腹筋(内側頭/外側頭)	75+75	100+100
ヒラメ筋	75	100
後脛骨筋	75	100
長母趾屈筋	50	—
長趾屈筋	50	—

*:U

<臨床症状別投与量*>

臨床症状 (投与筋 ^{a)})	長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与あり	長趾屈筋及び長母趾屈筋への投与なし
足関節の底屈(尖足)		
腓腹筋(内側頭/外側頭)	75+75	100+100
ヒラメ筋	75	100
足関節の回外(内反)/底屈(尖足)		
後脛骨筋	75	100
足趾の屈曲		
長趾屈筋	50	—
長母趾屈筋	50	—

*:U

a) 腓腹筋(内側頭及び外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋に加え、治療が必要な場合は長趾屈筋、長母趾屈筋への投与を必須とした。

V. 治療に関する項目

■有効性

主要評価項目：足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時までの変化量の AUC

主要評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差 (95 % 信頼区間) は、-2.59 (-4.35, -0.83) であり、統計学的な有意差 ($p = 0.0041$) が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから MP 期終了時までの変化量の AUC (FAS、BOCF) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
MAS の変化量に基づく時間曲線下面積 ^{a)}	-8.40 ± 0.661	-5.81 ± 0.713
群間差 ^{a)}	-2.59 ± 0.892[-4.35, -0.83] ^{b)}	
	p=0.0041 ^{c)}	

a) 最小二乗平均値±SE

b) 95%信頼区間

c) 試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

副次評価項目 (4 週時、6 週時、8 週時)、その他の評価項目 (1 週時、12 週時) :

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

副次評価項目の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差 (95 % 信頼区間) は、4 週時で -0.24 (-0.42, -0.05)、6 週時で -0.30 (-0.50, -0.09)、8 週時で -0.28 (-0.47, -0.10) であり、いずれも本剤群で統計学的に有意な改善が示された ($p=0.0125$ 、 $p=0.0042$ 及び $p=0.0033$)。また、各評価時期の足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。

V. 治療に関する項目

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時期までの変化量 (FAS、BOCF)

(MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
MAS^{a)}		
投与前	3.00±0.00	3.00±0.00
MAS 変化量^{b)} 群間差[95%信頼区間]		
投与 1 週後	-0.59 ± 0.065	-0.45 ± 0.070
	-0.13 ± 0.088 [-0.31, 0.04] p=0.1301	
投与 4 週後	-0.81 ± 0.070	-0.57 ± 0.076
	-0.24 ± 0.095 [-0.42, -0.05] p=0.0125	
投与 6 週後	-0.91 ± 0.076	-0.62 ± 0.082
	-0.30 ± 0.103 [-0.50, -0.09] p=0.0042	
投与 8 週後	-0.81 ± 0.071	-0.52 ± 0.076
	-0.28 ± 0.096 [-0.47, -0.10] p=0.0033	
投与 12 週後	-0.46 ± 0.059	-0.34 ± 0.064
	-0.11 ± 0.079 [-0.27, 0.04] p=0.1579	

共分散分析 (Analysis of Covariance: ANCOVA)

a) 平均値±SD

b) 最小二乗平均値±SE

副次評価項目 (4 週時、6 週時、8 週時)、その他の評価項目 (1 週時、12 週時) :

足関節底屈における各評価時点での MAS スコアのレスポンドー [試験開始時ベースラインから 1 以上低下 (改善) した患者] の割合

本剤群のレスポンドーの割合は、4 週時で 55.8%、6 週時で 59.6%、8 週時で 52.9% であった。また、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比 (95 % 信頼区間) は、4 週時で 1.72 (0.98~3.02)、6 週時で 2.16 (1.23~3.80)、8 週時で 2.05 (1.16~3.64) であり、6 週時及び 8 週時にプラセボ群と比較し統計学的に有意に高かった (p=0.0074 及び p=0.0140)。各評価時期の足関節底屈における MAS スコアのレスポンドーの割合は、以下のとおりであった。

V. 治療に関する項目

足関節底屈における MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 (FAS、WC) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ (n=104)	オッズ比[95%信頼区間]	p 値
	例数(%)	例数 (%)		
1 週時	44 (42.3)	31 (29.8)	1.61 [0.90, 2.89]	0.1063
4 週時	58 (55.8)	43 (41.3)	1.72 [0.98, 3.02]	0.0577
6 週時	62 (59.6)	41 (39.4)	2.16 [1.23, 3.80]	0.0074
8 週時	55 (52.9)	35 (33.7)	2.05 [1.16, 3.64]	0.0140
12 週時	37 (35.6)	26 (25.0)	1.52 [0.83, 2.80]	0.1756

レスポンドー／非レスポンドーを従属変数、試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子としたロジスティック回帰分析

その他の評価項目

i) 足関節底屈における各評価時点での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合

各評価時期の足関節底屈における MAS スコアのレスポンドーの割合は、以下のとおりであった。

足関節底屈における各評価時点での MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合 (FAS、WC) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ(n=104)	オッズ比[95%信頼区間]	p 値
	例数 (%)	例数 (%)		
1 週時	6 (5.8)	3 (2.9)	1.51 [0.35, 6.53]	0.5792
4 週時	11 (10.6)	3 (2.9)	3.21 [0.84, 12.32]	0.0887
6 週時	14 (13.5)	6 (5.8)	2.24 [0.81, 6.21]	0.1222
8 週時	13 (12.5)	3 (2.9)	4.35 [1.18, 16.02]	0.0272
12 週時	3 (2.9)	2 (1.9)	1.17 [0.18, 7.39]	0.8703

レスポンドー／非レスポンドーを従属変数、試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子としたロジスティック回帰分析

ii) 足関節内反／回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量は、4 週時、6 週時及び 8 週時において、本剤群でプラセボ群と比較し、統計学的に有意な改善が示された ($p=0.0162$ 、 $p=0.0003$ 及び $p=0.0034$)。また、各評価時期の足関節内反／回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。

V. 治療に関する項目

足関節内反／回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時期までの変化量 (FAS、BOCF) (MP 期)

		本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
MAS 変化量 ^{a)} 群間差[95%信頼区間]	1 週時	-0.48 ± 0.056	-0.46 ± 0.061
		-0.02 ± 0.076 [-0.17, 0.13] p=0.8042	
	4 週時	-0.69 ± 0.061	-0.49 ± 0.066
		-0.20 ± 0.082 [-0.36, -0.04] p=0.0162	
	6 週時	-0.79 ± 0.067	-0.46 ± 0.072
		-0.33 ± 0.091 [-0.51, -0.16] p=0.0003	
	8 週時	-0.64 ± 0.063	-0.39 ± 0.067
		-0.25 ± 0.084 [-0.42, -0.08] p=0.0034	
	12 週時	-0.36 ± 0.059	-0.20 ± 0.064
		-0.15 ± 0.080 [-0.31, 0.01] p=0.0584	

共分散分析 (Analysis of Covariance: ANCOVA)

a) 最小二乗平均値±SE

iii) 足関節内反／回外における各評価時点での MAS スコアのレスポnder [試験開始時ベースラインから 1 以上低下 (改善) した患者] の割合

足関節内反／回外における MAS スコアのレスポnder の割合は、6 週時及び 8 週時において、本剤群でプラセボ群と比較し、統計学的に有意に高かった (p=0.0110 及び p=0.0307)。また、各評価時期の足関節内反／回外における MAS スコアのレスポnder の割合は、以下のとおりであった。

足関節内反／回外における MAS スコアのレスポnder [試験開始時ベースラインから 1 以上低下 (改善) した患者] の割合 (FAS、WC) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)	オッズ比[95%信頼区間]	p 値
	例数 (%)	例数 (%)		
1 週時	27 (26.0)	28 (26.9)	0.75 [0.38, 1.48]	0.4052
4 週時	43 (41.3)	30 (28.8)	1.69 [0.87, 3.31]	0.1215
6 週時	48 (46.2)	30 (28.8)	2.43 [1.23, 4.80]	0.0110
8 週時	41 (39.4)	25 (24.0)	2.09 [1.07, 4.08]	0.0307
12 週時	26 (25.0)	19 (18.3)	1.53 [0.73, 3.20]	0.2563

レスポnder／非レスポnderを従属変数、試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設 (地域で併合)、投与群及び性別を因子としたロジスティック回帰分析

V. 治療に関する項目

iv) 足関節内反/回外における各評価時点での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから2以上低下(改善)した患者]の割合

各評価時点の足関節内反/回外における MAS スコアのレスポonderの割合は、以下のとおりであった。

足関節内反/回外における各評価時点での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから2以上低下(改善)した患者]の割合 (FAS、WC) (MP 期)

	本剤群 (n=104)	プラセボ群(n=104)	オッズ比[95%信頼区間]	p 値
	n (%)	n (%)		
1 週時	5 (4.8)	4 (3.8)	0.89 [0.19, 4.11]	0.8800
4 週時	11 (10.6)	2 (1.9)	4.93 [1.01, 24.12]	0.0491
6 週時	14 (13.5)	4 (3.8)	3.62 [1.04, 12.63]	0.0440
8 週時	12 (11.5)	2 (1.9)	5.44 [1.11, 26.71]	0.0368
12 週時	3 (2.9)	2 (1.9)	1.24 [0.19, 8.09]	0.8239

レスポonder/非レスポonderを従属変数、試験開始時ベースラインの MAS スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子としたロジスティック回帰分析

v) 歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

本剤群の歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(最小二乗平均値±SE)は、4 週時で 0.6 ± 0.16 、8 週時で 0.3 ± 0.18 、12 週時で 0.1 ± 0.17 であり、いずれの評価時点でもプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めなかった(共分散分析:有意水準は両側5%)。また、各臨床症状[イニシャルコンタクト、ミッドスタンス(立脚中期)、歩行補助器具(杖、歩行器等)]における PRS スコアの各評価時期までの試験開始時ベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。

各臨床症状における歩行に関する PRS*スコアの試験開始時ベースラインから各評価時期までの変化量^{a)}

(FAS、BOCF) (MP 期)

	Total		イニシャルコンタクト		ミッドスタンス (立脚中期)		歩行補助器具 (杖、歩行器等)	
	本剤群 (n=58)	プラセボ群 (n=64)	本剤群 (n=58)	プラセボ群 (n=64)	本剤群 (n=58)	プラセボ群 (n=64)	本剤群 (n=58)	プラセボ群 (n=64)
4 週時	0.6 ± 0.16	0.5 ± 0.17	0.3 ± 0.10	0.2 ± 0.10	0.2 ± 0.10	0.3 ± 0.11	0.1 ± 0.05	0.0 ± 0.05
8 週時	0.3 ± 0.18	0.5 ± 0.19	0.1 ± 0.10	0.2 ± 0.10	0.2 ± 0.11	0.4 ± 0.11	0.0 ± 0.05	0.0 ± 0.05
12 週時	0.1 ± 0.17	0.6 ± 0.18	0.1 ± 0.09	0.3 ± 0.10	0.0 ± 0.10	0.3 ± 0.11	0.0 ± 0.04	0.0 ± 0.04

a) 最小二乗平均値±SE

* : PRS は、94 ページ参照。

V. 治療に関する項目

vi) 10メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから12週時までの変化量

10メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから12週時までの変化量は、以下のとおりであった。

10メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから投与12週時までの変化量(FAS、BOCF) (MP期)

		速度 (m/秒)		時間 (秒)	
		本剤群 (n=56)	プラセボ群 (n=60)	本剤群 (n=56)	プラセボ群 (n=60)
至適速度	最小二乗平均値±SE	-0.005±0.0154	0.015 ± 0.0159	-0.989±0.9995	-0.526±1.0416
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.019 ± 0.0198		-0.463 ± 1.2842	
	95%信頼区間	[-0.059, 0.020]		[-3.008, 2.082]	
	p値 ^{b)}	0.3303		0.7191	
最高速度	最小二乗平均値±SE	-0.008±0.0195	-0.005±0.0202	-1.157±1.3858	0.690±1.4451
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.003 ± 0.0251		-1.847 ± 1.7816	
	95%信頼区間	[-0.053, 0.046]		[-5.378, 1.683]	
	p値 ^{b)}	0.8980		0.3020	

a) 本剤群－プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの速度や時間を共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

V. 治療に関する項目

vii) 医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量

4 週時及び 12 週時の各評価者による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。医師、患者及び介護者のいずれにおいても、すべての評価時点で、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (FAS、BOCF) (MP 期)

		本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
医師の評価による CGI スコア			
4 週時	最小二乗平均値±SE	1.4 ± 0.18	1.4 ± 0.19
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.0 ± 0.24	
	95 % 信頼区間	[-0.5, 0.4]	
	p 値 ^{b)}	0.9071	
12 週時	最小二乗平均値±SE	0.8 ± 0.15	1.0 ± 0.16
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.1 ± 0.20	
	95 % 信頼区間	[-0.5, 0.3]	
	p 値 ^{b)}	0.5355	
患者の評価による CGI スコア			
4 週時	最小二乗平均値±SE	0.8 ± 0.19	0.8 ± 0.20
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.1 ± 0.25	
	95 % 信頼区間	[-0.4, 0.6]	
	p 値 ^{b)}	0.8009	
12 週時	最小二乗平均値±SE	0.5 ± 0.18	0.6 ± 0.20
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.2 ± 0.25	
	95 % 信頼区間	[-0.7, 0.3]	
	p 値 ^{b)}	0.5117	
介護者の評価による CGI スコア^{c)}			
4 週時	最小二乗平均値±SE	1.1 ± 0.27	0.6 ± 0.36
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.6 ± 0.44	
	95 % 信頼区間	[-0.3, 1.4]	
	p 値 ^{b)}	0.2000	
12 週時	最小二乗平均値±SE	0.8 ± 0.24	0.9 ± 0.32
	最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.1 ± 0.40	
	95 % 信頼区間	[-0.9, 0.7]	
	p 値 ^{b)}	0.8028	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの CGI スコアを共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

c) 評価した患者数は、本剤群:43 例、プラセボ群:26 例

V. 治療に関する項目

viii) PSPS の試験開始時ベースラインからの変化量

4 週時及び 12 週時の PSPS の試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

4 週時及び 12 週時の PSPS の項目 1~9 の試験開始時ベースラインからの変化量は、いずれの項目も投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

各評価時点での PSPS*の試験開始時ベースラインからの変化量(FAS、BOCF) (MP 期)

項目	観察時期	変化量	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
1 通常、患側の脚に どの程度のつっぱり感を感じ ましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-1.7 ± 0.23	-1.2 ± 0.25
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.5 ± 0.32	
		95 %信頼区間	[-1.1, 0.2]	
		p 値 ^{b)}	0.1475	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-1.4 ± 0.27	-1.2 ± 0.29
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.2 ± 0.36	
		95 %信頼区間	[-0.9, 0.5]	
		p 値 ^{b)}	0.6126	
2 通常、患側の足首に どの程度の痛みを感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.6 ± 0.20	-0.7 ± 0.22
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.2 ± 0.27	
		95 %信頼区間	[-0.4, 0.7]	
		p 値 ^{b)}	0.5554	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.6 ± 0.22	-0.5 ± 0.24
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.1 ± 0.30	
		95 %信頼区間	[-0.6, 0.5]	
		p 値 ^{b)}	0.8591	
3 通常、患側の足に どの程度の痛みを感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.7 ± 0.22	-0.7 ± 0.24
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.0 ± 0.30	
		95 %信頼区間	[-0.6, 0.6]	
		p 値 ^{b)}	0.9633	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.3 ± 0.23	-0.8 ± 0.25
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.5 ± 0.31	
		95 %信頼区間	[-0.1, 1.1]	
		p 値 ^{b)}	0.0953	
4 通常、患側の脚に どの程度の痛みを感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.7 ± 0.17	-0.8 ± 0.19
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.1 ± 0.23	
		95 %信頼区間	[-0.3, 0.6]	
		p 値 ^{b)}	0.6104	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.4 ± 0.21	-0.5 ± 0.23
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.1 ± 0.29	
		95 %信頼区間	[-0.5, 0.6]	
		p 値 ^{b)}	0.8170	

V. 治療に関する項目

項目	観察時期	変化量	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
5 患側の足首の痛みは、 どのくらいの頻度で感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.3 ± 0.09	-0.3 ± 0.09
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.0 ± 0.12	
		95 %信頼区間	[-0.2, 0.2]	
		p 値 ^{b)}	0.9617	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.2 ± 0.10	-0.2 ± 0.11
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.0 ± 0.13	
		95 %信頼区間	[-0.3, 0.3]	
		p 値 ^{b)}	0.9901	
6 患側の足の痛みは、 どのくらいの頻度で感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.3 ± 0.10	-0.4 ± 0.11
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.0 ± 0.13	
		95 %信頼区間	[-0.2, 0.3]	
		p 値 ^{b)}	0.8221	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.2 ± 0.10	-0.3 ± 0.11
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.1 ± 0.14	
		95 %信頼区間	[-0.1, 0.4]	
		p 値 ^{b)}	0.3317	
7 患側の脚の痛みは、 どのくらいの頻度で感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.4 ± 0.08	-0.4 ± 0.09
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.0 ± 0.11	
		95 %信頼区間	[-0.2, 0.3]	
		p 値 ^{b)}	0.7646	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.3 ± 0.10	-0.2 ± 0.10
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.1 ± 0.13	
		95 %信頼区間	[-0.4, 0.1]	
		p 値 ^{b)}	0.3674	
8 患側の脚の攣縮(震え、けいれん)は、 どのくらいの頻度で感じましたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.4 ± 0.09	-0.4 ± 0.09
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.1 ± 0.12	
		95 %信頼区間	[-0.2, 0.3]	
		p 値 ^{b)}	0.6419	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.5 ± 0.09	-0.4 ± 0.10
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	-0.1 ± 0.12	
		95 %信頼区間	[-0.4, 0.1]	
		p 値 ^{b)}	0.3626	

V. 治療に関する項目

項目	観察時期	変化量	本剤群 (n=104)	プラセボ群 (n=104)
9 ^{c)} 患側の脚の攣縮(震え、けいれん)を感じた時、 それはどの程度強い/激しい ものでしたか	4 週時	最小二乗平均値±SE	-0.5 ± 0.26	-1.1 ± 0.27
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.6 ± 0.35	
		95 %信頼区間	[-0.1, 1.3]	
		p 値 ^{b)}	0.1041	
	12 週時	最小二乗平均値±SE	-0.6 ± 0.24	-0.8 ± 0.25
		最小二乗平均値の差 ^{a)} ±SE	0.3 ± 0.32	
		95 %信頼区間	[-0.4, 0.9]	
		p 値 ^{b)}	0.4174	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 試験開始時ベースラインの PSPS を共変量、施設(地域で併合)、投与群及び性別を因子とした共分散分析

c) 評価した患者数は、本剤群:61 例、プラセボ群:57 例

* : PSPS は、95 ページ参照。

ix) 足関節底屈における各 OLEX サイクルの 4 週時及びサイクル終了時の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(OLEX 期)

足関節底屈の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

足関節底屈における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量(FAS)(OLEX 期)

		n	平均値±SD
サイクル 1	4 週時	201	-1.05 ± 0.75
	10-14 週時	190	-0.51 ± 0.63
サイクル 2	4 週時	188	-1.16 ± 0.77
	10-14 週時	184	-0.60 ± 0.65
サイクル 3	4 週時	182	-1.18 ± 0.73
	12 週時	182	-0.83 ± 0.77

V. 治療に関する項目

x) 足関節底屈における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合(OLEX 期)

足関節底屈における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポonderの割合は、以下のとおりであった。

足関節底屈における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合(FAS) (OLEX 期)

評価時期		n/N (%)
サイクル 1	4 週時	150/201 (74.6)
	10-14 週時	82/190 (43.2)
サイクル 2	4 週時	150/188 (79.8)
	10-14 週時	90/184 (48.9)
サイクル 3	4 週時	147/182 (80.8)
	12 週時	108/182 (59.3)

xi) 足関節底屈における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合(OLEX 期)

足関節底屈における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポonderの割合は、以下のとおりであった。

足関節底屈における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポonder [試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者]の割合(FAS) (OLEX 期)

評価時期		n/N (%)
サイクル 1	4 週時	35/201 (17.4)
	10-14 週時	6/190 (3.2)
サイクル 2	4 週時	32/188 (17.0)
	10-14 週時	6/184 (3.3)
サイクル 3	4 週時	36/182 (19.8)
	12 週時	22/182 (12.1)

V. 治療に関する項目

xii) 足関節内反／回外における MAS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 (OLEX 期)

足関節内反／回外の MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

足関節内反／回外における MAS スコアの MP 期及び各 OLEX サイクルの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 (FAS) (OLEX 期)

評価時期		n	平均値±SD
サイクル 1	4 週時	201	-0.90 ± 0.77
	10-14 週時	190	-0.45 ± 0.66
サイクル 2	4 週時	188	-0.94 ± 0.82
	10-14 週時	184	-0.49 ± 0.66
サイクル 3	4 週時	182	-0.96 ± 0.76
	12 週時	182	-0.69 ± 0.78

xiii) 足関節内反／回外における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポンス[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 (OLEX 期)

足関節内反／回外における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポンスの割合は、以下のとおりであった。

足関節内反／回外における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポンス[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 (FAS) (OLEX 期)

評価時期		n/N (%)
サイクル 1	4 週時	107/201 (53.2)
	10-14 週時	62/190 (32.6)
サイクル 2	4 週時	103/188 (54.8)
	10-14 週時	64/184 (34.8)
サイクル 3	4 週時	107/182 (58.8)
	12 週時	78/182 (42.9)

V. 治療に関する項目

xiv) 足関節内反／回外における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポンドー〔試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者〕の割合 (OLEX 期)

足関節内反／回外における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポンドーの割合は、以下のとおりであった。

足関節内反／回外における OLEX サイクルの各評価時点での MAS スコアのレスポンドー〔試験開始時ベースラインから 2 以上低下(改善)した患者〕の割合 (FAS) (OLEX 期)

評価時期		足関節内反／回外
		n/N (%)
サイクル 1	4 週時	38/201 (18.9)
	10-14 週時	7/190 (3.7)
サイクル 2	4 週時	38/188 (20.2)
	10-14 週時	8/184 (4.3)
サイクル 3	4 週時	36/182 (19.8)
	12 週時	21/182 (11.5)

V. 治療に関する項目

xv) 歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 (OLEX 期)

歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

各臨床症状における歩行に関する PRS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時期までの変化量 (FAS) (OLEX 期)

	Total	イニシャルコンタクト	ミッドスタンス (立脚中期)	歩行補助器具 (杖、歩行器等)
MP 期 (本剤群)				
4 週時	0.6 ± 1.3 (n=58)	0.4 ± 0.8 (n=58)	0.2 ± 0.7 (n=58)	0.1 ± 0.5 (n=58)
8 週時	0.4 ± 1.4 (n=58)	0.1 ± 0.8 (n=58)	0.2 ± 0.9 (n=58)	0.1 ± 0.4 (n=58)
12 週時	0.1 ± 1.5 (n=58)	0.1 ± 0.8 (n=58)	-0.1 ± 0.9 (n=58)	0.0 ± 0.4 (n=58)
サイクル 1				
4 週時	1.1 ± 1.6 (n=111)	0.4 ± 0.9 (n=111)	0.6 ± 1.0 (n=111)	0.0 ± 0.3 (n=111)
10-14 週時	0.6 ± 1.6 (n=104)	0.3 ± 0.9 (n=104)	0.3 ± 1.0 (n=104)	0.0 ± 0.5 n= (104)
サイクル 2				
4 週時	1.1 ± 1.6 (n=103)	0.4 ± 0.9 n= (103)	0.7 ± 0.9 (n=103)	0.0 ± 0.4 n= (103)
10-14 週時	0.8 ± 1.7 (n=99)	0.3 ± 0.9 (n=99)	0.5 ± 1.0 n= (99)	0.0 ± 0.4 (n=99)
サイクル 3				
4 週時	1.1 ± 1.7 (n=98)	0.5 ± 0.8 (n=98)	0.6 ± 1.2 (n=98)	0.0 ± 0.3 (n=98)
12 週時	0.8 ± 1.7 (n=98)	0.3 ± 0.9 (n=98)	0.5 ± 1.1 n= (98)	0.0 ± 0.4 (n=98)

平均値 ± SD

xvi) 10 メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから OLEX サイクル 3 の終了時までの変化量 (OLEX 期)

10 メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから OLEX サイクル 3 の終了時 (投与 12 週時) までの変化量は、以下のとおりであった。

10 メートル歩行における速度及び時間の試験開始時ベースラインから OLEX サイクル 3 の終了時までの変化量 (FAS) (OLEX 期)

	速度 (m/秒)	時間 (秒)
至適速度	0.020 ± 0.116 (93/182)	-0.06 ± 10.67 (93/182)
最高速度	0.005 ± 0.173 (93/182)	-0.19 ± 10.18 (93/182)

平均値 ± SD (n/N)

V. 治療に関する項目

xvii) 医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 (MP 期、OLEX 期)

ベースライン(LITP 又は MP 期の治療開始時)から各評価時点までの各評価者による CGI スコアの変化量は、以下のとおりであった。

医師、患者及び介護者の評価による CGI スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量(FAS) (MP 期、OLEX 期)

評価時期		医師		患者		介護者	
		n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
MP 期							
	4 週時	104	1.4 ± 1.9	104	0.9 ± 2.1	43	1.3 ± 2.1
	12 週時	104	0.8 ± 1.5	104	0.5 ± 1.8	43	1.0 ± 1.8
OLEX 期							
サイクル 1	4 週時	194	2.4 ± 2.1	194	1.6 ± 2.6	63	1.9 ± 2.2
	10-14 週時	183	1.6 ± 1.9	183	1.3 ± 2.5	58	1.6 ± 2.3
サイクル 2	4 週時	182	2.4 ± 2.2	182	1.8 ± 2.6	58	1.9 ± 2.1
	10-14 週時	178	1.6 ± 2.0	178	1.3 ± 2.3	57	1.3 ± 2.5
サイクル 3	4 週時	176	2.4 ± 2.2	176	1.8 ± 2.7	56	2.1 ± 2.5
	12 週時	176	2.0 ± 2.2	176	1.3 ± 2.5	57	1.9 ± 2.1

V. 治療に関する項目

xviii) PSPS*の試験開始時ベースラインからの変化量(OLEX 期)

試験開始時ベースラインから 4 週時及び 12 週時までの PSPS の変化量は、以下のとおりであった。

各評価時点での PSPS の試験開始時ベースラインからの変化量(FAS) (OLEX 期)

評価項目 ^{a)}	評価時期	サイクル 1		サイクル 2		サイクル 3	
		n	平均値±SD	n	平均値±SD	n	平均値±SD
1	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-2.0 ± 3.4	182	-2.5 ± 3.4	176	-2.5 ± 3.5
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-1.9 ± 3.2	178	-2.0 ± 3.3	176	-2.3 ± 3.6
2	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-1.0 ± 2.7	182	-1.1 ± 2.7	176	-1.1 ± 2.7
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-0.8 ± 2.6	178	-1.0 ± 2.7	176	-1.0 ± 2.7
3	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-1.0 ± 2.7	182	-1.1 ± 2.7	176	-1.0 ± 2.8
	OLEX 各サイクル投与終了時	183	-0.7 ± 2.9	178	-0.8 ± 2.9	176	-1.1 ± 2.7
4	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-0.7 ± 2.6	182	-1.0 ± 2.7	176	-0.9 ± 2.7
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-0.7 ± 2.6	178	-0.8 ± 2.7	176	-0.9 ± 2.6
5	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-0.4 ± 1.1	182	-0.4 ± 1.1	176	-0.4 ± 1.1
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-0.3 ± 1.1	178	-0.4 ± 1.2	176	-0.4 ± 1.1
6	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-0.4 ± 1.2	182	-0.5 ± 1.2	176	-0.4 ± 1.2
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-0.3 ± 1.2	178	-0.3 ± 1.3	176	-0.5 ± 1.2
7	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-0.4 ± 1.1	182	-0.4 ± 1.3	176	-0.4 ± 1.2
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-0.3 ± 1.2	178	-0.3 ± 1.2	176	-0.4 ± 1.1
8	OLEX 各サイクル 4 週時	194	-0.6 ± 1.1	182	-0.7 ± 1.1	176	-0.7 ± 1.1
	OLEX 各サイクル 投与終了時	183	-0.6 ± 1.1	178	-0.6 ± 1.2	176	-0.7 ± 1.1
9	OLEX 各サイクル 4 週時	64	-1.9 ± 2.8	57	-2.0 ± 2.9	54	-2.0 ± 2.7
	OLEX 各サイクル 投与終了時	62	-1.6 ± 3.0	54	-2.1 ± 3.0	49	-1.9 ± 2.9

a) <評価項目>

1. 通常、患側の脚にどの程度のつっぱり感を感じましたか
2. 通常、患側の足首にどの程度の痛みを感じましたか
3. 通常、患側の足にどの程度の痛みを感じましたか
4. 通常、患側の脚にどの程度の痛みを感じましたか
5. 患側の足首の痛みは、どのくらいの頻度で感じましたか
6. 患側の足の痛みは、どのくらいの頻度で感じましたか
7. 患側の脚の痛みは、どのくらいの頻度で感じましたか
8. 患側の脚の攣縮(震え、けいれん)は、どのくらいの頻度で感じましたか
9. 患側の脚の攣縮(震え、けいれん)を感じた時、それはどの程度強い/激しいものでしたか

*: PSPS は、95 ページ参照

V. 治療に関する項目

xix) 観察期間別(投与間隔別)有効性への影響

以下の評価項目について、観察期間(投与間隔)を3区分[10週間(投与67~73日後)、10週間超12週間以内(投与74~87日、以降12週間と記載)、12週間超14週間以内(投与88~101日後、以降14週間と記載)]に分け、有効性への影響を検討した。本解析は、OLEX サイクル1及び2でいずれも同じ区分であった症例のみを対象とした。OLEX 期に移行した202例のうち、サイクル1及び2がいずれも同じ観察期間区分であった患者は137例であり、そのうち「10週間」は117例、「12週間」は14例、「14週間」は6例であった。

1) MAS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量

(V. 治療に関する項目 3. (2)用法用量の設定経緯・根拠の項参照)

2) MAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから1以上低下(改善)した患者]の割合

足関節底屈及び足関節内反/回外におけるMAS スコアのレスポンドーの観察期間別割合は次のとおりであった。

OLEX サイクル1及び2で同じ観察期間区分であった症例における観察期間別の、足関節底屈及び足関節内反/回外のMAS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから1以上低下(改善)した患者]の割合(FAS) (OLEX 期)

		全例 (N=202)	10週間 (N=117)	12週間 (N=14)	14週間 (N=6)
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
足関節底屈					
サイクル1	4週時	150/201 (74.6)	80/117 (68.4)	12/14 (85.7)	5/6
	10-14週時	82/190 (43.2)	47/117 (40.2)	10/14 (71.4)	3/6
サイクル2	4週時	150/188 (79.8)	90/117 (76.9)	12/14 (85.7)	5/6
	10-14週時	90/184 (48.9)	51/117 (43.6)	10/14 (71.4)	2/5
サイクル3	4週時	147/182 (80.8)	86/115 (74.8)	13/14 (92.9)	4/5
	12週時	108/182 (59.3)	60/116 (51.7)	9/14 (64.3)	2/5
足関節内反/回外					
サイクル1	4週時	107/201 (53.2)	59/117 (50.4)	4/14 (28.6)	3/6
	10-14週時	62/190 (32.6)	36/117 (30.8)	4/14 (28.6)	2/6
サイクル2	4週時	103/188 (54.8)	59/117 (50.4)	5/14 (35.7)	4/6
	10-14週時	64/184 (34.8)	37/117 (31.6)	4/14 (28.6)	2/5
サイクル3	4週時	107/182 (58.8)	62/115 (53.9)	8/14 (57.1)	3/5
	12週時	78/182 (42.9)	46/116 (39.7)	4/14 (28.6)	1/5

V. 治療に関する項目

■抗A型ボツリヌス毒素抗体

抗A型ボツリヌス毒素抗体の検査は、最初に蛍光免疫測定法(FIA)の抗体検査を実施し、FIAで陽性を示した検体のみ片側横隔膜アッセイ(HDA)で中和抗体を測定した。

FIA又はHDAで抗A型ボツリヌス毒素抗体陽性であった10例の測定結果は下表のとおりであった。なお、試験開始時ベースライン時のFIA検査で陰性、治験期間中にボーダーラインを示した本剤投与例の1例において、4週時、MP期終了時(12週時)及び治験終了時で、足関節の底屈におけるMASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量はいずれも0.00、足関節の内反/回外におけるMASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量は-1.0、-1.5、-2.0であった。歩行に関するPRSスコアの評価は実施されなかった。また、試験開始ベースライン時から治験終了時までHDA検査で陽性を示した本剤投与例の1例では、4週時、MP期終了時(12週時)及び治験終了時で、足関節の底屈及び足関節の内反/回外におけるMASスコアの試験開始時ベースラインからの変化量はいずれも0.00、歩行に関するPRSスコアは0.0、0.0、2.0であった。

安全性については、陽性例において本剤と因果関係のある有害事象は認められなかった。

FIA 又は HDA で抗 A 型ボツリヌス毒素抗体陽性であった患者の一覧

患者番号	他のボツリヌス毒素製剤による治療歴	試験開始ベースライン時		MP 期終了時		治験終了時	
		FIA	HDA	FIA	HDA	FIA	HDA
本剤投与群(MP 期)							
1	あり	陽性	陰性	陰性	NA	NA	NA
2	あり	陽性	陰性	陰性	NA	陰性	NA
3	なし	陰性	NA	陰性	NA	陽性	ボーダーライン
4	あり	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
プラセボ投与群(MP 期)							
5	なし	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	NA
6	なし	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	NA
7	あり	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
8	あり	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
9	あり	陽性	ボーダーライン	陰性	NA	陰性	NA
10	なし	陰性	NA	陰性	NA	陽性	陰性

FIA: Fluorescence Immunoassay、HDA: Hemidiaphragm Assay

NA: 該当なし

■安全性

副作用(治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象)の発現率

LITP 期

安全性解析対象集団 11 例のうち、副作用は認められなかった。また、死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用も認められなかった。

MP 期

安全性解析対象集団 208 例のうち、副作用は本剤群(104 例)で 6 例(5.8%)、プラセボ群(104 例)で 5 例(4.8%)に発現した。副作用の内訳は、本剤群で筋力低下 2 例(1.9%)、便秘、倦怠感、蜂巣炎及び排尿後の尿滴下各 1 例(1.0%)、プラセボ群で筋肉痛 3 例(2.9%)、筋力低下 2 例(1.9%)、四肢痛、失禁、神経因性膀胱、挫傷、転倒及び浮動性めまい各 1 例(1.0%)であった。重篤な副作用は本剤群で 1 例(蜂巣炎)に認められた。死亡、投与中止に至った副作用は認められなかった。

OLEX 期

安全性解析対象集団 202 例のうち、副作用は 14 例(6.9%)に発現した。副作用の内訳は、筋力低下 3 例(1.5%)、四肢不快感、便秘、転倒、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2 例(1.0%)、関節痛、筋肉痛、四肢痛、靭帯捻挫、頻尿、尿閉、皮下出血、過角化、及び麻痺が各 1 例(0.5%)であった。投与中止に至った副作用は便秘が 1 例(0.5%)認められた。死亡、重篤な副作用は認められなかった。

OLEX サイクル別では、投与 1 回目(202 例)、2 回目(190 例)及び 3 回目(184 例)で発現した副作用は、それぞれ 4 例(2.0%)、4 例(2.1%)及び 8 例(4.3%)であった。

V. 治療に関する項目

脳卒中後の下肢痙縮に対する海外第Ⅲ相試験(海外 SP3002 試験)¹⁶⁾

項目	内容
目的	脳卒中後の下肢痙縮患者を対象に、プラセボに対する本剤の有効性の検証、及び安全性、反復投与時の効果持続性と忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は、二重盲検主要評価期(MP 期)と非盲検反復投与期(OLEX 期)の 2 つの連続する投与期で構成されている。 MP 期: 多施設共同、前向き、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検試験 OLEX 期: 多施設共同、前向き、非盲検試験
対象	脳卒中後の下肢痙縮患者 289 例(MP 期:289 例、OLEX 期:269 例)
主な選択基準	脳卒中後の下肢痙縮の患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男女 ● 3 ヶ月以上前の脳卒中による下肢痙縮が、医師によって診断された患者 ● 10 メートル以上歩行できる患者(介護者 1 名の介助と共に、装具、ステッキ、松葉づえ、三輪又は四輪歩行器のような補助器具も許容可能。車椅子を必要とする患者及びこれらの補助器具を用いても 10 メートル以上歩行困難な患者は不適格) ● 足関節底屈の AS スコアが 2 以上である患者 ● 歩行障害の原因となる内反尖足の臨床症状を有する患者 ● 医師の経験から、下肢痙縮部位に本剤を合計 400 U 投与する必要があると判断された患者 ● ボツリヌス毒素製剤による治療歴がない患者(スクリーニング前 12 ヶ月以上ボツリヌス毒素製剤による下肢痙縮に対する治療がない場合を「治療歴がない」と定義)、又はボツリヌス毒素製剤による治療をスクリーニング前 16 週以内に実施していない患者 ● 下肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤による前治療歴がある患者の場合: A 型ボツリヌス毒素、B 型ボツリヌス毒素の直近の投与量は、本剤の 300~400 U 相当でなければならない。
試験方法	MP 期と OLEX 期の 2 つの連続する投与期で構成されている。 MP 期 : 二重盲検下で本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比で患者を無作為に割付け、いずれか単回筋肉内投与し、12 週間の観察期間を設けた。本剤の投与量は 400U とした。 OLEX 期 : MP 期で適格と判定された患者に対して、非盲検下に本剤 400U を 12 週間隔で 3 回筋肉内投与した。 筋肉内投与[足関節底屈筋(腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋)]は四つの投与筋のうち一つだけ投与しないことを許容した。
評価項目	<主要評価項目(MP 期)> <ul style="list-style-type: none"> ・ 足関節底屈における 4 週時の AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 ・ 医師による 12 週時の有効性の全般的評価 等 <副次評価項目(MP 期)> <ul style="list-style-type: none"> ・ 足関節底屈における 8 週時及び 12 週時の AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量 ・ 足関節底屈における AS スコアのレスポンス[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 等 <安全性>
解析方法	主要評価項目である足関節底屈における 4 週時の AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量は、AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量を従属変数、独立変数として投与群、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×投与群を交互作用項、来院を反復因子、共変量を足関節底屈の AS スコアの試験開始時ベースライン値、年齢及び BMI とした Mixed-Model for Repeated Measurements (MMRM) 法により、本剤群とプラセボ群の最小二乗平均値の差を比較した(有意水準: 両側 5%)。検証的検定は FAS (治験薬を 1 回以上投与された患者)を対象とし、Observed Case (OC)の場合での MMRM 法による解析を行った。その他の解析はすべて探索的に行った。

AS は、93 ページ参照

V. 治療に関する項目

結果

■有効性

i) 足関節底屈における AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(主要評価項目:4 週時、副次評価項目:8 及び 12 週時)

主要評価項目である足関節底屈における 4 週時の AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の本剤群とプラセボ群の差(95 %信頼区間)は、0.0(-0.1, 0.2)であり、統計学的に有意な差は認められなかった(p=0.777)。8 週時及び 12 週時においても、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった(p=0.437 及び p=0.567)。

足関節底屈における AS スコアの試験開始時ベースラインからの変化量(FAS、OC) (MP 期)

試験開始時ベースラインから各時点の変化量及び変化量の差		本剤群 (n=144)	プラセボ群 (n=145)
試験開始時 ベースライン	平均値±SD	2.8 ± 0.7	2.8 ± 0.7
4 週時	平均値±SD	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.8
	試験開始時ベースラインとの差(最小二乗平均値) ±SE (MMRM)	-0.4 ± 0.06	-0.4 ± 0.06
	最小二乗平均値の差 [95 % CI ^{a)} , p 値 ^{b)}	0.0 ± 0.08 [-0.1, 0.2], p=0.777	
8 週時	試験開始時ベースラインとの差(最小二乗平均値) ±SE (MMRM)	-0.4 ± 0.06	-0.4 ± 0.06
	最小二乗平均値の差 [95 % CI ^{a)} , p 値 ^{b)}	-0.1[-0.2, 0.1], p=0.437	
12 週時	試験開始時ベースラインとの差(最小二乗平均値) ±SE (MMRM)	-0.2 ± 0.05	-0.1 ± 0.05
	最小二乗平均値の差 [95 % CI ^{a)} , p 値 ^{b)}	0.0[-0.2, 0.1], p=0.567	

a) 本剤群-プラセボ群

b) 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×投与群を交互作用項、来院を反復因子、試験開始時ベースラインの AS スコア、年齢及び BMI を共変量とした MMRM

ii) 主要評価項目:医師による 12 週時の有効性の全般的評価(Global Assessment of Efficacy)

主要評価項目である医師による投与 12 週時の有効性の全般的評価は次のとおりであり、両群間に統計学的に有意差は認められなかった(p=0.804)。

医師による 12 週時の有効性の全般的評価(FAS、WC) (MP 期)

有効性の 全般的評価	本剤群 (n=144)	プラセボ群 (n=145)	p 値
	例数 (%)	例数 (%)	
Very good	5 (3.5)	7 (4.8)	p=0.804
Good	41 (28.5)	33 (22.8)	
Moderate	32 (22.2)	39 (26.9)	
Poor	66 (45.8)	66 (45.5)	

Wilcoxon の順位和検定

V. 治療に関する項目

iii) 副次評価項目:足関節底屈における AS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合

足関節底屈における AS スコアのレスポンドーの割合は以下のとおりで、いずれの評価時点でも両群間に統計学的に有意な差は認められなかった(4 週時 p=0.868、8 週時 p=0.443、12 週時 p=0.771)。

足関節底屈における AS スコアのレスポンドー[試験開始時ベースラインから 1 以上低下(改善)した患者]の割合 (FAS、WC) (MP 期)

	本剤群 (n=144)	プラセボ群 (n=145)	オッズ比[95%信頼区間]	p 値
	例数 (%)	例数 (%)		
投与 4 週後	53 (36.8)	51 (35.2)	1.04 [0.63, 1.73]	0.868
投与 8 週後	55 (38.2)	48 (33.1)	1.22 [0.73, 2.03]	0.443
投与 12 週後	27 (18.8)	24 (16.6)	1.10 [0.57, 2.13]	0.771

ロジスティック回帰分析

■転倒回数

MP 期

MP 期では、投与来院 (MP 期のベースライン) 前の 7 日間での転倒回数を変化量のベースライン値としたところ、すべての評価時点で、ほとんどの患者の過去 7 日間での転倒回数が 0 であったため、平均値及び変化量は試験を通じて 0 であり、投与群間での差異は確認できなかった。

OLEX 期

OLEX 期では、各サイクルの投与来院 (サイクル 1,2,3 のベースライン) 前の 7 日間での転倒回数を変化量のベースライン値としたところ、すべての評価時点で、ほとんどの患者の過去 7 日間での転倒回数が 0 であったため、平均値及び変化量は試験を通じて 0 であり、各サイクル間での差異は確認できなかった。

■安全性

副作用 (治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象) の発現率

MP 期

安全性解析対象集団 289 例のうち、副作用は本剤群 (144 例) で 4 例 (2.8%)、プラセボ群 (145 例) で 9 例 (6.2%) に発現した。副作用の内訳は、本剤群で四肢痛、筋力低下、口内乾燥、霧視及び注射部位疼痛各 1 例 (0.7%)、プラセボ群で末梢性浮腫 2 例 (1.4%)、四肢痛、筋力低下、便秘、口内乾燥、注射部位疼痛、注射部位紅斑、転倒、発疹及び顔面腫脹各 1 例 (0.7%) が認められた。投与中止に至った副作用は、本剤群において、筋力低下及び霧視各 1 例であった。死亡、重篤な副作用は認められなかった。

OLEX 期

安全性解析対象集団 269 例のうち、副作用は 19 例(7.1%)に発現した。副作用の内訳は、筋力低下及び口内乾燥各 3 例(1.1%)、注射部位疼痛 2 例(0.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、皮膚感染、四肢痛、筋攣縮、筋肉疲労、不全片麻痺、錯感覚、傾眠、無力症、末梢腫脹、歩行障害、注射部位変色、注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位腫脹、咳嗽及び霧視各 1 例(0.4%)認められた。投与中止に至った副作用は、筋力低下及び歩行障害各 1 例であった。死亡、重篤な副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

脳疾患を原因とする同側の upper 肢・下肢痙縮に対する海外第Ⅲ相試験(海外 3053 試験)^{7,8)}

項目	内容													
目的	脳疾患を原因とする同側の upper 肢及び下肢痙縮を有する患者を対象に用量漸増法による3回の投与サイクルを通して、本剤を最大800 U投与したときの安全性と有効性を検討する。													
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検、非無作為化、単一群、用量漸増試験													
対象	脳疾患を原因とする同側の upper 肢及び下肢痙縮、若しくは脳又は脳幹領域の疾患を原因とする両側性の症状を有する患者155例													
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳疾患を原因とする同側の upper 肢及び下肢痙縮を有する患者、若しくは試験期間中に両側の治療を行わないことに同意した脳又は脳幹領域の疾患を原因とする両側性の症状を有する患者 ● 適切な医師(神経内科医など)によって、痙縮に至った疾患を診断されてから12週間以上経過している患者 ● ASスコアが2以上の局所性痙縮を有する患者 ● 試験担当医師により、試験期間中に全身投与量として本剤800 Uが必要と考えられた患者 													
試験方法	投与後12～16週間の観察期を設けた3回の投与サイクルを設定した。本剤は、同側の上下肢にのみ投与した。upper 肢のみ、下肢のみ又は上下肢に対して、以下の用量を投与した。													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象</th> <th>本剤用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与1回目</td> <td>upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢</td> <td>合計 400 U</td> </tr> <tr> <td>投与2回目</td> <td>upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢</td> <td>合計 600 U</td> </tr> <tr> <td>投与3回目</td> <td>同側の upper 肢及び下肢</td> <td>原則合計800 U ※ 临床上又は安全性の理由から800 Uの投与が妥当ではないと判断された場合、600 U以上800 U未満の用量範囲で投与</td> </tr> </tbody> </table>		対象	本剤用量	投与1回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 400 U	投与2回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 600 U	投与3回目	同側の upper 肢及び下肢	原則合計800 U ※ 临床上又は安全性の理由から800 Uの投与が妥当ではないと判断された場合、600 U以上800 U未満の用量範囲で投与
		対象	本剤用量											
	投与1回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 400 U											
	投与2回目	upper 肢のみ、下肢のみ、同側の upper 肢及び下肢	合計 600 U											
投与3回目	同側の upper 肢及び下肢	原則合計800 U ※ 临床上又は安全性の理由から800 Uの投与が妥当ではないと判断された場合、600 U以上800 U未満の用量範囲で投与												
	注) 本剤は、筋電計、ステイミュレーター又は超音波検査を用いて投与する筋を特定し、投与部位を同側の体肢として試験期間を通じて変更しないこととした。													
評価項目	<安全性評価項目> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、抗A型ボツリヌス毒素抗体 等 <有効性評価項目> 各臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量 等													
解析方法	<安全性評価項目> 安全性解析対象集団は試験薬を1回以上投与されたすべての患者を含めた。FASは安全性解析対象集団と一致し、すべての有効性解析に用いた。PPSはFASのうち試験実施計画書からの重大な逸脱がない患者と定義した。 <有効性評価項目> すべての有効性解析は主にFASを対象とし、感度分析としてPPSを対象に実施した。連続変数(測定値及び試験開始時ベースラインからの変化量)は欠測値の数、観測値の数、平均値、SD、中央値、四分位数、最小値、及び最大値を示した。質的変数については、データ数及び割合並びにシフトテーブルを示した。95%信頼区間も算出した。													

AS スコアは、93 ページ参照。
承認された用法用量については、次頁を参照

V. 治療に関する項目

本項に記す、海外第Ⅲ相試験(海外 3053 試験)^{7,8)}の結果をもとに、承認された本剤の用法・用量は以下のとおりである。

6. 用法及び用量

〈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

〈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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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⁸⁾、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。

結果

■投与部位及び投与量

サイクル別の投与部位

投与サイクル	投与部位	n (%)
投与 1 回目 (n=155)	上肢のみ	46 (29.7)
	上下肢	97 (62.6)
	下肢のみ	12 (7.7)
投与 2 回目 (n=152)	上肢のみ	15 (9.9)
	上下肢	136 (89.5)
	下肢のみ	1 (0.7)
投与 3 回目 (n=140)	上肢のみ	3 (2.1)
	上下肢	137 (97.9)
	下肢のみ	0

V. 治療に関する項目

サイクル別の投与量

投与サイクル	投与量(U)	n(%)
投与 1 回目 (n=155)	≥375 - <400	14 (9.0)
	400	141 (91.0)
投与 2 回目 (n=152)	≥560 - <600	13 (8.6)
	600	138 (90.8)
	625	1 (0.7)
投与 3 回目 (n=140)	500	1 (0.7)
	≥600 - <700	8 (5.7)
	≥700 - <800	15 (10.7)
	800	116 (82.9)

投与部位別投与量

臨床症状	投与量(U)
上肢痙縮	
肩内旋/肩伸展/肩内転	100-250
肘屈曲	150-300
肘伸展	50-100
前腕回内	75-100
手関節屈曲	75-150
握りこぶし状変形	75-150
掌中の母指屈曲	50-100
下肢痙縮	
股関節屈曲	100-400
股関節内転	100-400
股関節内旋	100-400
膝関節屈曲	125-400
膝関節伸展	100-400
内反尖足	100-400
外反尖足	100-400
母趾伸展	25-100
足趾屈曲	50-100

V. 治療に関する項目

■安全性

安全性解析対象集団155例のうち、副作用は17例(11.0%)に認められた。主な副作用は、四肢痛3例(1.9%)、嚥下障害及び筋力低下各2例(1.3%)であった。投与中止に至った副作用は4例にみられ、複視、無力症、疲労1例、並びに筋力低下、嚥下障害、口内乾燥各1例であった。死亡、重篤な副作用は認められなかった。

なお、投与サイクル別の副作用は、投与1回目(155例)で7例(4.5%)、投与2回目(152例)で8例(5.3%)、投与3回目の全例(140例)で4例(2.9%)、投与3回目で800 Uを投与された症例(116例)で3例(2.6%)に発現した。

投与回数 (投与量)	例数	副作用 n(%)
サイクル1 (400 U※1)	155	7(4.5%)
サイクル2 (600 U※2)	152	8(5.3%)
サイクル3 (800 U※1)	140	4(2.9%)
サイクル3 (800 U)	116	3(2.6%)

※1 : 記載の投与量未満の症例を含む

※2 : 記載の投与量未満の症例及び 625U を投与された 1 例を含む

V. 治療に関する項目

■有効性

【有効性評価項目】各臨床症状におけるASスコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量

各臨床症状における AS スコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量は、以下のとおりであった。

上肢痙縮の各臨床症状におけるASスコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量*

臨床症状	肩内旋/ 肩伸展/ 肩内転	肘関節の 屈曲	肘伸展	前腕の回内	手関節の 屈曲	手指関節 の屈曲	母指関節 の屈曲
サイクル 1 4 週時	-0.5±0.8 (n=52)	-0.7±0.8 (n=117)	-0.9±0.8 (n=11)	-1.1±0.6 (n=37)	-0.9±0.8 (n=84)	-0.9±0.8 (n=96)	-0.9±1.0 (n=53)
サイクル 2 4 週時	-0.6±0.9 (n=68)	-0.9±0.8 (n=121)	-0.7±0.8 (n=15)	-1.0±0.9 (n=50)	-1.1±0.9 (n=85)	-1.1±0.9 (n=108)	-1.0±1.2 (n=61)
サイクル 3 4 週時	-0.5±1.0 (n=83)	-1.2±0.9 (n=122)	-0.9±1.0 (n=19)	-1.1±0.9 (n=47)	-1.2±1.1 (n=90)	-1.4±0.9 (n=108)	-1.1±1.3 (n=63)

*: 平均値±SD

AS スコアは、93 ページ参照。

下肢痙縮の各臨床症状におけるASスコアの試験開始時ベースラインから各評価時点までの変化量*

臨床症状	股関節の 屈曲	股関節内転	股関節内旋	膝関節の 屈曲	膝関節伸展	内反尖足	外反尖足
サイクル 1 4 週時	— (n=0)	-0.3±0.5 (n=4)	-1.0 (n=1)	-0.4±0.5 (n=12)	-0.4±0.5 (n=11)	-0.7±0.8 (n=88)	-0.4±1.1 (n=5)
サイクル 2 4 週時	— (n=0)	-0.1±0.7 (n=7)	-0.5±0.7 (n=2)	-0.4±0.8 (n=23)	-0.4±0.6 (n=21)	-0.8±0.9 (n=115)	-0.9±0.6 (n=10)
サイクル 3 4 週時	-0.6±1.5 (n=5)	-0.6±0.8 (n=7)	-0.7±1.5 (n=3)	-0.4±1.2 (n=32)	-0.6±0.6 (n=26)	-1.1±0.9 (n=120)	-0.4±0.7 (n=8)

臨床症状	母趾伸展	足趾屈曲
サイクル 1 4 週時	-0.8±0.9 (n=10)	-0.5±0.8 (n=27)
サイクル 2 4 週時	-0.9±1.1 (n=10)	-0.5±0.7 (n=34)
サイクル 3 4 週時	-0.2±1.3 (n=19)	-0.6±0.8 (n=45)

*: 平均値±SD

AS スコアは、93 ページ参照。

V. 治療に関する項目

【参考】評価項目

MAS (Modified Ashworth Scale) / AS (Ashworth Scale)

他動運動への抵抗感をスコア化することにより痙縮の重症度を評価する尺度。

MAS は AS (5 段階評価:0~4) に 1.5 を加えた 6 段階評価であり、病態の変化をより感受性高く検出できる。

	MAS	AS
0	筋緊張の亢進はない。	同左
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。	同左
1+ (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。	同左
3	かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。	同左
4	患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。	同左

DAS (Disability Assessment Scale: 機能障害スケール)

痙縮に伴う機能障害度を評価する尺度で、日常生活の活動性に対する治療効果の評価に用いられる。主要な DAS 評価項目は 4 つの DAS 項目のうち 1 項目を選択した。

DAS 評価項目	
手の衛生状態	浸軟・潰瘍形成・手掌感染の程度、手掌、及び手の清潔さ、手洗いができるか、爪の手入れができるか、衛生に関わる障害がどの程度日常生活の妨げになっているかを評価する。
着衣動作	患者が衣服(シャツ、上着、手袋等)の着脱をどの程度容易にできるか、また、上肢の位置異常が更衣動作に関してどの程度日常生活の妨げになっているかを評価する。
肢位	上肢の位置異常の程度を評価する。
疼痛	上肢痙縮に関連する疼痛又は不快感の程度を評価する。
評価基準	
0	障害なし
1	軽度の障害(障害が認められるが、正常活動に顕著な支障はない)
2	中等度の障害 (正常活動に多くの努力や補助の両者又はいずれか一方を要する)
3	高度の障害(正常活動が制限される)

CGI (Clinical Global Impression: 機能障害度の全般的印象)

11 段階のリッカートスケール[-5(最悪の状態)~+5(最良の状態)]を用いて痙縮の状態を評価する尺度。

評価は患者、医師、介護者(理学療法士、作業療法士又は介護者)により評価が行われた。

V. 治療に関する項目

GICS (Global Impression of Change Scales: 全般的印象の変化スケール)

7段階のリッカートスケール(-3~+3)を用いて、直近の投与前からの痙縮の全般的な変化を評価。

評価基準	
+3	Very much improved (極めて著しい改善)
+2	Much improved (著しい改善)
+1	Minimally improved (軽度の改善)
0	No change (変化なし)
-1	Minimally worse (軽度の悪化)
-2	Much worse (著しい悪化)
-3	Very much worse (極めて著しい悪化)

PRS ((Gait) Physician Rating Scale)

観察による歩行の評価スケール。イニシャルコンタクト、ミッドスタンス(立脚中期)、及び歩行補助器具の項目について評価し、歩行に関する PRS の合計スコアは、-1(最も悪い)から 9(最も良い)の 11 段階で評価し、点数が高いほど自力歩行ができることを意味する。

患者が歩行補助器具(歩行器、松葉杖、杖、及び整形外科靴を含むが、スプリント装具及び装具は含まない)の有無にかかわらず、10メートルを自立(他人による補助を必要としない)で歩行できる場合のみ、この評価を実施することとしている。

歩行パラメータ	定義	下肢スコア
イニシャルコンタクト	つま先	0
	足の前部	1
	足底全面	2
	踵	3
ミッドスタンス(立脚中期)	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
	時折踵/足底全面 踵/つま先(正常な歩行周期)	2 3
歩行補助器具	歩行器(前方/後方)、補助をつけて	0
	歩行器(自力で)	1
	松葉杖、杖	2
	なし、自力で 10メートル	3

V. 治療に関する項目

PSPS (Patient's Assessment of Spasticity, Pain, and Spasms)

患者による痙縮、疼痛、及び痙攣の評価に用いられる。

評価項目		評価基準
1	通常、患側の脚にどの程度のつっぱり感を感じましたか？	「0 = No tightness at all (つっぱり感はまったく感じなかった)」～「10 = Extremely tight (極度につっぱり感があった)」の 11 段階で評価
2	通常、患側の足首にどの程度の痛みを感じましたか	「0 = No pain at all (まったく痛みは感じなかった)」～「10 = Pain as bad as I can imagine (今までに感じたことのない痛みを感じた)」の 11 段階で評価
3	通常、患側の足にどの程度の痛みを感じましたか	
4	通常、患側の脚にどの程度の痛みを感じましたか	
5	患側の足首の痛みは、どのくらいの頻度で感じましたか	
6	患側の足の痛みは、どのくらいの頻度で感じましたか	以下の 5 段階で評価 1 = Never (まったく感じない) 2 = Rarely (滅多に感じない) 3 = Sometimes (時折感じた) 4 = Often (頻繁に感じた) 5 = Always (常に感じた)
7	患側の脚の痛みは、どのくらいの頻度で感じましたか	
8	患側の脚の攣縮(震え、けいれん)は、どのくらいの頻度で感じましたか	
9	患側の脚の攣縮(震え、けいれん)を感じた時、それはどの程度強い／激しいものでしたか	
		「0 = Not intense at all (まったく強くなかった)」～「10 = Extremely intense (極度に強かった)」の 11 段階で評価

Global assessment of efficacy

有効性の全般的評価に用いる 4 段階評価。

評価基準	
1	Very good (非常に良い)
2	Good (良い)
3	Moderate (中等度)
4	Poor (悪い)

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

特定使用成績調査

① 特定使用成績調査(上肢痙縮又は下肢痙縮) (計画中)

試験の目的	通常診療下で上肢痙縮患者又は下肢痙縮患者に本剤を投与した場合の安全性に関する情報を収集し、適正に使用するための情報を得る。また、投与間隔(12 週未満、12 週以上)の及ぼす遠隔筋及び転倒への影響について検討する。
調査方式	中央登録方式
調査症例予定数	940 例(安全性評価対象例数)
観察期間	本剤投与開始日から 52 週間

② 特定使用成績調査(上肢痙縮及び下肢痙縮) (計画中)

試験の目的	通常診療下で、上肢痙縮及び下肢痙縮患者に本剤を投与した場合の安全性に関する情報を収集し、適正に使用するための情報を得る。また、本剤合計 400 U 超を長期使用した場合の遠隔筋及び転倒への影響について検討する。
調査方式	中央登録方式
調査症例予定数	340 例(安全性評価対象例数)
観察期間	本剤投与開始日から 52 週間

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

同系統:A型ボツリヌス毒素、B型ボツリヌス毒素

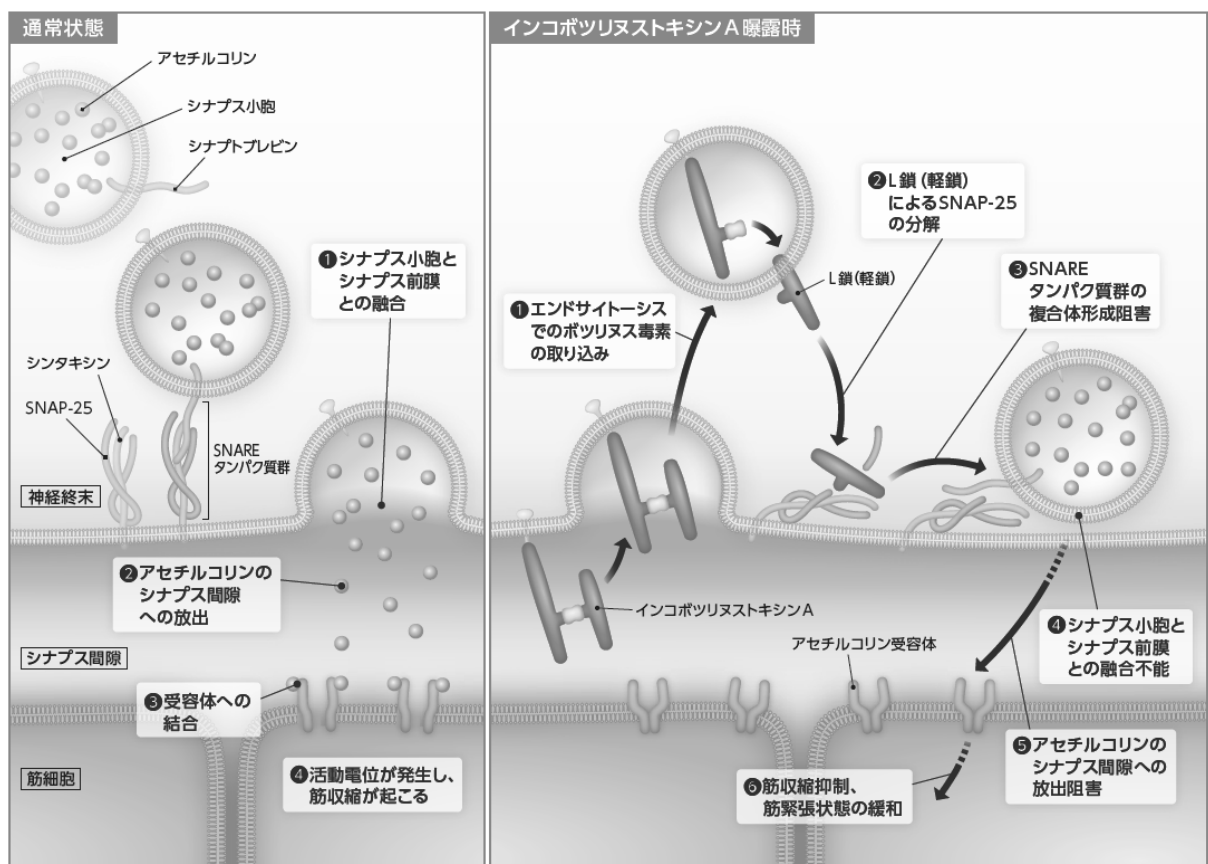
注意:関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

インコボツリヌストキシンAは、末梢神経筋接合部における神経終末内でSNAP-25を分解し、シナプス小胞からのアセチルコリンの放出を抑制することで、筋弛緩作用を示すと考えられる¹⁷⁾。

神経筋接合部におけるA型ボツリヌス毒素の作用機序



SNAP-25 : Synaptosomal Associated Protein 25

SNARE : Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor

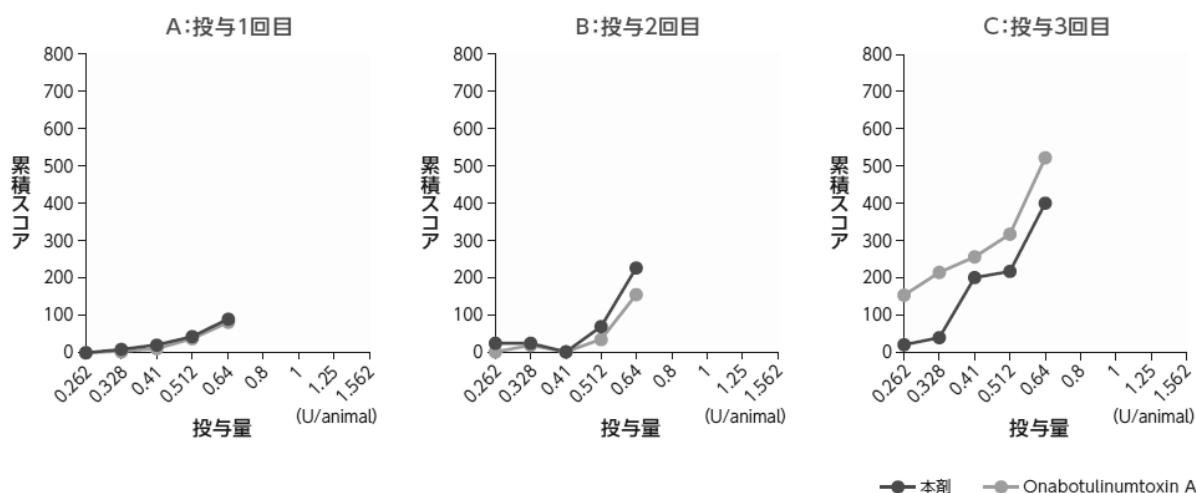
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 筋麻痺作用(マウス)¹⁸⁾

マウスの右後肢腓腹筋に本剤を 3 回筋肉内投与し、右後肢の麻痺累積スコアを比較した結果は以下のとおりであった。

マウス右後肢腓腹筋へ各種 A 型ボツリヌス毒素を筋肉内投与したときの筋麻痺累積スコア



方法: 雄性 CD-1 マウス(各群 10 匹)の右後肢腓腹筋に本剤、OnabotulinumtoxinA (0.262~0.641 U/animal/回) 及び AbobotulinumtoxinA^{注)} (0.640~1.562 U/animal/回)を 3 回筋肉内投与した。2 回目の投与は初回の 6 週間後、3 回目の投与は 2 回目の 13 週間後とした。いずれの投与日も投与 2、4 及び 6 時間後に症状観察を行い、投与日以外は筋麻痺から回復するまで 1 日 1 回後肢の症状を観察して筋麻痺の状態をスコア^{a)}化し、各個体の筋麻痺スコアを群及び投与回ごとに累積し、3 群間で比較検討した。

注) 日本未承認のため、結果は非掲載

- a) 0 点: 正常、1 点: 足趾の屈曲
 2 点: 足趾の屈曲及び足関節の脱力、
 3 点: 後肢を引きずる又は後肢が体に膠着している状態 (完全な麻痺状態)

<作用強度>

OnabotulinumtoxinA : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度 = 1:1)

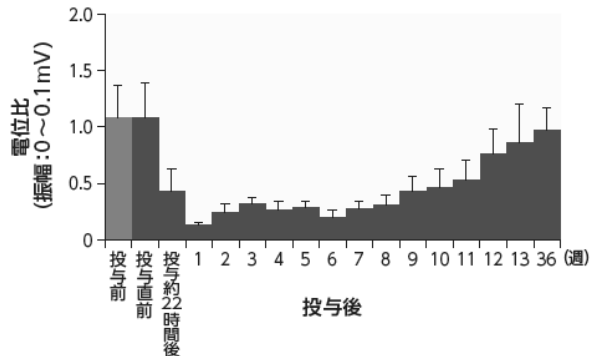
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 筋麻痺作用(サル)¹⁹⁾

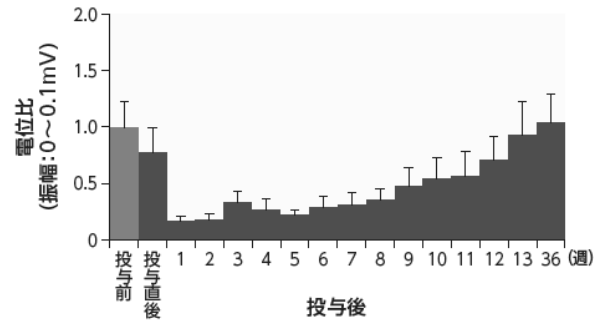
サルの左中臀筋に本剤を単回投与し筋電図を測定したとき、中臀筋活動電位の経時的推移は、以下のとおりであった。

サル中臀筋へ各種 A 型ボツリヌス毒素を筋肉内投与したときの中臀筋活動電位比

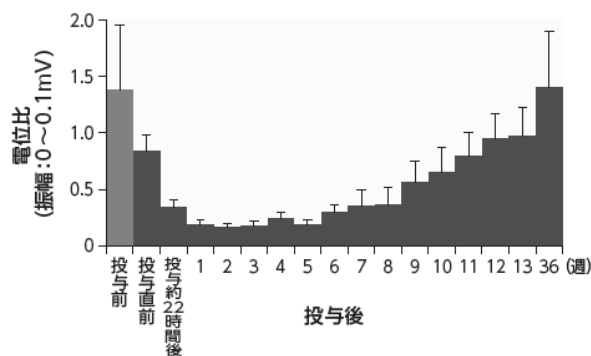
本剤筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午前)



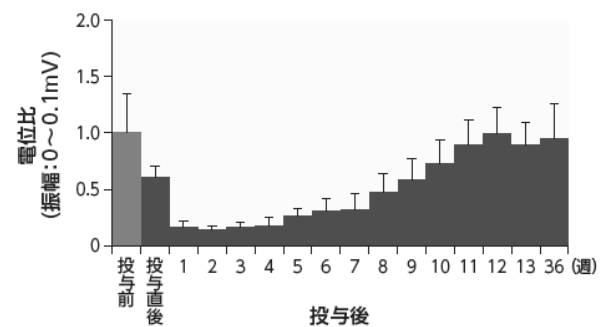
本剤筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午後)



OnabotulinumtoxinA 筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午前)



OnabotulinumtoxinA 筋肉内投与による中臀筋活動電位比の経時的推移
(振幅:0-0.1 mV、計測:午後)



中臀筋活動電位比 = 左中臀筋活動電位(被験物質投与) / 右中臀筋活動電位(媒体投与)

方法:テレメリー送信器を埋設した雄性カニクイザル(本剤群 6 匹、OnabotulinumtoxinA 群 5 匹)の左中臀筋に本剤又は OnabotulinumtoxinA を 16 LDU/kg で単回筋肉内投与し、覚醒下・非拘束下で筋電図検査を実施した。右中臀筋には媒体(人血清アルブミン含有生理食塩液)を投与し、右中臀筋活動電位に対する左中臀筋活動電位比を算出した。筋線維の活動電位は、0~0.1 mV の振幅でそれぞれ午前及び午後に計測し、計測ポイントは、投与前、投与日、投与 13 週間後までの週 1 回、及び投与 36 週間後とした。

作用強度

OnabotulinumtoxinA : A 型ボツリヌス毒素複合体製剤(本剤と比較した作用強度 = 1:1)

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 筋麻痺作用からの回復(ラット)²⁰⁾

ラットの右後肢腓腹筋に、本剤 0~16LDU/kg を 10 週間(1 回/週)連続筋肉内投与し、筋麻痺作用からの回復を、運動機能検査により検討した。その結果、オープンフィールド試験、尾懸垂中の後肢外転、座位中の足指伸展で評価した筋麻痺作用は、最終投与から 26 週間後までに回復した。

投与部位の右腓腹筋の病理組織学的検査では、最終投与 26 週間後には、本剤の全投与群において筋線維サイズの減少、脂肪組織及びコラーゲンの増加の各所見が軽度となり、部分的に筋萎縮から回復した。

ラットの右後肢腓腹筋へ本剤を筋肉内投与したときの筋麻痺作用からの回復

評価方法	2LDU/kg		8LDU/kg		16LDU/kg	
	最大スコア ^{a)}	回復 ^{b)}	最大スコア ^{a)}	回復 ^{b)}	最大スコア ^{a)}	回復 ^{b)}
オープンフィールド試験	1.2	15 週間	2.2	23 週間	3.0	23 週間
尾懸垂中の後肢外転	0.6	5 週間	1.8	15 週間	2.0	17 週間
座位中の足指伸展	1.3	16 週間	2.0	25 週間	2.0	25 週間

a) 最大スコア:各評価における最大平均スコア

b) 回復:最終投与から完全回復までの期間

方法:各群 6 匹の雄性 Wistar ラットの右後肢腓腹筋に、本剤 0(1 mg/mL 人血清アルブミン含有生理食塩液)、2、8 及び 16 LDU/kg を週 1 回 10 週間連続で筋肉内投与した。初回投与前、投与 1 日目及び 4 日後、2 回目投与以降は投与前、最終投与後から解剖まで 2 週間ごとに 3 種類の試験(①オープンフィールド試験、②尾懸垂中の後肢の外転、③座位中の足指伸展)において筋麻痺の状態をスコア化²¹⁾し、筋麻痺の評価を行った。最終投与 1、17 及び 26 週間後の右腓腹筋について病理組織学的検査(HE 染色、マーチウス・スカーレットブルー染色、NCAM 及びネス鎮に対する免疫組織染色)を実施した。

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

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (2) 2) 薬理学的試験」の項を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

本剤の有効成分であるA型ボツリヌス毒素は生物活性が高く、ごく微量の生体試料中濃度を特異的かつ高感度に定量することは技術的に困難であるため、血中薬物濃度測定を伴う薬物動態試験は実施していない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

(参考: マウス)²¹⁾

本剤又はその有効成分の単回投与毒性試験において、マウスに静脈内投与又は経口投与したときのLD₅₀の比較から、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約0.001%と推測された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考:ラット、マウス)

1) A型ボツリヌス毒素(ラット)²²⁾

ラットの左腓腹筋に、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素(神経毒素)又は複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素(複合体毒素)の各 ¹²⁵I 標識体を、それぞれ約 344 U/animal(約 880~1,210 U/kg)又は約 70 U/animal(約 180~250 U/kg)で単回筋肉内投与(各時点 3 例)した際の組織中総放射能分布率は、投与 0.5 時間後に投与総放射能の大部分(神経毒素:66.6%、複合体毒素:68.7%)が投与筋に留まり、その後経時的に減少して、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.5%及び 1.8%まで減少した。血漿中総放射能分布率の最大値は、神経毒素で投与 6 時間後に 3.9%、複合体毒素で投与 2 時間後に 3.3%であり、投与 48 時間後にはそれぞれ 1.4%及び 0.6%まで低下した。非投与側の筋肉、坐骨神経、脳、肺、消化管、消化管内容物、肝臓及び腎臓における総放射能分布率はわずかであり、組織中放射能の多くは ¹²⁵I 含有ペプチドや遊離 ¹²⁵I 等の低分子代謝物に由来することが示唆された。また、投与筋、血漿及び各組織での総放射能分布率、並びにその経時的変化は、複合タンパク質の有無にかかわらず同様であった。

2) 製剤(マウス)²³⁾

マウスの前脛骨筋に本剤、OnabotulinumtoxinA 又は AbobotulinumtoxinA^{注)}をそれぞれ 0.25、0.25 又は 1.0 U/animal(8.3、8.3 又は 33.3 U/kg)の投与量で単回筋肉内投与(各時点 8 例)し、A 型ボツリヌス毒素による除神経によって筋線維膜に発現する神経細胞接着因子(NCAM)を解析した結果、投与筋及びその周辺筋肉(腓腹筋及び大腿四頭筋)の NCAM の発現量及び経時的変化は、本剤と複合タンパク質を含む A 型ボツリヌス毒素である OnabotulinumtoxinA 及び AbobotulinumtoxinA^{注)}で同様であった。

注):日本未承認

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

(参考:ラット)²²⁾

ラットの左腓腹筋に、複合タンパク質を含まない A 型ボツリヌス毒素(神経毒素)の ¹²⁵I 標識体を約 344 U/animal(約 880~1,210 U/kg)で単回筋肉内投与(各時点 3 例)したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中への累積総放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 72.0 %及び約 0.8 %であった。よって、投与された神経毒素は、他の生体内タンパク質と同様にペプチドや各種アミノ酸等へ代謝・分解された後、主に尿中に排泄されると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素製剤であり、有効成分としてインコボツリヌストキシンA を含有している。A 型ボツリヌス毒素を緊張筋以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがあるため、本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図、超音波検査、又はステイミューレーター等の測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。また、本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮及び下肢痙縮以外には使用しないこと。

(解説)

本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生される毒素であることから、本剤の「用法及び用量」を厳守して使用すること。上肢及び下肢は、複雑に組み合わさった多数の筋が運動や姿勢保持に関与している。また、上肢筋及び下肢筋は、視診や触診が困難な深部(深層部)にある。したがって、本剤の安全性・有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図等測定技術、施注手技に関する十分な知識と経験が必要であり、講習を受講し、実技を習得した資格のある医師に限定している。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群等)又は筋萎縮性側索硬化症患者[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]

(解説)

本剤は、神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより、神経筋伝達障害作用を発揮するため、全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者に投与した場合、症状の増悪が予想されることから設定した。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症症状が発現するおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用すること。

(解説)

本剤の使用に際しては、本剤の特性について文書を用いて患者に十分説明し、本剤に関して十分理解した上で、さらにその旨を文書による同意を得てから投与する必要があるため、患者への説明についての注意を設定した。

・ 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素(一般的名称:インコボツリヌストキシン A)である。

(解説)

本剤は、ボツリヌス菌がつくり出す A 型ボツリヌス毒素(天然のタンパク質)を有効成分とする医薬品であり、ボツリヌス菌そのものを注射するわけではないので、ボツリヌス菌に感染するといった危険性がないことを明確にするため設定した。

・ 本剤の投与は対症療法であり、その効果は通常 12-16 週で消失し、投与を繰り返す必要がある¹⁾。

(解説)

本剤による治療は対症療法であること、及び臨床試験の結果より期待される効果の持続期間が通常 12～16 週であり、治療効果を維持させるためには投与を繰り返す必要があることを示すため設定した。

・ 本剤投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等があらわれることがある。本剤投与開始から 16 週までに会話困難、嚥下障害及び呼吸困難等の体調の変化が生じた場合、直ちに医師の診察を受けること。

(解説)

海外において、本剤投与により投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる会話困難、嚥下障害及び誤嚥性肺炎等が報告されているため設定した。

・ 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。
[9.4、9.5 参照]

(解説)

国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できないため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

- ・ 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出ること。

(解説)

本剤の用法及び用量厳守のため、他の医療施設でボツリヌス毒素製剤の投与を受けている場合には、先に投与されたボツリヌス毒素の効果が消失していることを確認する必要があるため設定した。

- 8.2** 本剤投与後、無力症、筋力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(解説)

一般的に多くの環境下では自動車の運転等機械操作をする際には、体力、筋力、十分な視覚機能が求められるため、機械操作を行う前にこれらの機能を害するような有害事象の発現に注意が必要である。さらに、自動車等の運転は、安全操作にバランス感覚がしばしば必要とされ、同様に運転前にはめまいの症状にも注意が必要である。国内外で本剤投与後に、無力症、筋力低下の副作用があらわれることが報告されていることから、自動車等の機械を操作する際の注意喚起のため設定した。

〈下肢痙縮〉

- 8.3** 下肢の緊張筋への本剤投与に伴う活動性上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

(解説)

国内 3098 試験⁹⁾及び海外 SP3002¹⁶⁾試験成績で認められた転倒と本剤の関連性は明確でなかったものの、一般的に下肢痙縮を有する患者は転倒するリスクが高いと考えられる。それに加えて、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、転倒リスクが増大する可能性も否定できないこと、また転倒は重大な転帰に至る可能性があることから設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 神経筋障害を有する患者(全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く)

本剤の薬理作用のため過度の筋力低下に至り、病状を悪化させるおそれがある。治療上の有益性がリスクを上回る場合にのみ使用し、投与の際には専門医の管理のもとに投与すること。

(解説)

本剤は筋弛緩作用を有するため、神経筋障害を有する患者(全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者又は筋萎縮性側索硬化症患者を除く)に対し本剤を投与すると、筋力低下あるいは萎縮の症状を悪化させる可能性があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。
[8.1、9.5 参照]

(解説)

国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから、妊娠前の投与であってもその後妊娠した場合に胎児への影響を否定できないため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は動物実験で、母動物の体重低値、摂餌量減少及び流産が認められている。また、類薬において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。[8.1、9.4 参照]

(解説)

国内及び海外の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等における本剤の安全性が確認されていないことから設定した。

(「XI. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行に関する情報は得られていない。

(解説)

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児では、安全性が確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ダントロレンナトリウム水和物等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、 フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシン B 硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、 トリヘキシフェニジル塩酸塩 等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類 薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアブリド塩酸塩、スルピリド 等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
他のボツリヌス毒素製剤 [7.3、7.4 参照]	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、筋力低下、嚥下障害等の発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤はともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

(解説)

海外の使用上の注意及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症(頻度不明)

アナフィラキシーを含む重篤かつ即時型の過敏症、血清病等を起こす可能性があるため、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

(解説)

国内及び海外の臨床試験や海外市販後において本剤との関連性が否定できないそう痒感、蕁麻疹、浮腫・腫脹及びアレルギー反応が報告されていることから、過敏症を重大な副作用として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	1～3 % 未満	1 %未満	頻度不明
皮膚		湿疹、紅斑、蕁麻疹、過角化	そう痒症、発疹
消化器		便秘、嚥下障害	悪心、口内乾燥
筋骨格	筋力低下	四肢不快感、関節痛、筋骨格痛、筋肉痛、四肢痛、筋緊張低下	
精神神経系		麻痺	血管迷走神経反応(一過性症候性低血圧、耳鳴、失神)、頭痛、感覚鈍麻
注射部位		皮下出血、注射部位内出血、筋肉内出血	疼痛、炎症、錯感覚、注射部位感覚鈍麻、圧痛、注射部位腫脹、注射部位浮腫、紅斑、そう痒、感染、血腫、出血、挫傷
泌尿器		排尿後の尿滴下、頻尿、尿閉	
その他		構語障害、転倒、血中 CK 増加、靭帯捻挫、末梢性浮腫、倦怠感、蜂巣炎	軟部組織浮腫、腫脹、無力症、インフルエンザ様症状、上咽頭炎

(解説)

国内臨床試験及び海外にて認められた副作用をもとに設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

副作用発現頻度一覧(承認時臨床試験)

〈上肢痙縮〉(承認時臨床試験)

①国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験)^{2,3)}

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験)において、本剤を投与した 108 例中 14 例(13.0%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 4 回(MP 期:1 回 + OLEX 期:3 回)であった。

投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目 ^{a)}
安全性評価例数	108	108	97	88	58
副作用発現例数 (%)	14 (13.0)	9 (8.3)	2 (2.1)	2 (2.3)	1 (1.7)

副作用の種類	発現例数 (%)				
	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目 ^{a)}
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.6)	4 (3.7)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋力低下	4 (3.7)	3 (2.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉内出血	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.7)
湿疹	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
紅斑	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張低下	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) MP 期プラセボ投与例は OLEX 期で本剤投与を受けた際に 1 回目投与として解析されているため、4 回目投与時の症例数は MP 期に本剤投与群のみの症例数を表す。

MedDRA/J Ver 20.1

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

②脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験^{1,4)}

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 SP3001 試験と海外 0410 試験の併合解析)において、本剤を投与した 456 例中 34 例(7.5%)に副作用が発現した。

なお、本剤の投与回数は、海外 SP3001 試験では最大 4 回(MP 期:1 回+OLEX 期:3 回)、海外 0410 試験では最大 6 回(MP 期:1 回+OLEX 期:最大 5 回)であった。

投与回数 ^{a)}	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性評価例数	456	456	429	390	268
副作用発現例数 (%)	34 (7.5)	17 (3.7)	12 (2.8)	9 (2.3)	2 (0.7)

副作用の種類	発現例数 (%)				
	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
筋骨格系および結合組織障害	13 (2.9)	4 (0.9)	4 (0.9)	4 (1.0)	2 (0.7)
筋力低下	7 (1.5)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)
四肢痛	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.4)
筋痙縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	8 (1.8)	7 (1.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (0.9)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.8)	3 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)
注射部位疼痛	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)
熱感	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
複視	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤底筋力低下	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

投与回数 ^{a)}	全体	1回目	2回目	3回目	4回目
副作用の種類	発現例数 (%)				
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

a) 海外 0410 試験で実施した 5 回目 (51 例) 及び 6 回目 (7 例) の投与では副作用が発現しなかったため省略した。
MedDRA/J Ver 20.1

③脳卒中後及び脳卒中以外に起因する上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験⁶⁾

脳卒中後及び脳卒中以外に起因する上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 0607 試験)において、本剤を投与した 192 例中 18 例(9.4%)に副作用が発現した。なお、本剤の投与回数は 1 回であった。

疾患別 ^{a)}	全体	脳卒中	脳卒中以外
安全性評価例数	192	169	23
副作用発現例数 (%)	18 (9.4)	15 (8.9)	3 (13.0)

副作用の種類	発現例数 (%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.2)	7 (4.1)	1 (4.3)
注射部位血腫	4 (2.1)	4 (2.4)	0 (0.0)
注射部位疼痛	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (4.3)
無力症	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.6)	4 (2.4)	1 (4.3)
筋力低下	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (4.3)
関節腫脹	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (4.3)
悪心	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (4.3)
神経系障害	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
血腫	2 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)

a) 「脳卒中以外」に起因する 23 例の疾患は、脳損傷、多発性硬化症、脳性麻痺及びその他であった。

MedDRA/J Ver 20.1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

〈下肢痙縮〉(効能効果追加時臨床試験)

① 国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験)⁹⁾

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験)において、本剤を投与した 212 例中 17 例(8.0%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 4 回(MP 期:1 回 +OLEX 期:3 回)であった。

投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性評価例数	212	212	196	190	93
副作用発現例数 (%)	17 (8.0)	7 (3.3)	4 (2.0)	6 (3.2)	5 (5.4)

副作用の種類	発現例数 (%)				
	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.3)	3 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.1)	2 (2.2)
筋力低下	5 (2.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (1.1)
四肢不快感	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
関節痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
便秘	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
転倒	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
腎および尿路障害	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
排尿後の尿滴下	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
麻痺	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver 22.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

② 脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 SP3002 試験)¹⁶⁾

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外 SP3002 試験)において、本剤を投与した 284 例中 22 例(7.7%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で 4 回(MP 期: 1 回+OLEX 期:3 回)であった。

投与回数	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
安全性評価例数	284	284	256	236	108
副作用発現例数 (%)	22 (7.7)	12 (4.2)	8 (3.1)	7 (3.0)	0 (0.0)

副作用の種類	発現例 (%)				
	全体	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.8)	4 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
注射部位疼痛	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位変色	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.5)	4 (1.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
筋力低下	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋肉疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
不全片麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
霧視	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver 22.0

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

③ 脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外3053試験)^{7,8)}

脳疾患を原因とする同側の下肢及び上肢痙縮患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(海外3053試験)において、本剤を投与した155例中17例(11.0%)に副作用が発現した。なお、投与回数は最大で3回(用量漸増)であった。

投与回数	全体	1回目	2回目	3回目
安全性評価例数	155	155	152	140
副作用発現例数 (%)	17 (11.0)	7 (4.5)	8 (5.3)	4 (2.9)

副作用の種類	発現例 (%)			
	全体	1回目	2回目	3回目
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.9)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)
四肢痛	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	0 (0.0)
筋力低下	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.2)	2 (1.3)	3 (2.0)	0 (0.0)
無力症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位結節	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
嚥下障害	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
複視	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
徐脈	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
よだれ	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血腫	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA/J Ver 22.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

A型ボツリヌス毒素の過量投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する様々な症状を伴う強い神経筋麻痺が生じることがある。過量投与の症状は、全身の筋力低下、眼瞼下垂、複視、呼吸困難、発語困難、言語障害、呼吸筋麻痺又は嚥下障害等であり、誤嚥性肺炎の原因となることもある。

(解説)

用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用が発現することがあり、その症状や兆候は本剤の投与直後に発現しないこともある。また、投与筋以外の遠隔筋に対する影響による筋力低下、嚥下障害、誤嚥性肺炎による死亡がまれに報告されているため設定した。

また、動物実験において遠隔筋への影響(「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)に関する報告があるため設定した。

13.2 処置

投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺等)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

(解説)

抗毒素は本剤がすでに膜受容体へ結合し、中毒症状が発現した状態で投与しても無効であることから設定した。A型ボツリヌス毒素に対する抗毒素の効果についてのデータはないため、過量投与により抗毒素を使用する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上使用すること。なお、日本で準備されている抗毒素は、ウマ抗毒素のみである。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50 単位	0.25 mL	20 単位/0.1 mL
	0.5 mL	10 単位/0.1 mL
	1.0 mL	5.0 単位/0.1 mL
	1.25 mL	4.0 単位/0.1 mL
	2.0 mL	2.5 単位/0.1 mL
	2.5 mL	2.0 単位/0.1 mL
	4.0 mL	1.25 単位/0.1 mL
	5.0 mL	1.0 単位/0.1 mL

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
100 単位	0.5 mL	20 単位/0.1 mL
	1.0 mL	10 単位/0.1 mL
	1.25 mL	8.0 単位/0.1 mL
	2.0 mL	5.0 単位/0.1 mL
	2.5 mL	4.0 単位/0.1 mL
	4.0 mL	2.5 単位/0.1 mL
	5.0 mL	2.0 単位/0.1 mL

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
200 単位	0.5 mL	40 単位/0.1 mL
	1.0 mL	20 単位/0.1 mL
	1.25 mL	16 単位/0.1 mL
	2.0 mL	10 単位/0.1 mL
	2.5 mL	8.0 単位/0.1 mL
	4.0 mL	5.0 単位/0.1 mL
	5.0 mL	4.0 単位/0.1 mL

(解説)

本剤の国内臨床試験での調製濃度をもとに、使用される日局生理食塩液の量を設定した。

14.1.2 投与する直前に溶解すること。ただし溶解後は 2 °C～8 °C に保存し、調製 24 時間以内に使用すること。

(解説)

調製後は速やかに使用するように注意するために設定した。調製後に凍結させた場合の安全性は確立していないので、2 °C～8 °C で保存し、調製後は 24 時間以内に使用することと設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

14.1.3 ゴム栓に注射針を垂直に穿刺し、泡立たないように溶解液をゆっくりとバイアル中に注入する。バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。

(解説)

本剤は、未開封状態では陰圧に保たれている。陰圧状態が保たれている場合は、日局生理食塩液を充てんした注射針を瓶に差し込むと、シリンジを押さなくても自然に日局生理食塩液が瓶の中に注入される。自然に日局生理食塩液が注入されない場合は、陰圧状態が保持されていないため設定した。

14.1.4 溶解液注入後、バイアルを丁寧に円を描くように振り混ぜ、転倒させて内容物を溶解液と混和する。変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

(解説)

調製時に泡立たせたり、激しく攪拌すると、タンパク質が変性するおそれがあるため設定した。

14.1.5 混和後の溶液は清澄かつ無色であり微粒子を含まない液体である。混和後の溶液の外観が濁っていたり、沈降物又は浮遊物がある場合は使用しないこと。

(解説)

タンパク質製剤であるため、溶解時に雑菌が混入すると溶液中で増殖する可能性があるため設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

- (1) 適用部位の筋肉内にのみ投与すること。[7.6 参照]
- (2) 皮膚に異常のある部位(感染、炎症等)には注射しないこと。

(解説)

上肢痙縮及び下肢痙縮の患者において国内外の臨床試験で筋肉内投与以外の使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。

また、本剤は、皮膚に異常のある部位への投与を避ける必要があるため設定した。

14.3 薬剤廃棄時の注意

残った薬液は、0.5 %次亜塩素酸ナトリウム溶液を加える、又は滅菌処理(121 °C、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120 °C、10 分で乾熱滅菌を行う)により失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。薬液の触れた器具等は同様に 0.5 %次亜塩素酸ナトリウム溶液をかけて、又は滅菌処理(121 °C、20 分で高圧蒸気滅菌後に、120 °C、10 分で乾熱滅菌を行う)にかけて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(解説)

本剤の使用後は、タンパク質である本剤を変性させて、その薬効を確実に失活させるため設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

14.4 汚染時の注意

14.4.1 本剤が飛散した場合

すべて拭き取る。

- (1) 溶解前の場合には 0.5 %次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾燥させる。
- (2) 溶解後の場合は乾燥した吸収性素材で拭きとった後に 0.5 %次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭いてから乾燥させる。

(解説)

汚染時にも、本剤の薬効を確実に失活させるために、0.5 %次亜塩素酸ナトリウム溶液にて処理するため設定した。

14.4.2 本剤が皮膚に触れた場合

0.5 %次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

(解説)

本剤が皮膚に触れた場合に適切な処置が必要なことから設定した。

14.4.3 本剤が眼に入った場合

大量の水又は眼用の洗浄液で洗い流す。

(解説)

眼に入った場合には、本剤を完全に洗い流すことが必要であることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(サル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

(解説)

サルを用いた本剤反復投与毒性試験(投与部位:左腓腹筋)において、投与部位以外の遠隔筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告²⁴⁾があり、重要な情報であると判断して設定した。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び消化器系に及ぼす本剤の影響を評価した。中枢神経系及び呼吸器系はマウスの単回静脈内投与、心血管系はサルの筋肉内投与(4 試験)、消化器系はラットの単回筋肉内投与にて検討した。

評価項目	動物種	投与方法 (投与期間)	投与量 (LDU/kg)	結果
中枢神経系及び呼吸器系 ²⁵⁾				
死亡例	CD-1 系マウス (n=10/群)	静脈内 (単回)	0、9、20、30、45、68	45 LDU/kg: 2 例 68 LDU/kg: 全例
一般状態 観察				≥ 20 LDU/kg: 立毛 ≥ 30 LDU/kg: 体温低下、眼瞼下垂、流涙、呼吸困難、筋緊張低下及び散瞳 ≥ 45 LDU/kg: 運動性低下、運動失調
自発運動量				≥ 20 LDU/kg: 静的及び動的動作回数の減少
心血管系 ^{24,26)}				
心血管系	カニクイザル (テレメトリー送信機埋め込み) (n=6)	筋肉内 (単回)	16	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管パラメータに影響なし ・筋麻痺によるストレスに関連する変化と考えられる心拍数高値が 1 週目からみられ、4～9 週目までに回復
	カニクイザル (n=3/性/群)	筋肉内 (13 週間 ^{a)})	0、4、8、16/回(4 週間隔で計 4 回)	影響なし
	カニクイザル (n=4 又は 6/性/群)	筋肉内 (9 ヶ月間 ^{a)})	0、4、8、12/回(4 週間隔で計 10 回)	影響なし
	カニクイザル (n=4/性/群)	筋肉内(13、25、37 週間 ^{a)})	16/回(4、8 又は 12 週間隔でそれぞれ計 4 回)	影響なし
消化器系 ²⁶⁾				
消化管輸送能への影響	SD 系ラット (n=10/群)	筋肉内 (単回)	0、8、16、32	影響なし

a) 投与期間は投与開始から最終投与終了後の剖検までの期間を示す。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{21,25)}

動物種	投与経路	投与物質	投与量	概略の致死量又は LD ₅₀
CD 系マウス (n=10/性/群)	筋肉内	本剤	0、5、50、150 LDU/kg	概略の致死量:50 LDU/kg
CD-1 系マウス (n=10/群)	経口	有効成分 ^{a)}	0、100、1,000、10,000 LDU/animal	概略の致死量:>10,000 LDU/animal
CD-1 系マウス (n=10/群)	経口	有効成分 ^{a)}	0、1,000、10,000、100,000 LDU/animal	LD ₅₀ :約 100,000 LDU/animal
CD-1 系マウス (n=10/群)	静脈内	本剤	0、9、20、30、45、68 LDU/kg	概略の LD ₅₀ :約 50 LDU/kg
CD-1 系マウス (n=10/群)	腹腔内	有効成分 ^{a)}	2.500、3.125、3.910、 4.890、6.110、7.640、9.550 pg/animal	LD ₅₀ :6.9698 pg/animal ^{b)}
CD-1 系マウス (n=10/群)	腹腔内	本剤	3.910、4.890、6.110、 7.640、9.550、11.940 pg/animal	LD ₅₀ :5.37 pg/animal ^{b)}
SD 系ラット (n=5/性/群)	経口	有効成分 ^{a)}	0、300,000、1,000,000、 3,000,000 LDU/animal	概略の致死量:300,000 LDU/animal

a) 有効成分:インコボツリヌストキシン A

b) プロビット解析にて算出した

(2) 反復投与毒性試験²⁴⁾

カニクイザルを用いて本剤の反復投与毒性試験を実施した。

主な所見として、投与部位である左腓腹筋及び左上腕二頭筋では、筋萎縮及び筋重量低値(減少)等が認められ、一般状態変化として跛行も認められた。本剤投与に関連する死亡例は認められなかった。投与部位に、本剤投与に関連する局所刺激性を示唆する所見は認められなかったが、病理組織学的検査では、筋線維萎縮及び線維化等が認められた。

高用量群では削瘦及び体重低下も認められ、非投与部位である骨格筋でも筋重量低値(減少)、病理組織学的変化として筋線維萎縮等が認められた。また、9ヵ月間反復投与後の6ヵ月間の休薬期間により、投与部位及び非投与部位の骨格筋の変化について回復性が認められた。

4、8 又は 12 週間間隔でそれぞれ計 4 回筋肉内投与したとき、いずれの投与間隔でも薬理作用に関連する変化が認められ、4 週間間隔投与では全身毒性として体重低下が認められた。全身毒性が認められない投与間隔は 8 週間及び 12 週間間隔と考えられた。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

動物種	投与期間 ^{a)}	投与経路 (投与部位)	本剤投与量 (LDU/kg/回)	無毒性量 (LDU/kg/回)
カニクイザル (n=3/性/群)	13週間	筋肉内 (左腓腹筋)	0、4、8、16 (4週間隔で計4回)	8
カニクイザル (n=4又は6/性/群)	9ヵ月間	筋肉内 (左腓腹筋)	0、4、8、12 (4週間隔で計10回)	12
カニクイザル (n=4/性/群)	13、25、 37週間	筋肉内(左腓腹筋 及び左上腕二頭筋)	0、16(4、8、12週間隔でそれ ぞれ計4回)	16 (4週間隔を除く)

a) 投与期間は投与開始から最終投与終了後の剖検までの期間を示す。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(参考)

サルを用いた反復投与毒性試験では、前がん病変は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験²⁷⁾

動物種性	投与経路 (投与部位)	投与量 (LDU/kg/回)	投与期間	無毒性量 (LDU/kg/回)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
NZW 系ウサギ 雌雄(n=20/群)	筋肉内 (左腰部筋)	0、1.25、2.5、3.5	雄:交配前 2 週間～剖検前日まで 2 週間隔で計 5 回 雌:交配前 2 週間～妊娠 13 日まで約 2 週間隔で計 3 回	一般毒性:1.25 生殖機能・初期胚発生:3.5
胚・胎児発生に関する試験				
SD 系妊娠ラット 雌(n=22～25/群)	筋肉内 (左腓腹筋)	3、10、30	週 1 回:妊娠 6、12、19 日に投与	一般毒性:10(週 1 回)、6(週 2 回) 生殖機能・胚・胎児: 30(週 1 回)、18(週 2 回)、7(連日)
		2、6、18	週 2 回:妊娠 6、9、12、16、19 日に投与	
		0、7	連日:妊娠 6～19 日に連日投与	
NZW 系妊娠ウサギ 雌(n=21 又は 22/群)	筋肉内 (左腰部筋)	0、1.25、2.5、5	妊娠 6、18、28 日に投与	一般毒性:1.25 生殖機能:2.5 胚・胎児:5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
SD 系妊娠ラット 雌(n=22～25/群)	筋肉内 (左又は右腓腹筋)	2、6、20	週 1 回:妊娠 6、12、19 日、分娩後 6、13、20 日に投与	母動物の一般毒性: 6(週 1 回) 生殖機能・次世代の発生関連: 20(週 1 回)、3(連日)
		0、3	連日:妊娠 6 日～分娩後 21 日に連日投与	

IX. 非臨床に関する項目

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ウサギ)

3.5 LDU/kg/回群の雄 1 例が死亡し、他の雄 1 例が状態悪化のため途中解剖となった。3.5 LDU/kg/回群の親動物で後肢麻痺、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

ラットでは、すべての群において、本剤投与に関連する死亡例は認められず、胚・胎児に本剤投与の影響は認められなかった。

ウサギでは、5 LDU/kg/回群の母動物が流産及び後肢麻痺のため途中解剖となった(各 5 匹及び 1 匹)。流産した動物では、流産前に体重低下及び摂餌量減少が認められた。

胚・胎児に本剤投与の影響は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)

母動物、出生児において、母動物への本剤投与に関連する死亡は認められなかった。

母動物への本剤投与は、出生児に影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた眼刺激性試験²⁸⁾

0.1 mL の本剤 100 LDU 含有溶液を Himalayan 系ウサギ 3 例の右眼結膜囊内に滴下し、適用前、適用後 1、24、48 及び 72 時間に、細隙灯顕微鏡によって、眼(角膜、虹彩、結膜等)を検査した。

また、適用後 24 時間の検査では、フルオレセインを点眼し、角膜病変の有無も評価した。

その結果、角膜、虹彩及び結膜に影響は認められなかった。

2) 各試験における投与部位の局所刺激性評価²⁹⁾

マウス、ウサギ及びサルを用いた筋肉内投与による反復投与毒性試験、ウサギ及びラットを用いた筋肉内投与による生殖発生毒性試験、並びにウサギを用いた皮内投与による抗原性試験において、投与部位の肉眼観察又は病理組織学的検査により評価した。

その結果、一部の試験の投与部位肉眼観察において、一過性の炎症反応を示唆する所見(紅斑、浮腫、血腫、落屑又は痂皮形成)が認められたが、明白な局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物を用いた毒性試験(ラット)³⁰⁾

離乳後 3 週齢の SD 系ラット各 16 例/性/群に本剤 0(0.1 % 人血清アルブミン含有生理食塩液)、5、10、30 LDU/kg/回を左又は右臀筋に、2 週間隔で計 5 回筋肉内投与した。その結果、本剤投与に関連する死亡は認められなかった。投与部位の臀筋萎縮、後肢麻痺、後肢跛行、体重増加抑制、摂餌量の減少、脛骨長低値、臀筋の小型及び重量低値、精巣及び精巣上体の小型、重量低値及び病理組織学的変化、総骨密度、総骨面積及び総骨量の低値等の変化が認められた。離乳後の発達に対する無毒性量は 5 LDU/kg/回(2 週間隔で計 5 回投与)未満と考えられた。

2) 抗原性試験(ウサギ)³¹⁾

NZW 系ウサギ各最大 20 例/群の背部皮膚に、本剤 16 又は 25 LDU/animal/回を最大 36 週間皮内に間歇投与して抗原性を検討した結果、中和活性を有する抗 A 型ボツリヌス毒素抗体の産生を誘導しなかった。

3) 溶血性試験(*in vitro*)³²⁾

健常人 3 例から採血したクエン酸ナトリウム加全血を遠心分離して調製した赤血球含有溶液に本剤の有効成分を加えて、終濃度 100、200、400 LDU/mL の有効成分添加調製液を調製した。溶血度を評価した結果、すべての濃度で溶血性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 (ゼオマイン[®]筋注 50 単位、ゼオマイン[®]筋注用 100 単位、ゼオマイン[®]筋注用 200 単位) :
生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 (インコボツリヌストキシン A) : 毒薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

25 °C 以下で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向資料:

ゼオマイン[®] 筋注用による上肢痙縮・下肢痙縮治療を受ける患者さんにご家族のみなさまへ
(RMP のリスク最小化のために作成された資材)

「I .概要 4.適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 備考 その他の関連
資料」の項参照

(TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分 : なし

同効薬 : A 型ボツリヌス毒素製剤「ボトックス注用 50 単位/100 単位」

B 型ボツリヌス毒素製剤「ナーブロック筋注 2500 単位」

7. 国際誕生年月日

2005 年 5 月 31 日 (ドイツ)

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼオマイン®筋注用 50 単位	2020 年 6 月 29 日	30200AMX00499000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 4 日
ゼオマイン®筋注用 100 単位	2020 年 6 月 29 日	30200AMX00500000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 4 日
ゼオマイン®筋注用 200 単位	2020 年 6 月 29 日	30200AMX00501000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 4 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021 年 6 月 23 日 下肢痙縮の効能又は効果、用法及び用量の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

上肢痙縮：8 年（2020 年 6 月 29 日～2028 年 6 月 28 日）

下肢痙縮：残余期間（2021 年 6 月 23 日～2028 年 6 月 28 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算 コード
ゼオマイン®筋注用 50 単位	1229407E1029	1229407E1029	128197201	622819701
ゼオマイン®筋注用 100 単位	1229407E2025	1229407E2025	128198901	622819801
ゼオマイン®筋注用 200 単位	1229407E3021	1229407E3021	128199601	622819901

14. 保険給付上の注意

本製剤は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素製剤であり、警告において、「A 型ボツリヌス毒素を緊張筋以外の部位に投与すると、一時的に周辺筋肉群の筋力低下等が発現することがあるため、本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図、超音波検査、又はスティミュレーター等の測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。また、本剤の使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、上肢痙縮及び下肢痙縮以外には使用しないこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、上肢痙縮及び下肢痙縮に使用した場合に限り算定するものであること。

(令和 3 年 6 月 23 日保医発 0623 第 1 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:脳卒中後の上肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検海外第Ⅲ相試験(海外 0410 試験), 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.7.3.5.1)
- 2) 社内資料:脳卒中後の上肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検国内第Ⅲ相試験(国内 3099 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4)
- 3) Masakado Y et al. J Neurol. 2020;267(7):2029-2041.
- 4) 社内資料:脳卒中後の上肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検海外第Ⅲ相試験(海外 SP3001 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) Elovic EP et al. Muscle Nerve. 2016;53(3):415-421. (PMID:26201835)
- 6) 社内資料:上肢痙縮を有する患者に対する無作為化観察者盲検海外第Ⅲ相試験(海外 0607 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.8)
- 7) 社内資料:脳疾患を原因とする同側の上肢・下肢痙縮に対する海外第Ⅲ相試験(海外 3053 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.9)
- 8) Wissel J et al. Neurology 2017; 88 (14): 1321-1328.
- 9) 社内資料:脳卒中後の下肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検国内第Ⅲ相試験(国内 3098 試験), 2021.
- 10) Wissel J et al. J Rehabil Med. 2009;41(1):13-25.
- 11) Santamato A et al. J Neurol Sci. 2017;378:182-186.
- 12) Ianieri G et al. Toxins. 2018;10(4):140.
- 13) Francisco GE, et al: J Rehabil Med. 2021;53(1) :jrm00134. (PMID:33057730)
- 14) 社内資料:健康成人男性に対する第Ⅰ相神経生理学試験(海外 9901 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.1)
- 15) 社内資料:健康成人男性に対する第Ⅰ相用量反応性試験(海外 0113 試験)(2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) 社内資料:脳卒中後の下肢痙縮に対する無作為化プラセボ対照二重盲検海外第Ⅲ相試験(海外 SP3002 試験),2021.
- 17) Arnon SS et al. JAMA. 2001;285(8):1059-1070. (PMID:11209178)
- 18) 社内資料:マウス後肢腓腹筋への A 型ボツリヌス毒素筋肉内投与による筋麻痺作用の比較検討, 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 19) 社内資料:カニクイザル中臀筋への A 型ボツリヌス毒素筋肉内投与による筋活動電位の比較検討, 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 20) 社内資料:ラット後肢腓腹筋への A 型ボツリヌス毒素筋肉内投与による筋麻痺作用からの回復に関する検討, 2020.(2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 21) 社内資料:マウスの有効成分又は製剤(注射剤)による単回投与毒性試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.2/2.6.4.3)
- 22) Tang-Liu DD et al. Toxicol. 2003;42(5):461-469. (PMID: 14529727)

- 23) Carli L et al. Muscle Nerve. 2009;40(3):374-380. (PMID: 19618426)
- 24) 社内資料:サル の 反 復 投 与 毒 性 試 験 (2020 年 6 月 29 日 承 認、CTD2.6.6.3/2.6.2.4)
- 25) 社内資料:マウスの製剤(注射剤)による単回投与毒性試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.2/2.6.2.4)
- 26) 社内資料:安全性薬理試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.2.4)
- 27) 社内資料:ラット・ウサギの生殖発生毒性試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.6)
- 28) 社内資料:ウサギの眼刺激性試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.7.1)
- 29) 社内資料:筋肉内投与及び皮内投与による局所刺激性の評価(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.7.2)
- 30) 社内資料:離乳後幼若ラットの反復筋肉内投与毒性試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.6.4.2.1)
- 31) 社内資料:ウサギの反復皮内投与抗原性試験(2020年6月29日承認、CTD2.6.6.8.1/2.6.6.8.2)
- 32) 社内資料:*In vitro* 溶血性試験(2020年6月29日承認、CTD 2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2005年5月31日にドイツで眼瞼痙攣及び痙性斜頸の適応で初めて承認された。上肢痙縮に関しては、2009年11月10日に欧州にて「脳卒中後の上肢痙縮」の適応で承認され、その後2017年9月1日に「上肢痙縮」に適応拡大された。米国では、2015年12月22日に「上肢痙縮」の適応で承認された。

本剤は、海外において「上肢痙縮」以外の効能・効果として、成人における痙性斜頸、慢性流涎症、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、眉間の表情皺を取得しており、米国や欧州をはじめとする世界70カ国以上で承認されている。「上肢痙縮」の適応は、米国及びカナダを含む74の国又は地域で承認されており、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(2021年3月現在)。

海外の承認状況

国名	欧州
会社名	Merz Pharmaceuticals GmbH & Co. KGaA(ドイツ)
販売名	XEOMIN [®] 50 units powder for solution for injection XEOMIN [®] 100 units powder for solution for injection XEOMIN [®] 200 units powder for solution for injection (ベルギーの商品名は XEOMEEN [®])
剤形・規格	剤形:注射液用粉末/白色の粉末 規格:50 単位/バイアル、100 単位/バイアル、200 単位/バイアル
承認年月	初回:2005年5月(ドイツ)、脳卒中後の上肢痙縮:2009年11月(欧州)
効能又は効果	成人における眼瞼痙攣・片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、神経障害による慢性流涎症を適応とする。
用法及び用量	4.2 用量・用法 (慢性流涎症、眼瞼痙攣及び痙性斜頸は省略) 力価アッセイの単位が異なるため、XEOMIN [®] の単位を他の A 型ボツリヌス毒素製剤の単位に換算することはできない。従来の A 型ボツリヌス毒素複合体(900 kD)との比較における XEOMIN [®] の臨床成績に関する詳細情報については、5.1 項を参照すること(省略)。 <u>全般</u> XEOMIN [®] の投与は、適切な資格を有し、A 型ボツリヌス毒素の投与に必要な経験を有する医師のみが行うこと。 <u>用量</u> ^a <u>上肢痙縮</u> 正確な投与量と投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、及び局所性筋力低下の有無に応じて患者ごとに調整すること

用法及び 用量(続き)	筋別の推奨投与量:			
	臨床症状	筋肉	単位(範囲)	筋当たりの 投与部位数
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	25-100	1-2	
	尺側手根屈筋	20-100	1-2	
手指関節の屈曲	浅指屈筋	25-100	2	
	深指屈筋	25-100	2	
肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25-100	1-3	
	二頭筋	50-200	1-4	
	上腕筋	25-100	1-2	
前腕の回内	方形回内筋	10-50	1	
	円回内筋	25-75	1-2	
母指関節の屈曲	長母指屈筋	10-50	1	
	母指内転筋	5-30	1	
	短母指屈筋/ 母指対立筋	5-30	1	
肩の内旋/伸展/内転	三角筋、鎖骨部	20-150	1-3	
	広背筋	25-150	1-4	
	大胸筋	20-200	1-6	
	肩甲下筋	15-100	1-4	
	大円筋	20-100	1-2	

上肢痙縮の治療においては、投与セッションあたりの総投与量が、最大 500 単位を超えないこと。また、肩の筋肉には 250 単位を超えて投与しないこと。

患者は投与の 4 日後に作用発現を報告した。筋緊張の改善としての最大効果は、4 週間以内に認められた。治療効果は通常 12 週間持続するが、これよりも大幅に長いことや短いことがある。

反復投与は一般に 12 週間超の間隔をあけて行うこと。投与間隔は、個々の患者の実際の臨床ニーズに応じて定める。

全適応症

初回投与後 1 ヶ月以内に治療効果がみられない場合には、以下の措置を講じること

- 投与筋に対する神経毒素作用の臨床的検証(専門施設での筋電図検査等)
- 効果が得られない原因の分析(投与予定の筋肉がうまく特定できない、用量が少ない、未熟な投与手技、固定性拘縮、拮抗薬が弱すぎる、抗体発現の可能性等)
- A 型ボツリヌス神経毒素治療の妥当性の再検討
- 初回投与中に副作用が発現しなければ、以下の条件下で追加投与を実施できる。

1) 直近の治療不奏効の分析に基づく用量調整、2) 筋電図ガイド等の手技を用いた患部筋の位置確認、3) 初回投与と反復投与との間の投与間隔に関して、最小推奨投与間隔の遵守

XII. 参考資料

	<p><u>投与方法</u></p> <p><u>全適応症</u></p> <p>投与前の本剤の調製方法及びバイアルの廃棄方法に関しては、6.6項を参照すること（省略）。調製後の XEOMIN[®]は、1 回の投与セッションで、1 例の患者に対してのみ使用すること。</p> <p>調製後の XEOMIN[®]は、筋肉内投与用である。</p> <p><u>上肢痙縮</u></p> <p>調製後の XEOMIN[®]は、滅菌した適切な注射針（表在筋には 26 ゲージ／直径 0.45 mm／長さ 37 mm、深部筋には 22 ゲージ／直径 0.7 mm／長さ 75 mm の長い注射針等）を使用して投与する。</p> <p>個々の筋肉の特定が難しい場合には、筋電図ガイドや超音波等の手技を用いた患部筋の位置確認を推奨する。複数部位に投与することにより、ジストニー筋の神経支配領域に XEOMIN[®]をより均一に接触させることができ、特に大きな筋肉に有効である。</p>
--	---

国名	米国
会社名	Merz Pharmaceuticals, LLC 及び Merz North America, Inc.
販売名	XEOMIN [®]
剤形・規格	<p>剤形：注射液</p> <p>規格：単回投与バイアル中に凍結乾燥粉末 50 単位、100 単位、又は 200 単位を含有する。必ず保存剤を含有しない 0.9 % 塩化ナトリウム注射液 (USP) を用いて溶解する。</p>
承認年(月)	初回：2010 年、上肢痙縮：2015 年 12 月
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・2 歳以上の慢性流涎症 ・成人及び 2 歳以上の脳性麻痺を除く小児患者における上肢痙縮 ・成人における痙性斜頸 ・成人における眼瞼痙攣 ・成人における皺眉筋及び／又は鼻根筋の活動を伴う中等度から重度の眉間の皺の外観の一時的改善を適応とする。
用法及び用量	<p>2 用法・用量（「上肢痙縮」に関連した情報以外は省略）</p> <p>2.1 安全上の注意</p> <p>注射用 XEOMIN[®]（インコボツリヌス毒素 A）の力価単位は、本製剤及び使用アッセイに特有のものである。他のボツリヌス毒素製剤に換算することはできないため、XEOMIN[®]の生物学的活性単位を他の特有のアッセイを用いて評価したボツリヌス毒素製剤の単位と比較することや、当該単位に換算することはできない〔警告及び使用上の注意 (5.2) 並びに組成・性状 (11) 参照：省略〕。調製後の XEOMIN[®]は、筋肉内投与用又は唾液腺内投与用である。</p> <p>最大累積用量は、いずれの適応症についても、1 回の投与セッションで 400 単位を超えないことが推奨される。</p>

用法及び
用量(続き)

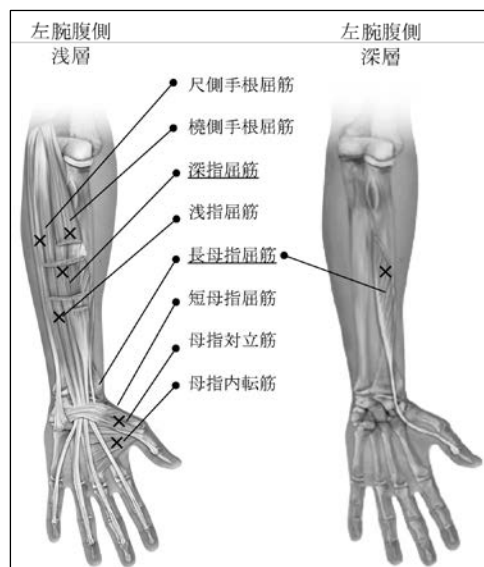
2.3 上肢痙縮

用量、投与頻度、及び投与部位数は、患部筋の大きさ、数、位置、痙縮の重症度、局所性筋力低下の有無、前回投与に対する反応、及び XEOMIN®投与に伴う有害事象歴に基づき、患者ごとに個別に調整すること。XEOMIN®の投与頻度は 12 週間に 1 回を上回ってはならない。ボツリヌス毒素の投与歴のない痙縮患者では、推奨用量域の下限から初回投与を開始し、臨床的必要性に応じて漸増する。臨床試験では、大半の患者が 12~14 週間の間隔で再投与を受けた。

上肢痙縮の治療に用いる筋ごとの投与量:

臨床症状	筋肉	単位(範囲)	筋当たりの投与部位数
手指関節の屈曲	浅指屈筋	25~100 単位	2
	深指屈筋	25~100 単位	2
手関節の屈曲	橈側手根屈筋	25~100 単位	1-2
	尺側手根屈筋	20~100 単位	1-2
肘関節の屈曲	腕橈骨筋	25~100 単位	1-3
	二頭筋	50~200 単位	1-4
	上腕筋	25~100 単位	1-2
前腕の回内	方形回内筋	10~50 単位	1
	円回内筋	25~75 単位	1-2
母指関節の屈曲	長母指屈筋	10~50 単位	1
	母指内転筋	5~30 単位	1
	短母指屈筋	5~30 単位	1
	母指対立筋		

成人の上肢痙縮に関わる筋肉



XII. 参考資料

用法及び 用量(続き)	2.8 投与 調製後の XEOMIN [®] は、筋肉内投与用又は唾液腺内投与用である。 投与予定の部位にペンで印をつけている場合は、印の上から製剤を投与してはならない。投与した場合には、永続的な刺青作用が生じるおそれがある。 筋肉内投与では、投与筋の大きさ及び溶解後の XEOMIN [®] の投与量に応じて投与部位数が決まる。 頸動脈、肺尖部、及び食道等の影響を受けやすい構造に近い部位に XEOMIN [®] を注射する際には、慎重に投与を行うこと。XEOMIN [®] の投与前に、医師は患者の解剖学的構造及び外科的な全治療等による解剖学的構造の変化を十分に理解しておくこと。 上肢痙縮及び痙性斜頸 上肢痙縮及び痙性斜頸の治療では、滅菌した注射針(例えば表在筋には 26 ゲージ[直径 0.45mm]、長さ 37 mm の針を使用し、深部筋には 22 ゲージ[直径 0.70 mm]長さ 75 mm の注射針を使用する)を使用して筋肉内投与すること。 患部筋の位置特定には、筋電図ガイドや神経刺激術の使用が有用である。
----------------	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

- 上肢痙縮
- 下肢痙縮

用法及び用量

<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

<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

2. 海外における臨床支援情報

〈妊婦等への投与に関する海外情報〉

欧州

■ 製品概要、ラベリング及び添付文書

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Botulinum neurotoxin type A in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Therefore, XEOMIN should not be used during pregnancy unless clearly necessary and unless the potential benefit justifies the risk.

Breast-feeding

It is unknown whether Botulinum neurotoxin type A is excreted into breast milk. Therefore, XEOMIN should not be used during breast-feeding.

Fertility

There are no clinical data from the use of Botulinum neurotoxin type A. No adverse effects on male or female fertility were detected in rabbits (see section 5.3).

5.3 Preclinical safety data

No evidence of local intolerance was noted. Reproductive toxicity studies with XEOMIN did neither show adverse effects on male or female fertility in rabbits nor direct effects on embryo-foetal or on pre- and postnatal development in rats and/or rabbits. However, the administration of XEOMIN at daily, weekly or biweekly intervals in embryotoxicity studies at dose levels exhibiting maternal body weight reductions increased the number of abortions in rabbits and slightly decreased foetal body weight in rats. Continuous systemic exposure of the dams during the (unknown) sensitive phase of organogenesis as a pre-requisite for the induction of teratogenic effects cannot necessarily be assumed in these studies.

In a post-weaning juvenile toxicity study in rats, atrophy of the testicular germinal epithelium and hypospermia were observed at the highest dose tested (30 units/kg/adm) without any impact on male fertility. When males and females were paired at 14 weeks of age, mating performance was reduced in high dose males possibly due to the limb weakness or the markedly lower body weight. In the absence of any effect on the mean number of corpora lutea, preimplantation loss was increased at 10 units/kg/adm and above. Whether this finding was a male or female mediated effect could not be conclusively clarified.

2020年1月

■ 患者向け添付文書

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before this medicine is administered.

XEOMIN should not be used during pregnancy, unless your doctor decides that the necessity and potential benefit of the treatment justifies the possible risk on the foetus.

XEOMIN is not recommended if you are breast-feeding.

2019年10月

XII. 参考資料

米国

■添付文書

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of XEOMIN in pregnant women. XEOMIN should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. XEOMIN was embryotoxic in rats and increased abortions in rabbits when given at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) for cervical dystonia (120 Units), on a body weight basis.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown

Data

Animal Data

When XEOMIN was administered intramuscularly to pregnant rats during organogenesis (3 Units/kg, 10 Units/kg, or 30 Units/kg on gestational days [GDs] 6, 12, and 19; or 7 Units/kg on GDs 6 to 19; or 2 Units/kg, 6 Units/kg, or 18 Units/kg on GDs 6, 9, 12, 16, and 19), decreases in fetal body weight and skeletal ossification were observed at doses that were also maternally toxic. The no-effect level for embryotoxicity in rats was 6 Units/kg (3 times the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis). Intramuscular administration to pregnant rabbits during organogenesis (1.25 Units/kg, 2.5 Units/kg, or 5.0 Units/kg on GDs 6, 18, and 28) resulted in an increased rate of abortion at the highest dose, which was also maternally toxic. In rabbits, the no-effect level for increased abortion was 2.5 Units/kg (similar to the MRHD for cervical dystonia on a body weight basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of XEOMIN in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XEOMIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from XEOMIN or from the underlying maternal conditions.

2020年12月

日本の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州、FDA(米国添付文書)とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最後の投与から 16 週後まで避妊を考慮すること。 [8.1、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は動物実験で、母動物の体重低値、摂餌量減少及び流産が認められている。また、類薬において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。 [8.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行に関する情報は得られていない。

〈小児等への投与に関する海外情報〉

欧州

■ 製品概要、ラベリング及び添付文書

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XEOMIN:

- in all subsets of the paediatric population in the treatment of dystonia and in infants and toddlers from 0-24 months in the treatment of muscle spasticity
- in the paediatric population from birth to less than 2 years and deferred this obligation for patients from 2 years to less than 18 years of age for the treatment of chronic sialorrhea.

See section 4.2 for information on paediatric use.

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of XEOMIN in children and adolescents aged 0-17 years has not yet been established. No recommendations on posology can be made for indications other than those described in section 4.1.

Currently available paediatric clinical data with XEOMIN are described in section 5.1.

2020年1月

■ 患者向け添付文書

Children and adolescents

This medicine should not be given to children and adolescents between the age 0-17 years, because the safety and efficacy of XEOMIN in the treatment of children and adolescents has not yet been established and no dose recommendations can be made.

2019年10月

XII. 参考資料

米国

■ 添付文書

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of XEOMIN in patients less than 18 years of age have not been established for lower limb spasticity, cervical dystonia, blepharospasm, or glabellar frown lines.

Chronic Sialorrhea in Pediatric Patients

The safety and effectiveness of XEOMIN have been established by evidence from an adequate and well-controlled study of XEOMIN in patients 6 to 17 years of age with chronic sialorrhea. Use of XEOMIN in patients 2 to 5 years of age is supported by the findings of efficacy and safety in patients 6 years and older with chronic sialorrhea, and by safety data in patients 2 to 5 years of age. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients, Excluding Spasticity Caused by Cerebral Palsy

Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 2 to 17 years of age. The safety and effectiveness of XEOMIN have been established by evidence from adequate and well-controlled studies of XEOMIN in patients 2 to 17 years of age with upper limb spasticity. A pediatric assessment for XEOMIN demonstrates that XEOMIN is safe and effective in another pediatric population. However, XEOMIN is not approved for such patient population due to marketing exclusivity for another botulinum toxin. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Spread of Toxin Effect

Postmarketing safety data from XEOMIN and other approved botulinum toxins suggest that botulinum toxin effects may, in some cases, be observed beyond the site of local injection. The symptoms are consistent with the mechanism of action of botulinum toxin and may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, blurred vision, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence, and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death related to the spread of toxin effects. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can occur in adults treated for spasticity and other conditions, and particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, including lower limb spasticity in children, and in approved indications, symptoms consistent with spread of toxin effect have been reported at doses comparable to or lower than doses used to treat cervical dystonia

Patients or caregivers should be advised to seek immediate medical care if swallowing, speech, or respiratory disorders occur.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice

Upper Limb Spasticity in Pediatric Patients

Table 9 lists the adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of XEOMIN-treated patients in Study 1 in pediatric patients 2 years of age and older with upper limb spasticity. In the controlled portion of Study 1, 350 patients were randomized to one of three doses of XEOMIN: 87 received 2 Units/kg per affected upper limb, 87 received 6 Units/kg per affected upper limb, and 176 received 8 Units/kg per affected upper limb [see]. XEOMIN-treated patients were 2 to 17 years of age (mean 7 years), 63% were male, and 90% were White.

No relationship between increased dose and increased occurrence of adverse reactions was observed. The most common adverse reactions ($\geq 3\%$ of XEOMIN-treated patients) at the recommended dose of XEOMIN (8 Units/kg) were nasopharyngitis and bronchitis.

2020年12月

日本の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・医療従事者向け資料

上肢痙縮・下肢痙縮に対するボツリヌス毒素製剤使用にあたって

ゼオマイン®筋注用適正使用のためのフロー

ゼオマイン®筋注用患者登録票

ゼオマイン®筋注用管理記録簿

・患者向け資料

ゼオマイン®筋注用による上肢痙縮・下肢痙縮治療を受ける患者さんご家族のみなさまへ

<参照先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp>

製造販売元(輸入元)
帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ