

## 審議結果報告書

平成 30 年 5 月 10 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ボトックス注用50単位、同注用100単位  
[一 般 名]      A型ボツリヌス毒素  
[申 請 者 名]      グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]      平成 29 年 6 月 5 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

平成 30 年 4 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位  
[一 般 名] A 型ボツリヌス毒素  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 6 月 5 日  
[剤形・含量] 1 パイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第三部  
[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

(下線部今回追加)

[用法及び用量] **【眼瞼痙攣】**  
通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

**【片側顔面痙攣】**

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

#### 【痙性斜頸】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30~60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 240 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 240 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、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

#### 【下肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 300 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 300 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、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

#### 【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこと

とし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

**【重度の原発性腋窩多汗症】**

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。

**【斜視】**

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位

(2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位

(3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位

(4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位

・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

**【痙攣性発声障害】**

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

(下線部今回追加)

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
5. 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部今回追加)

## 審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一般名]	A 型ボツリヌス毒素
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 6 月 5 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、 <u>痙攣性発声障害</u>

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]	<b>【眼瞼痙攣】</b> 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。
-------------	--

**【片側顔面痙攣】**

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

**【痙性斜頸】**

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 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 240 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、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

#### 【下肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 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 300 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、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

#### 【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

#### 【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。

#### 【斜視】

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

- ・初回投与

- (1) 上下斜視の場合: 上直筋又は下直筋に 1.25~2.5 単位
  - (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合: 内直筋又は外直筋に 1.25~2.5 単位
  - (3) 20~50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合: 内直筋又は外直筋に 2.5~5.0 単位
  - (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合: 内直筋に 1.25~2.5 単位
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。
  - ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。
  - ・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

**【痙攣性発声障害】**

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与: 片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 1.0~2.5 単位を投与する。

再投与: 前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 3.0 単位を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができる。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与: 片側の後輪状披裂筋に 2.0~5.0 単位を投与する。

再投与: 前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができる。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

痙攣性発声障害は、内喉頭筋の不随意かつ断続的な痙攣による発声障害を生じる疾患であり、仕事や日常生活において会話が円滑に行えない等の問題が生じることから、就業や社会生活に大きな支障となる（改訂新版 痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状. 時空出版; 2005. p.92-111）。痙攣性発声障害は内転型及び外転型並びにそれら両方を併せ持つ混合型に分類され、内転型では主に甲状披裂筋の痙攣により発声時に声帯が不随意かつ断続的に内転することで、声の途切れ、絞り出すような努力性発声等が生じ、外転型では主に後輪状披裂筋の痙攣により発声時に声門が不随意に開大することで、断続的な氣息性嗄声、失声等が生じる。本邦の痙攣性発声障害の有病率は 10 万人当たり 3.5～7.0 人と推測されており、内転型が 93.2%、外転型が 5.7%、及び混合型が 1.0%を占める。また、男女比は約 1: 4 で女性に多く認められる（音声言語医学 2016; 57: 1-6）。

本剤は、A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする注射剤であり、本邦において、1996 年 10 月に眼瞼痙攣を効能・効果として承認されて以降、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮及び下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症並びに斜視の効能・効果で承認されている。なお、本剤は 年 月にアラガン株式会社から申請者に承継されている。

海外において、本剤は 1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の効能・効果で承認されて以降、2017 年 4 月現在、過活動膀胱、痙攣性斜頸、多汗症、片側顔面痙攣等の多岐にわたる効能・効果で 96 の国又は地域で承認されており、痙攣性発声障害の効能・効果では、2017 年 10 月現在、10 カ国<sup>1)</sup>（発声障害の効能・効果 2 カ国を含む）で承認されている。

本邦における本剤の痙攣性発声障害に対する開発は、2014 年 6 月から高知大学医学部附属病院耳鼻咽喉科の医師により医師主導治験として開始され、今般申請者は、本剤の痙攣性発声障害に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦において、痙攣性発声障害に関連する効能・効果を有する薬剤はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤の痙攣性発声障害に対する作用機序は、眼瞼痙攣等の既承認効能と同様に、神経終末でのアセチルコリン放出抑制による筋弛緩作用に基づくと考えられることから、新たな薬理試験は実施されておらず、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に係る資料」については評価済み（2001 年 6 月 20 日承認）であるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

---

1) コロンビア、グアテマラ、ペルー、エクアドル、チリ、メキシコ、オーストラリア、ボリビア、ホンジュラス、ニカラグア

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示すとおり日本人の内転型痙攣性発声障害及び外転型痙攣性発声障害患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）の成績が提出された。その他、有効性及び安全性に関する参考資料として、国内外の公表文献、ガイドライン等が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	BTX-SD-01 試験 5.3.5.1-01	Ⅱ/Ⅲ	内転型痙攣性発声障害患者	22	初回投与 プラセボ、本剤 2.5 単位 <sup>a)</sup> 再投与 本剤 1.0～2.5 単位 <sup>b)</sup>	有効性 安全性
				外転型痙攣性発声障害患者	2	初回投与 本剤 5.0 単位 <sup>a)</sup> 再投与 本剤 2.0～5.0 単位 <sup>a)</sup>	

a) 片側投与

b) 再投与 1 回目は片側投与、再投与 2 回目は片側又は両側投与

### 7.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験＜2014 年 6 月～2015 年 11 月＞）

内転型痙攣性発声障害と診断された患者<sup>2)</sup>（目標症例数 20 例、各群 10 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。また、外転型痙攣性発声障害と診断された患者<sup>3)</sup>（目標症例数 3 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

#### 7.1.1 内転型痙攣性発声障害

用法・用量は、初回投与では片側の甲状披裂筋内へプラセボ又は本剤 2.5 単位を投与した。プラセボ群及び本剤群ともに、再投与基準<sup>4)</sup>をすべて満たした被験者は、再投与 1 回目において片側の甲状披裂筋内へ本剤 1.0～2.5 単位、再投与 2 回目において片側あたり本剤 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋内へ投与可能とした。

無作為化症例 22 例（プラセボ群 11 例、本剤群 11 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 3 例（1 例、2 例）であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。1 回目の再投与を受けた被験者は 20 例（11 例、9 例）、2 回目の再投与を受けた被験者は 17 例（10 例、7 例）であった。

主要評価項目である初回投与 4 週後の異常モーラ数<sup>5)</sup>のベースラインからの変化量は、表 2 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差（ $p=0.0148$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく）が認められた。

2) 努力性発声や声の途切れ等を有し、異常モーラ数（脚注 5)参照）が 12/25 モーラ以上の発声障害を有する内転型痙攣性発声障害患者

3) 努力性発声や声の途切れ等を有し、異常モーラ数（脚注 5)参照）が 5/27 モーラ以上の発声障害を有する外転型痙攣性発声障害患者

4) ①努力性発声や声の途切れ等を有し、異常モーラ数（脚注 5)参照）が内転型痙攣性発声障害では 12/25 モーラ 以上、外転型痙攣性発声障害では 5/27 モーラ以上の発声障害を有する場合

②前回投与後 12 週以上経過している場合

③被験者が再投与を希望する場合

④治験責任（分担）医師が再投与に関して安全性上の問題がないと判断する場合

5) 被験者に規定の文章を朗読させ、異常が認められたモーラ（拍）の数を評価した。内転型痙攣性発声障害では「むかしあるところに、ジャックという男の子がいました（25 モーラ）」、外転型痙攣性発声障害では「本屋と花屋は通りを隔てて反対側にあります（27 モーラ）」を被験者に朗読させ、デジタル録音し、中央評価委員会にて盲検下で 3 名の評価者が個別に聴取し、痙攣性発声障害に起因する声の異常が認められたモーラ数を数えて、3 名の中央値で評価した。

表2 初回投与4週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	評価例数	測定値		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 <sup>a)</sup>	
		ベースライン	初回投与4週後		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	11	21.3 ± 6.18	21.1 ± 6.20	-0.2 ± 1.54		
本剤群	11	19.2 ± 4.51	12.2 ± 9.87	-7.0 ± 7.63	-6.5 [-11.6, -1.4]	0.0148

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

有害事象（臨床検査値異常を含む）は初回投与においてプラセボ群の 54.5%（6/11 例）及び本剤群の 72.7%（8/11 例）に認められ、プラセボ群の再投与 1 回目（本剤投与 1 回目）で 90.9%（10/11 例）、プラセボ群の再投与 2 回目（本剤投与 2 回目）で 80.0%（8/10 例）、本剤群の再投与 1 回目（本剤投与 2 回目）で 77.8%（7/9 例）、本剤群の再投与 2 回目（本剤投与 3 回目）で 57.1%（4/7 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は初回投与においてプラセボ群の 18.2%（2/11 例）、本剤群の 72.7%（8/11 例）に認められ、プラセボ群の再投与 1 回目で 45.5%（5/11 例）、プラセボ群の再投与 2 回目で 80.0%（8/10 例）、本剤群の再投与 1 回目で 55.6%（5/9 例）、本剤群の再投与 2 回目において 42.9%（3/7 例）に認められた。初回投与後に認められた主な事象は、発声障害 9 例（プラセボ群 2 例、本剤群 7 例、以下同順）及び嚥下障害 4 例（0 例、4 例）であった。プラセボ群の再投与 1 回目に認められた事象は発声障害（5 例）、プラセボ群の再投与 2 回目に認められた主な事象は発声障害（7 例）及び嚥下障害（3 例）、本剤群の再投与 1 回目に認められた主な事象は発声障害（4 例）及び嚥下障害（3 例）、本剤群の再投与 2 回目に認められた主な事象は発声障害（3 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、内転型痙攣性発声障害患者における本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

### 7.1.2 外転型痙攣性発声障害

用法・用量は、初回投与では片側の後輪状披裂筋内へ本剤 5.0 単位を投与し、再投与基準<sup>4)</sup>をすべて満たした被験者は、片側の後輪状披裂筋内へ本剤 2.0～5.0 単位の再投与を最大 2 回まで可能とした。

本剤を投与された 2 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。いずれも再投与を 2 回受け、試験を完了した。

主要評価項目である初回投与 4 週後の異常モーラ数<sup>5)</sup>の変化量は、-2 及び+1 であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は初回投与において発声障害及び鼻咽頭炎（各 1 例）が認められ、再投与 1 回目及び 2 回目では認められなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は初回投与において発声障害（1 例）が認められ、再投与 1 回目及び 2 回目では認められなかった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上の試験成績及び公表文献等（7.R.1.3 参照）を踏まえ、申請者は、外転型痙攣性発声障害患者における本剤の有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

## 7.R. 機構による審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）における有効性評価について

##### 7.R.1.1.1 有効性評価項目の設定について

機構は、BTX-SD-01 試験における有効性評価項目の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。申請者は、痙攣性発声障害の重症度について、以下の評価方法を説明した。

- モーラ法：患者に規定の日本語文を朗読させ、発話中に異常が認められたモーラ（拍）の数（異常モーラ数）を評価者がカウントすることによって、発話の達成度を評価する他覚的評価法であり、痙攣性発声障害に特徴的な圧迫性努力性発声、声の途切れ、有声音や母音の無声化、音素の脱落・離脱・反復、不適切に長い音素の異常等の症状の変化を他覚的かつ定量的に表すことができる（音声言語医学 1997; 38: 176-81）。本邦において痙攣性発声障害に対する治療効果の評価にモーラ法を用いた複数の公表文献がある（音声言語医学 1997; 38: 176-81、音声言語医学 2003; 44: 172-7、喉頭 2014; 26: 99-103）。
- VHI：自己記入式の音声障害に対する自覚度評価法で、喉頭の違和感等の発声に関する身体的認識を反映した「身体的側面」、声の障害による社会生活上の制約を反映した「機能的側面」、自分の声に対する感情的な反応を反映した「感情的側面」の各 10 項目ずつ、計 30 項目の質問に対して、各項目 0（まったく思わない）～4（常に感じている）の 5 段階で評価する（Am J Speech Lang Pathol 1997; 6: 66-70）。痙攣性発声障害及び声帯麻痺等の神経因性発声障害を含む発声障害の評価方法として信頼性及び妥当性が確認されている（Am J Speech Lang Pathol 1997; 6: 66-70、音声言語医学 2014; 55: 291-8）。また、痙攣性発声障害に対する治療効果の評価に使用した公表文献が本邦でも複数ある（日本気管食道科学会会報 2013; 64: 8-13、喉頭 2014; 26: 93-8、Auris Nasus Larynx 2014; 41: 285-9）。
- VAS：音声障害の程度を患者自身が自己評価する評価法であり、0（音声障害が全くない）～100（これ以上の音声障害はないくらいつらい）の範囲で評価する。痙攣性発声障害の評価方法として、本邦からの報告は認められないが、痛み等の自覚的評価法として臨床的にも有用性が認められている（日臨麻会誌 2011; 31: 560-9）。
- GRBAS 尺度：日本音声言語医学会が定めた音声障害に対する他覚的評価法（新編 声の検査法. 医歯薬出版; 2009. p.236-49）で、患者の自由会話時の声を評価者が聴いて、嗄声の全体的な重症度（grade: G）、粗糙性（rough: R）、気息性（breathy: B）、無力性（asthenic: A）、努力性（strained: S）を各項目 0（正常）～3（最重度）の 4 段階で評価する。発声障害全般の評価方法として広く使用されており、痙攣性発声障害に対する治療効果の評価に使用した公表文献がある（Auris Nasus Larynx 2016; 43: 537-40）。

以上を踏まえ申請者は、モーラ法は痙攣性発声障害に特徴的な症状の変化を評価できること、痙攣性発声障害に対する治療効果をモーラ法で評価した公表文献があることから、モーラ法を主要評価項目として設定した上で、VHI、VAS 及び GRBAS 尺度を副次評価項目に設定したことを説明した。その上で申請者は、モーラ法において異常の有無を判断するための基準は確立されていないことから、評価者の判断により評価値がばらつくことと予想されたことを踏まえ、BTX-SD-01 試験では評価のばらつきを抑制するために、確保可能な評価者数を考慮して評価者 3 名による評価値の中央値を主要評価項目の解析に用いる値として採用したことを説明した。なお申請者は、複数の評価者の合議による評価値の決定は 1 人の評価者の意見に結果が左右される可能性があるため採用しなかったこと、評価者に対する評価の均質化を目的としたトレーニングについては、評価者は 3 名とも過去に同一の施設において音声評価に関する同様のトレーニングを同時期に受けていたことから実施しなかったこと、各評価者の評価時の音声聴取環境を統一する規定を設定しなかったが、いずれの評価者もヘッドホンによる聴取又は遮音性のある個室における聴取を行っており、音源以外の音声又は雑音がない環境で音声評価が行われたことを説明した。

### 7.R.1.1.2 BTX-SD-01 試験を踏まえた本剤の痙攣性発声障害に対する有効性評価について

機構は、BTX-SD-01 試験の成績を踏まえ、本剤の痙攣性発声障害に対する有効性評価について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、BTX-SD-01 試験において、内転型痙攣性発声障害の被験者に対する主要評価項目である初回投与4週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量ではプラセボ群と本剤群との間に有意差が認められた（表2）ものの、初回投与4週後の評価者別の異常モーラ数及びベースラインからの変化量は表3のとおりであり、評価者1において異常モーラ数が低値を示し、モーラの異常の有無の判断に評価者間でばらつきが認められたことを説明した。その上で申請者は、いずれの評価者においても投与前後における異常モーラ数はプラセボ群では変化がほとんど認められず、本剤群では減少していることから、本剤の投与による有効性が示唆されたと考えることを説明した。

表3 評価者別の内転型痙攣性発声障害に対する初回投与4週後の異常モーラ数の変化（FAS、LOCF）

	プラセボ群（評価例数：11例）			本剤群（評価例数：11例）			変化量の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
	ベースライン	投与4週後	変化量	ベースライン	投与4週後	変化量	
評価者1	11.6±6.34	11.1±6.44	-0.5±3.91	11.1±6.25	7.5±6.55	-3.6±7.97	-3.3[-8.4, 1.7]
評価者2	21.5±5.91	21.6±5.66	0.2±1.66	20.5±4.27	13.5±9.49	-7.0±8.04	-7.2[-12.5, -1.8]
評価者3	22.1±6.49	22.0±6.56	-0.1±1.87	19.7±5.57	12.5±10.57	-7.3±7.64	-6.9[-12.0, -1.7]

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

さらに申請者は、BTX-SD-01 試験の内転型痙攣性発声障害に対する副次評価項目の結果は表4のとおりであり、VHI 合計スコア、VAS 及び GRBAS 尺度の各項目のいずれも本剤群においてプラセボ群よりも改善傾向が認められたことを説明した。

表4 内転型痙攣性発声障害に対する初回投与4週後の副次評価項目の変化（FAS、LOCF）

	プラセボ群（評価例数：11例）			本剤群（評価例数：11例）			変化量の群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	
	ベースライン	投与4週後	変化量	ベースライン	投与4週後	変化量		
VHI 合計スコア	72.5±16.63	67.2±17.20	-5.3±11.37	78.5±18.86	54.5±29.09	-24.0±31.94	-15.7[-36.4, 5.0]	
VAS	72.9±18.06	66.7±21.32	-6.2±15.48	71.9±17.89	51.5±27.33	-20.5±28.99	-14.7[-34.9, 5.5]	
GRBAS 尺度	G	2.3±1.10	1.9±1.22	-0.4±0.92	2.2±0.75	1.5±1.04	-0.7±1.35	-0.4[-1.4, 0.5]
	R	1.4±1.12	1.0±1.10	-0.4±1.03	1.3±0.90	0.7±0.90	-0.5±0.93	-0.2[-1.0, 0.6]
	B	0.7±0.90	0.6±0.92	-0.1±0.54	0.4±0.67	0.3±0.47	-0.1±0.83	-0.2[-0.7, 0.4]
	A	0.4±0.67	0.4±0.67	0.0±0.77	0.3±0.65	0.2±0.40	-0.1±0.70	-0.2[-0.7, 0.3]
	S	1.9±1.14	1.6±1.29	-0.3±1.19	2.1±0.70	1.2±1.25	-0.9±1.22	-0.6[-1.6, 0.5]

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

その上で申請者は、痙攣性発声障害に対する本剤を用いた治療は、オーストラリア等の海外10カ国（発声障害の効能・効果2カ国を含む）で承認されていること、米国神経学会のボツリヌス毒素を用いた治療に関するレビュー（Neurology 2008; 70: 1699-706）、米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会の発声障害ガイドライン（Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141: S1-31）及び欧州神経学会連合のジストニア治療ガイドライン（Eur J Neurol 2011; 18: 5-18）において、内転型痙攣性発声障害に対してボツリヌス毒素を用いた治療が推奨されていることを説明した。さらに申請者は、内転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療に関する海外の主な公表文献は表5のとおりであり、投与後に一定の改善が報告されていることを説明した。

表5 内転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療に関する公表文献

文献	用法・用量	例数	有効性
Laryngoscope 1991; 101: 630-4	両側甲状披裂筋にプラセボ又は本薬 5 単位	13	他覚的評価スケールの変化量(平均)はプラセボ群 18%悪化、本薬群 55%改善
J Voice 1992; 6: 380-6	片側甲状披裂筋に本薬平均 19.2~22.5 単位 両側甲状披裂筋に本薬平均 3.7~4.8 単位	140	自覚的効果持続期間は平均 113.71 日
Adv Neurol 1998; 78: 237-52	片側又は両側甲状披裂筋に本薬平均 3.1 単位	639	自覚的評価スケール平均 37%改善
J Clin Neurosci 2003; 10: 434-8	両側甲状披裂筋に本薬平均 1.85 単位	151	96.5%で自覚的改善あり
J Voice 2004; 18: 415-22	片側又は両側甲状披裂筋に本薬 0.75~30.0 単位	97	他覚的評価スケール平均 16%改善
Laryngoscope 2011; 121: 606-12	片側又は両側甲状披裂筋に本薬平均 1.17 単位	133	自覚的評価スケールで有意な改善あり
Laryngoscope 2013; 123: S1-14	片側又は両側甲状披裂筋等に本薬平均計 1.6 単位	139	98%の患者で仕事への影響が軽減
Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 148: 1003-6	両側甲状披裂筋に本薬 1.25~2.5 単位	305	91~94%の患者で自覚的改善あり

また申請者は、以下を踏まえると、痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療の有効性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に明らかな国内外差はないと考えられることから、本邦の痙攣性発声障害患者における本剤の有効性について、海外の公表文献も踏まえて考察することは可能と考えることを説明した。

- 国内外ともに現在では神経学的異常である喉頭ジストニアを有する発声障害を痙攣性発声障害と分類する考え方が有力であり、海外において過去には痙攣性発声障害様の症状を呈する心因性発声障害等も含めて痙攣性発声障害と分類する考え方が一部に存在したものの、中核となる病態は神経学的な異常を伴う痙攣性発声障害であったこと（改訂新版 痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状. 時空出版; 2005. p.17-29）。
- 国内外において痙攣性発声障害の診断は神経学的検査、音声機能検査、音響分析及び内視鏡検査を用いて行われていること、治療においてはボツリヌス毒素を用いた治療、音声治療及び外科的治療が用いられていること（Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139: 495-505、改訂新版 痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状. 時空出版; 2005. p.92-111）。

以上を踏まえ申請者は、主要評価項目である異常モーラ数については評価者間でばらつきが認められたものの、各評価者による評価の結果はいずれもプラセボと比較して本剤で改善傾向を示しており、本剤の有効性が示唆されていること、また副次評価項目である VHI は機能性発声障害の評価方法として信頼性及び妥当性が示され、痙攣性発声障害に対しても用いられていること（7.R.1.1.1 参照）を踏まえると、BTX-SD-01 試験における VHI 合計スコアに基づき本剤の投与による一定の有効性が期待できると考えることを説明した。また申請者は、BTX-SD-01 試験における VAS 及び GRBAS 尺度の成績からも本剤の一定の有効性を示唆する成績が得られたこと、海外の公表文献においても痙攣性発声障害に対して本剤を用いた治療の後に一定の改善が認められたことも踏まえると、本剤は日本人の内転型痙攣性発声障害患者に対して有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

主要評価項目として設定したモーラ法による異常モーラ数について、日本語において音声の状態が変化し得る単位であるモーラ（拍）ごとに音声の異常を検討し、異常の現れたモーラ数を有効性評価の指標とするという考え方は許容可能である。一方で、異常の有無を判断するための統一した基準は確立していないことから評価者の判断により評価値がばらつくことが想定されたものの、BTX-SD-01 試験の実施前に、例えば①音声サンプルを用いて評価者によるばらつきの程度を確認し、評価者 3 名による評価値の中央値を主要評価項目の解析に用いることの適切性を検討する、②評価者に対するトレーニング及び評価時の音声聴取環境の統一により、ばらつきを可能な限り抑制する等の、モーラ法による評価を適切に実施するための方策は十分に実施されなかった。その上で、BTX-SD-01 試験の主要評価項目である

異常モーラ数に評価者間で大きなばらつきが認められたことを踏まえると、統一した評価が行われたとは判断できず、本剤の有効性について異常モーラ数の変化量を基に解釈することには限界がある。しかしながら、評価者別の異常モーラ数の変化量では、いずれの評価者による評価結果においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められたこと、機能性発声障害の評価方法として信頼性及び妥当性が示された副次評価項目である VHI 並びに他の副次評価項目である VAS 及び GRBAS 尺度においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められたことを踏まえると、BTX-SD-01 試験において痙攣性発声障害に対する本剤の一定の有効性は示唆されていると判断できる。さらに、海外のガイドラインにおいて痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療が推奨されていること、本邦における痙攣性発声障害の推定有病率は 10 万人あたり 3.5~7.0 人であり患者数が限られていること（音声言語医学 2016; 57: 1-6）も踏まえると、本剤の痙攣性発声障害に対する有効性及び安全性について検討するための検証的試験を追加実施する必要性が高いとはいえない。なお、BTX-SD-01 試験で得られた本剤の有効性に関する解釈には限界があることから、痙攣性発声障害に対する本剤の有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.1.2 内転型痙攣性発声障害における有効性について

#### 7.R.1.2.1 本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）の内転型痙攣性発声障害における、本剤初回投与 4 週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団結果は表 6 のとおりであり、年齢及び発症年齢以外の因子についてはいずれの部分集団においても、本剤群の方がプラセボ群よりも大きな異常モーラ数の減少が認められたことを説明した。また申請者は、年齢 40 歳以上及び発症年齢 30 歳以上の集団では本剤群で異常モーラ数の減少が認められなかったことについて、努力性発声及び過緊張性発声の悪習慣が高度であった被験者及び本剤の投与手技に問題があった被験者が含まれており、これらの被験者では異常モーラ数の明確な改善が認められなかったと考えられ（7.R.1.2.2 参照）、年齢の影響は示唆されていないと考えることを説明した。さらに申請者は、副次評価項目である VHI 及び VAS について、異常モーラ数と同様に、年齢及び発症年齢以外の因子についてはいずれの部分集団においても有効性が認められたことを説明した。

表 6 患者背景別の初回投与 4 週後における異常モーラ数のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

背景因子		ベースラインからの変化量		群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
年齢	40 歳未満	-0.3 ± 1.03 (6)	-11.3 ± 7.23 (6)	-11.0 [-18.1, -3.9]
	40 歳以上	0.0 ± 2.12 (5)	-1.8 ± 4.27 (5)	0.4 [-4.3, 5.1]
体重	<50.5 kg	-0.3 ± 1.03 (6)	-9.2 ± 8.47 (5)	-8.1 [-15.4, -0.7]
	≥50.5 kg	0.0 ± 2.12 (5)	-5.2 ± 7.08 (6)	-4.3 [-12.0, 3.4]
発症年齢	30 歳未満	-1.5 ± 0.71 (2)	-10.3 ± 6.18 (8)	-8.8 [-21.4, 3.7]
	30 歳以上	0.1 ± 1.54 (9)	1.7 ± 1.53 (3)	1.6 [-0.9, 4.0]
罹病期間	6.5 年未満	-0.2 ± 1.10 (5)	-6.5 ± 9.14 (6)	-6.4 [-16.5, 3.8]
	6.5 年以上	-0.2 ± 1.94 (6)	-7.6 ± 6.35 (5)	-5.7 [-13.9, 2.5]
ベースライン時の異常モーラ数	<22	0.7 ± 2.08 (3)	-6.6 ± 7.46 (7)	-7.9 [-18.8, 3.1]
	≥22	-0.5 ± 1.31 (8)	-7.8 ± 9.03 (4)	-6.0 [-12.6, 0.5]
前治療薬	有	0.2 ± 2.17 (5)	-10.8 ± 7.46 (4)	-10.4 [-20.0, -0.8]
	無	-0.5 ± 0.84 (6)	-4.9 ± 7.38 (7)	-4.1 [-11.1, 2.9]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

#### 7.R.1.2.2 本剤の有効性が認められなかった被験者について

機構は、本剤投与後に異常モーラ数の明らかな改善がみられない被験者が認められたことから、その要因を踏まえ、同様の背景因子を有する患者に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は22例の被験者に対して計48回投与されたが、本剤投与後に異常モーラ数の明らかな改善が認められないことがあった被験者は10例（計16投与）であったことを説明した。その上で申請者は、異常モーラ数の改善が認められなかった理由及びこれらの被験者における有効性について、以下のように説明した。

- 投与手技に問題があったこと（4例）。これらの被験者における複数回の投与のうち、ある投与時に改善が認められなかったが、その他の投与時には明らかな改善が認められたことから、投与手技に起因して目的の筋に投与されていなかった可能性がある。また、そのうち2例については、本剤投与時に被験者が咳嗽あるいは唾液嚥下を行ったために注入針がずれた可能性がある。なお、海外での痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療に関する公表文献では、投与失敗率は8.2～29.1%であるが（J Clin Neurosci 2003; 10: 434-8、Neurol Sci 2001; 22: 303-6）、投与経験を重ねることで失敗率が低下したことが報告されている（J Laryngol Otol 1996; 110: 551-3）。その上で、投与の失敗を低減するため、既承認効能・効果において実施している本剤の使用資格付与のための講習において投与手技に関する十分な説明を行い、講習を修了した医師のみが本剤を投与可能とするとともに、投与に際して患者には唾液嚥下を行わないように指示しておくこと、投与時に患者が咳嗽や唾液嚥下をして注入針がずれた場合は再度刺入し直すことを講習等において周知する。
- 病歴が長く、症状が高度であり、努力性発声及び過緊張性発声の悪習慣が著明であったこと（3例）。痙攣性発声障害においては声のつまりや途切れのため、二次的に努力性発声及び過緊張性発声を呈することがあり、音声治療により過緊張性発声を取り除くことが可能な場合がある（J Voice 2011; 25: 202-7）が、本剤のみではこれらの症状が高度な被験者では明確な改善が認められなかった可能性がある。なお、当該3例において副次評価項目のVHIでは本剤初回投与4週間後の変化量が平均-11.6と改善が認められており、他の副次評価項目（VAS及びGRBAS尺度）でも同様の改善が認められたことを踏まえると、症状が高度な患者に対しても一定の有効性は期待できる。その上で、痙攣性発声障害を有さない過緊張性発声障害の患者を適切に鑑別する必要があることについては、情報提供を行う（7.R.4参照）。
- 症状が高度であり、片側投与では効果が不十分であったこと（2例）。当該被験者では再投与2回目の両側投与時に改善が認められた。
- 緊張を高める環境要素があったこと（1例）。当該被験者では初回投与及び再投与1回目は改善が認められたが、再投与2回目は改善が認められなかった。当該時期に転勤等の個人的に緊張を高める環境要素があったことが影響を及ぼした可能性がある。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与後に明らかな有効性が認められなかった被験者が一部に認められたが、投与手技については講習を通じて手技の問題が低減するよう措置を講じること、症状が高度である患者、努力性発声及び過緊張性発声認められる患者並びに環境要素が影響したと考えられる患者についても両側投与の実施及び音声療法の併用等によって一定の有効性が認められる可能性があることを踏まえると、これらの患者における有効性が著しい問題となる可能性は高くないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の投与対象となる患者において期待される有効性が得られるよう、投与手技について十分な説明を受け、講習を修了した医師のみに本剤を投与できる資格を付与す

るとともに、痙攣性発声障害と過緊張性発声障害等の他の音声疾患との鑑別を十分に行うよう情報提供を行う必要があると考える。また機構は、日本人被験者における検討内容は限られていることから、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.1.3 外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性について

機構は、外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内転型痙攣性発声障害においては声帯の内転が生じ、声の途切れ、絞り出すような努力性発声等が認められる一方で、外転型痙攣性発声障害においては声帯の外転が生じ、断続的な氣息性嘔声、失声等が認められることから（音声言語医学 2016; 57: 1-6）、有効性評価が内転型痙攣性発声障害と異なる可能性は否定できないことを踏まえ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）においては内転型痙攣性発声障害患者とは別に外転型痙攣性発声障害患者における有効性及び安全性を検討する計画としたことを説明した。さらに申請者は、外転型痙攣性発声障害患者は痙攣性発声障害の 5.7% であり、本邦における患者数は約 260～520 人と限られること（音声言語医学 2016; 57: 1-6）、外転型痙攣性発声障害におけるプラセボに対する反応性について検討した報告はないが、内転型痙攣性発声障害を対象としたプラセボ対照試験（Laryngoscope 1991; 101: 630-4）においてプラセボ群に改善は認められなかったことから、外転型痙攣性発声障害においてもプラセボの投与により明確な改善が認められる可能性は高くはないと考えたことを踏まえ、BTX-SD-01 試験では外転型痙攣性発声障害における対照群を設定せず、全例で本剤を投与する計画としたことを説明した。

その上で申請者は、BTX-SD-01 試験に組み入れられた 2 例の被験者における異常モーラ数の経時的変化は表 7 のとおりであり、被験者②では本剤投与 8 週後に異常モーラ数が最も減少し、再投与によりさらに減少が認められたが、被験者①では本剤投与後も減少は認められず、徐々に増加する傾向であったことを説明した。

表 7 外転型痙攣性発声障害に対する本剤投与時の異常モーラ数の経時的変化

	被験者①			被験者②		
	初回投与	再投与 1 回目	再投与 2 回目	初回投与	再投与 1 回目	再投与 2 回目
投与量	5.0 単位	5.0 単位	5.0 単位	5.0 単位	5.0 単位	2.5 単位
ベースライン	7	11	9	15	12	9
投与 2 週後	7	14	11	15	12	10
投与 4 週後	8	8	12	13	13	9
投与 8 週後	9	9	12	10	7	9
投与 12 週後	11	9	11	12	9	9

なお申請者は、2 例とも診断基準（7.R.4 参照）における診断確実例であったこと、いずれの被験者も投与後に声帯麻痺が認められたことから、注射手技には問題はなかったと考えることを説明した上で、1 例で改善が認められなかったことについて、投与対象である後輪状披裂筋は喉頭の背面に位置し、さらに甲状披裂筋と比較して筋体が大きいため、筋全体を麻痺させることが難しいこと、両側に投与すると声門が閉鎖して呼吸困難が発現する可能性があるため片側への投与に限定されることから、外転型痙攣性発声障害に対する有効性は内転型痙攣性発声障害よりも得られにくいと考えることを説明した。

また申請者は、本剤は海外 10 カ国において痙攣性発声障害（発声障害の効能・効果 2 カ国を含む）に対する承認を取得しており、外転型痙攣性発声障害患者への投与が可能であることを説明した。次に申請者は、本邦のボツリヌス毒素を用いた治療に関するガイドライン（神経治療 2013; 30: 471-94）において、外転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療の推奨度は記載されていないこと、米国神経学会のボツリヌス毒素を用いた治療に関するレビュー（Neurology 2008; 70: 1699-706）、米国耳

鼻咽喉科頭頸部外科学会の発声障害ガイドライン（Otolaryng Head Neck Surg 2009; 141: S1-31）及び欧州神経学会連合のジストニア治療ガイドライン（Eur J Neurol 2011; 18: 5-18）において、外転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療の有効性については十分なエビデンスがないと記載されていることを説明した。その上で申請者は、外転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療に関する主な公表文献は表 8 のとおりであり、プラセボ等との比較試験の報告は認められないものの、投与後に一定の改善が報告されていることを説明した。

表 8 外転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療に関する公表文献

文献	用法・用量	例数	有効性
Laryngoscope 1991; 101: 911-4	片側後輪状披裂筋に本薬 15 単位	6	5 例で音声及び発話が改善
Laryngoscope 1992; 102: 163-7	片側後輪状披裂筋に本薬 3.75 単位等	32	機能評価スケール平均 39%改善
Adv Neurol 1998; 78: 237-52	片側後輪状披裂筋に本薬平均 2.16 単位	108	機能評価スケール平均 16%改善
Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 406-12	片側後輪状披裂筋に本薬 5 単位等	15	11 例で自覚的な改善あり
Arq Neuropsiquiatr 2004; 62: 741-4	片側後輪状披裂筋に本薬 2.5 単位	2	2 例とも効果不十分
J Voice 2006; 20: 137-43	片側後輪状披裂筋に本薬計 10~25 単位	17	14 例で自覚的な改善あり
Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139: 421-3	両側後輪状披裂筋に本薬平均 4.97 単位	14	37 回投与中 33 回で自覚的改善あり

以上を踏まえ申請者は、外転型痙攣性発声障害及び内転型痙攣性発声障害はいずれも発声時における内喉頭筋の異常筋活動が主な原因と考えられ、外転型痙攣性発声障害においても内転型痙攣性発声障害と同様に本剤の投与による内喉頭筋の痙攣抑制を介した一定の有効性が期待できること、公表文献等を踏まえると一定の有効性が示唆されていること、外転型痙攣性発声障害では外科的治療も含め有効性が確立した治療法がないことを踏まえると、本剤を外転型痙攣性発声障害に対する治療法として医療現場に提供することは可能と考えることを説明した。なお申請者は、後輪状披裂筋への投与経路は、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に刺入することが最も一般的な方法であり、BTX-SD-01 試験においてもこの方法を用いて投与が行われたこと、輪状軟骨を正面から貫通する経路は、特に高齢者では軟骨の硬化により困難であること（Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 879-94）から、本剤の投与時には輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に刺入するよう添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

機構は、BTX-SD-01 試験において外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性は明確に示されており、海外の公表文献においても対照群を設定して本剤の外転型痙攣性発声障害に対する有効性を検討した報告は認められないことから、外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性は明確ではない。しかしながら、本剤の機序から内転型痙攣性発声障害と同様に外転型痙攣性発声障害にも有効性が期待できること、海外の公表文献において一定の改善が報告されていること、及び外転型痙攣性発声障害には他に期待できる治療法が確立されていないことを踏まえると、本剤を外転型痙攣性発声障害に対する治療選択肢として提供することは可能と考える。なお、外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 既承認効能・効果との安全性の差異について

機構は、痙攣性発声障害を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）における有害事象の発現状況について、既承認効能・効果を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況との差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、BTX-SD-01 試験及び既承認効能・効果を対象とした国内臨床試験における主な有害事象の発現割合は表 9 のとおりであり、BTX-SD-01 試験では既承認効能・効果の国内臨床試験と比較して発声障害及び嚙下障害の発現割合が高く、痙攣性発声障害に本剤を投与したときに特有の有害事象と考えられるが、重症度はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、発声障害及び嚙下障害以外の有害事象については、既承認効能・効果と比較して発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 9 痙攣性発声障害及び既承認効能・効果を対象とした国内臨床試験における主な有害事象の発現状況

	内転型痙攣性発声障害 (初回投与) <sup>a)</sup>		内転型痙攣性 発声障害 (全投与) <sup>b)</sup>	外転型痙攣性 発声障害 (全投与) <sup>c)</sup>	斜視 <sup>d)</sup>	上肢痙縮 <sup>e)</sup>	下肢痙縮 <sup>f)</sup>	原発性腋窩 多汗症 <sup>g)</sup>
	プラセボ群	本剤群						
評価例数	11	11	22	2	41	106	115	144
有害事象	6 (54.5)	8 (72.7)	21 (95.5)	1 (50.0)	22 (53.7)	91 (85.8)	84 (73.0)	70 (48.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (2.4)	17 (16.0)	16 (13.9)	1 (0.7)
主な事象								
発声障害	2 (18.2)	7 (63.6)	17 (77.3)	1 (50.0)	0	1 (0.9)	0	0
嚙下障害	0	4 (36.4)	9 (40.9)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (27.3)	1 (9.1)	5 (22.7)	1 (50.0)	3 (7.3)	28 (26.4)	25 (21.7)	23 (16.0)
倦怠感	0	0	3 (13.6)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0
胃腸炎	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.9)	0	1 (0.9)	0
関節周囲炎	0	0	2 (9.1)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0
しゃっくり	0	0	2 (9.1)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- a) CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験において内転型痙攣性発声障害の被験者に本剤 2.5 単位又はプラセボを単回投与したときの有害事象発現割合  
b) CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験の内転型痙攣性発声障害の被験者 (プラセボ群及び本剤群の併合集団) において本剤投与後に発現した有害事象の発現割合  
c) CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験において外転型痙攣性発声障害の被験者に本剤投与後に発現した有害事象の発現割合  
d) 斜視の承認申請時 CTD 5.3.5.1.1: LOC116246 試験において斜視の被験者に本剤 1.25~5.0 単位を投与したときの本剤投与集団における有害事象発現割合  
e) 上肢痙縮及び下肢痙縮の承認申請時 CTD 5.3.5.1.17: BTX108509 試験において上肢痙縮の被験者に本剤計 120~240 単位を投与したときの本剤投与集団における有害事象発現割合  
f) 上肢痙縮及び下肢痙縮の承認申請時 CTD 5.3.5.1.18: BTX108512 試験において下肢痙縮の被験者に本剤計 300 単位を投与したときの本剤投与集団における有害事象発現割合  
g) 原発性腋窩多汗症の承認申請時 CTD 5.3.5.1.1: LOC114078 試験において原発性腋窩多汗症の被験者に本剤 50 単位を投与したときの本剤投与集団における有害事象発現割合

その上で申請者は、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の事象として、嚙下障害、呼吸器系及び投与部位関連の有害事象並びに遠隔部位への作用及び中和抗体の影響について、以下のように説明した。

### 7.R.2.2 嚙下障害関連の有害事象について

申請者は、BTX-SD-01 試験における嚙下障害関連の有害事象<sup>6)</sup>について、内転型痙攣性発声障害では、初回投与時のプラセボ群 (11 例) では認められず、初回投与時の本剤群で 36.4% (4/11 例、嚙下障害 4 例)、本剤全投与集団で 45.5% (10/22 例、嚙下障害 9 例、誤嚥 1 例) に認められ、重症度はいずれも軽度であり、10 例中 8 例は 4 週間以内に、2 例は 8 週間以内に回復したこと、また、外転型痙攣性発声障害 (2 例) では、嚙下障害関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、本剤の製造販売後安全性情報<sup>7)</sup>において痙攣性発声障害患者から報告された嚙下障害関連の有害事象は 23 件 (うち重篤 6 件) あり、主な事象は嚙下障害 (22 件、うち重篤 5 件)、誤嚥性肺炎 (1 件、うち重篤 1 件) であったこと、痙攣性発声障害以外の効能・効果における報告は 1216 件

6) MedDRA PT で嚙下障害、誤嚥、内視鏡的嚙下評価異常、嚙下検査異常、誤嚥性肺炎に該当する事象

7) 集計期間 1990 年 1 月 1 日~2016 年 12 月 31 日、推定総曝露量 14,881,259~21,209,191 人年

米国 Allergan 社により日本を含む全世界から収集されたすべての自発報告からの有害事象及び臨床試験からの重篤な有害事象が含まれている。曝露患者数は、米国、欧州及びその他の国又は地域に分けて推定されており、その他の国又は地域における推定曝露患者数は 1 回の投与に用いられる最小及び最大本数を基に算出されているため、推定曝露患者数を幅記載とした。

(うち重篤 495 件) あり、主な事象は嚥下障害 (1107 件、うち重篤 398 件)、誤嚥性肺炎 (74 件、うち重篤 72 件)、誤嚥 (35 件、うち重篤 25 件) であったことを説明した。以上より申請者は、嚥下障害関連の有害事象は痙攣性発声障害において投与部位に関連する特有の事象であるが、痙攣性発声障害における安全性プロファイルは他の効能・効果と比較しても大きな差異は認められないと考えることを説明した。また申請者は、痙攣性発声障害を対象とした公表文献<sup>8)</sup>において、嚥下障害の発現割合は 3.5～14.2%であり、ほとんどは軽度であったと報告されていることを説明した。

その上で申請者は、痙攣性発声障害に対して本剤を喉頭の筋肉内に投与することから、嚥下障害関連の有害事象の発現が認められたものの、重度又は重篤な有害事象が多くなる傾向は認められなかったことを踏まえ、痙攣性発声障害患者に対しても、既承認の効能・効果と同様に、添付文書において嚥下障害関連の有害事象について注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.2.3 呼吸器系有害事象について

申請者は、BTX-SD-01 試験における呼吸器系有害事象<sup>9)</sup>について、内転型痙攣性発声障害では、初回投与時のプラセボ群で 18.2% (2/11 例、発声障害 2 例)、本剤群で 63.6% (7/11 例、発声障害 6 例、発声障害・鼻漏 1 例)、本剤全投与集団で 86.4% (19/22 例、発声障害 14 例、発声障害・しゃっくり 2 例、発声障害・鼻漏、誤嚥、口腔咽頭不快感各 1 例) に認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、また、外転型痙攣性発声障害では 50% (1/2 例、発声障害 1 例) に認められ、重症度は軽度であったことを説明した。

次に申請者は、本剤の製造販売後安全性情報<sup>7)</sup>において痙攣性発声障害患者から報告された呼吸器系有害事象は 50 件 (うち重篤 7 件) あり、主な事象は発声障害 (26 件、うち重篤 2 件)、呼吸困難 (11 件、うち重篤 1 件) であったこと、また、痙攣性発声障害以外の効能・効果における報告は 2286 件 (うち重篤 748 件) あり、主な事象は呼吸困難 (598 件、うち重篤 201 件)、発声障害 (240 件、うち重篤 19 件)、口腔咽頭痛 (104 件、うち重篤 1 件) であったことを説明した。以上より申請者は、呼吸器系有害事象は痙攣性発声障害において投与部位に関連する特有の事象であるが、痙攣性発声障害における呼吸器系有害事象の安全性プロファイルは他の効能・効果と比較しても大きな差異は認められないと考えることを説明した。また申請者は、痙攣性発声障害を対象とした公表文献<sup>8)</sup>において報告されている呼吸器系有害事象としては、氣息性嘔声 (発現割合 30.9～50.9%) が最も多く、ほとんどは軽度であったことを説明した。

その上で申請者は、痙攣性発声障害に対して本剤を喉頭の筋肉内に投与することから、臨床試験では呼吸器系有害事象の発現が認められたものの、重度又は重篤な有害事象が多くなる傾向は認められなかったことを踏まえ、痙攣性発声障害患者に対しても、既承認の効能・効果と同様に、添付文書において呼吸器系有害事象について注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.2.4 投与部位関連の有害事象について

申請者は、BTX-SD-01 試験における投与部位関連の有害事象<sup>10)</sup>について、内転型痙攣性発声障害では、初回投与時のプラセボ群 (11 例) では認められず、初回投与時の本剤群で 9.1% (1/11 例、注射部位不快感 1 例)、本剤全投与集団で 9.1% (2/22 例、注射部位不快感及び粘膜出血各 1 例) に認められ、重症度はいずれも軽度であったこと、また、外転型痙攣性発声障害 (2 例) では、投与部位関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

8) Adv Neurol; 1998; 78: 237-52、J Clin Neurosci 2003、Laryngoscope 2011; 121: 606-12

9) MedDRA SOC 「呼吸器、胸部および縦隔障害」に含まれる事象

10) MedDRA HLT 「注射部位反応」 「投与部位反応 NEC」に含まれる事象及び PT で注射部位不快感、粘膜出血、注射部位膿瘍、投与部位膿瘍に該当する事象

次に申請者は、本剤の製造販売後安全性情報<sup>7)</sup>において痙攣性発声障害患者から報告された投与部位関連の有害事象は3件（うち重篤1件）あり、事象は注射部位血腫（1件、うち重篤1件）、注射部位出血（1件、うち重篤0件）、注射部位疼痛（1件、うち重篤0件）であったこと、痙攣性発声障害以外の効能・効果における報告は7030件（うち重篤44件）あり、主な事象は注射部位疼痛（3588件、うち重篤17件）、注射部位腫脹（835件、うち重篤4件）、注射部位紅斑（549件、うち重篤2件）であったことを説明した。以上より申請者は、痙攣性発声障害患者と他の効能・効果の患者において、本剤投与後の投与部位関連の有害事象の発現状況に大きな差異は認められないと考えることを説明した。

その上で申請者は、痙攣性発声障害患者における投与部位関連の有害事象の発現が他の効能・効果と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかったものの、抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては、喉頭への注射によって多量の出血や血腫を形成し、誤嚥や呼吸困難につながる可能性があることから、当該患者に対して本剤を投与する前には、抗血小板薬及び抗凝固薬を休薬等することについて添付文書において注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

#### 7.R.2.5 遠隔部位関連の有害事象について

申請者は、BTX-SD-01試験における遠隔部位関連の有害事象<sup>11)</sup>は内転型痙攣性発声障害の全投与集団で81.8%（18/22例、発声障害・嚥下障害9例、発声障害8例、誤嚥1例）、外転型痙攣性発声障害で50.0%（1/2例、発声障害1例）であり、痙攣性発声障害における投与部位と隣接していない遠隔部位での作用に関連した有害事象は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、本剤の製造販売後安全性情報<sup>7)</sup>において痙攣性発声障害患者から報告された遠隔部位関連の有害事象は77件（うち重篤11件）あり、主な事象は発声障害（26件、うち重篤2件）、嚥下障害（22件、うち重篤5件）、呼吸困難（11件、うち重篤1件）、麻痺（9件、うち重篤1件）であり、痙攣性発声障害における投与部位と隣接していない遠隔部位での作用に関連した有害事象はほとんど認められなかったこと、痙攣性発声障害以外の効能・効果における報告は9926件（うち重篤1652件）あり、主な事象は眼瞼下垂（3254件、うち重篤50件）、筋力低下（1518件、うち重篤357件）、嚥下障害（1107件、うち重篤398件）であったことを説明した。以上より申請者は、痙攣性発声障害患者において本剤投与後の遠隔部位関連の有害事象が大きな問題となる可能性は高くないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、痙攣性発声障害患者に対しても、既承認の効能・効果と同様に、添付文書において遠隔部位関連の有害事象について注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.2.6 本剤に対する中和抗体の影響について

機構は、痙攣性発声障害患者に対する本剤投与時の、本剤に対する中和抗体の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認効能・効果における本剤に対する中和抗体陽性被験者は0.0~1.2%であったこと、ボツリヌス毒素を高用量かつ短い間隔で頻繁に投与すると中和抗体産生の可能性が高くなると示唆されていること（Mov Disord 1994; 9: 213-7）を説明した。また申請者は、BTX-SD-01試験の投与量を最大で累計15単位、投与間隔を12週以上と設定したことから、本剤に対する中和抗体産生の可能性は低いと考え、BTX-SD-01試験では中和抗体の測定は実施しなかったことを説明した。その上で申請者は、本

11) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

剤の既承認の効能・効果において本剤投与後の中和抗体産生について注意喚起を行っていること、痙攣性発声障害では既承認の効能・効果と比較して投与量が少ないことから、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内外の臨床試験及び製造販売後調査における有害事象の発現状況を踏まえると、痙攣性発声障害患者における本剤の安全性プロファイルは既承認の効能・効果と比較して大きく異なる可能性は低いものとするが、抗血小板薬並びに抗凝固薬を投与中の患者への投与については適切に注意喚起を行う必要があると考える。また機構は、臨床試験における本剤の投与経験は限られていることも踏まえ、既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異、嚥下障害関連の有害事象、呼吸器系有害事象、投与部位関連の有害事象、遠隔部位への作用関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.3 反復投与時の有効性及び安全性について

機構は、本剤を反復投与したときの有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）の初回投与及び再投与時における異常モーラ数の経時的な変化は表 10 のとおりであり、再投与時においても初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示したこと、副次評価項目（VHI 及び VAS）においても同様の傾向であったことを説明した。なお申請者は、異常モーラ数では本剤一本剤群ではプラセボ一本剤群と比較して有効性の持続期間が短い傾向が認められるが、本剤一本剤群では初回投与時に高い有効性を示した 2 例は再投与に移行しなかったこと、再投与 1 回目に 2.5 単位未満に減量した被験者が 9 例中 3 例認められたことから、有効性の持続期間が短い傾向が認められたと考えられ、再投与時に有効性が減弱することを示唆するものではないことを説明した。

表 10 内転型痙攣性発声障害患者における異常モーラ数の経時的変化（FAS、LOCF）

	プラセボ一本剤群 <sup>a)</sup>		本剤一本剤群 <sup>b)</sup>	
	測定値	変化量	測定値	変化量
初回投与	評価例数：11		評価例数：11	
ベースライン	21.3 ± 6.18		19.2 ± 4.51	
投与 2 週後	20.2 ± 6.16	-1.1 ± 2.26	9.3 ± 10.77	-9.9 ± 8.81
投与 4 週後	21.1 ± 6.20	-0.2 ± 1.54	12.2 ± 9.87	-7.0 ± 7.63
投与 8 週後	21.0 ± 5.20	-0.3 ± 2.05	12.9 ± 9.15	-6.3 ± 6.31
投与 12 週後	21.6 ± 4.97	0.4 ± 1.43	15.6 ± 8.76	-3.5 ± 4.72
再投与 1 回目 <sup>c)</sup>	評価例数：11		評価例数：9	
ベースライン	21.7 ± 4.36		18.2 ± 6.51	
投与 2 週後	13.0 ± 8.65	-8.7 ± 9.67	9.7 ± 9.38	-8.6 ± 8.83
投与 4 週後	12.7 ± 8.59	-9.0 ± 9.08	11.8 ± 8.96	-6.4 ± 8.13
投与 8 週後	17.3 ± 7.20	-4.5 ± 5.43	18.2 ± 8.21	0.0 ± 4.53
投与 12 週後	19.8 ± 4.69	-1.9 ± 2.66	18.0 ± 8.00	-0.2 ± 3.35
再投与 2 回目 <sup>d)</sup>	評価例数：10		評価例数：7	
ベースライン	21.0 ± 4.08		21.4 ± 3.74	
投与 2 週後	5.0 ± 7.44	-16.0 ± 7.48	11.1 ± 11.60	-10.3 ± 10.34
投与 4 週後	8.8 ± 9.32	-12.2 ± 9.28	15.0 ± 10.60	-6.4 ± 8.52
投与 8 週後	12.0 ± 10.19	-9.0 ± 9.25	18.1 ± 8.23	-3.3 ± 4.75
投与 12 週後	17.1 ± 8.16	-4.3 ± 5.10	20.2 ± 6.11	-1.2 ± 2.04
最終評価時	評価例数：11		評価例数：11	
	18.4 ± 6.85	-2.9 ± 6.83 <sup>e)</sup>	16.6 ± 8.16	-2.5 ± 4.52 <sup>e)</sup>

平均値 ± 標準偏差

- a) 初回投与時にプラセボの投与を受けた群
- b) 初回投与時に本剤の投与を受けた群
- c) プラセボ一本剤群は 1 回目の本剤投与、本剤一本剤群は 2 回目の本剤投与
- d) プラセボ一本剤群は 2 回目の本剤投与、本剤一本剤群は 3 回目の本剤投与
- e) 初回投与時のベースラインからの変化量

さらに申請者は、BTX-SD-01 試験における有害事象の発現割合（7.1 参照）は初回投与及び再投与時において大きく異ならなかったこと、いずれも重篤又は重度の有害事象は認められなかったことから、本剤の反復投与により安全性のリスクが増加する傾向は認められないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の反復投与により有効性及び安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤の再投与時における有効性及び安全性が初回投与時と大きく異なる可能性は低いと考えるが、臨床試験における被験者数及び投与回数は限られていることから、本剤を反復投与したときの安全性及び有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.4 痙攣性発声障害の診断について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）の実施時点では国内外で明確な痙攣性発声障害の診断基準が確立していなかったことから、BTX-SD-01 試験実施時点及び現在における痙攣性発声障害の診断方法の詳細を踏まえ、本邦において痙攣性発声障害の診断を適切に行うことが可能であるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、BTX-SD-01 試験の開始時点では痙攣性発声障害の診断基準は確立しておらず、国内において痙攣性発声障害に関して最も豊富な臨床経験を有する医師がその知見を纏めた「改訂新版 痙攣性発声障害そのメカニズムと治療の現状」（時空出版; 2005. p.1-29）等を踏まえ、治験責任（分担）医師は痙攣性発声障害の臨床症状及び音声の特徴を理解した上で、臨床症状、喉頭内視鏡検査等に基づき総合的に痙攣性発声障害の診断を行うこととしたこと、試験開始前に治験責任（分担）医師に対して、疾患概念の説明及び実際の音声サンプルや喉頭内視鏡検査所見等を用いた診断方法に関する講習を行い、診断方法の統一を図ったこと、被験者の診断根拠に関わる臨床所見を収集し、事後的に診断の適切性を判断できるようにしたことを説明した。

また申請者は、BTX-SD-01 試験の開始以降、厚生労働省科学研究費補助金「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班において「改訂新版 痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状」（時空出版; 2005. p.1-29）等を参考に痙攣性発声障害の診断基準の作成が行われ、2018年1月に日本音声言語医学会のホームページにて公開されたこと（[http://www.jslp.org/pdf/SD\\_20180105.pdf](http://www.jslp.org/pdf/SD_20180105.pdf)（最終確認日：2018年2月26日））を説明した。さらに申請者は、診断基準はBTX-SD-01 試験の実施時と同様の考え方に基づいて作成され、以下のような流れを参考として痙攣性発声障害の診断が行われていることを説明した。

- 問診において発話から音声症状の大まかな特徴を把握するとともに、発症前に明確な身体的・心理的原因を有する患者を診断から除外する。鑑別が必要な発声障害のうち、過緊張性発声障害では不適切な発声習慣により努力性発声、力み発声及び粗糙性嘎声（J Otolaryngol 1983; 12: 302-6）、心因性発声障害では精神的ストレスなどの要因が関与して急激に発症する失声を主症状とし、一部の例では間欠的に症状が出現すること（Braz J Otorhinolaryngol 2014; 80: 497-502）から、これらの特徴が明確な例については問診の段階で除外される。
- 喉頭内視鏡を含む医科的検査において、発声中に音声症状に同期して不随意的及び断続的な声帯の内転や外転が認められるか確認する。また、発声器官に器質的病変又は運動麻痺が認められる患者、発声以外の喉頭機能に明らかな異常のある患者、ジストニアを除く神経・筋疾患を有する患者を診

断から除外する。

- さらに、医師又は言語聴覚士による音声症状の評価により、発声時の所見として内転型痙攣性発声障害では音声のつまり、途切れ、ふるえ及び努力性発声等が、外転型痙攣性発声障害では氣息性嘔声、声の抜けや失声、声の翻転、無力性発声等が認められるか確認する。その上で、これらの症状が典型的であると判断できる場合は、痙攣性発声障害の確実例と診断することが可能である。鑑別が必要な発声障害のうち、本態性音声振戦症では4-5 Hzの周期的な声のふるえが認められ、特に母音の持続発声で顕著であり、咽頭や外喉頭筋にも周期的な振戦運動が認められることから除外できることがある（Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 19: 155-9）。また、吃音では語頭を中心に発語困難が認められ、音声及び構音動作の途絶、音の引き伸ばし、繰り返しが認められることから除外できることがある（発話障害へのアプローチ -診療の基礎と実際- 第4章. インテルナ出版. 2015: 71-97）。
- 痙攣性発声障害と確実に診断できない患者に対して、音声治療、心理療法又は薬物療法を実施した上で、改善する場合は過緊張性発声障害又は心因性発声障害等の他の鑑別疾患を有する可能性を検討する。

さらに申請者は、2018年1月に日本音声言語医学会のホームページにて公開された痙攣性発声障害の診断基準に基づいて、BTX-SD-01試験の被験者の組入れ時に収集した臨床所見を事後的に照合したところ、すべての被験者が「診断確実例」に該当したことから、BTX-SD-01試験の実施時においても痙攣性発声障害についてある程度適切な診断に基づき、患者を試験に組み入れることが可能であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、BTX-SD-01試験の実施時から痙攣性発声障害の診断の考え方に大きな変化はなく、現在の診断基準における考え方にに基づき、本邦の医療現場において痙攣性発声障害の診断を適切に行うことは可能と考えることを説明した。なお申請者は、本剤の製造販売後には、本剤の使用資格付与のための講習や情報提供資材を通じて医療現場に診断基準及び鑑別疾患について周知を図るほか、発声時の症状に関する理解が深まるよう、痙攣性発声障害患者の声が収録された音声サンプルを併せて紹介する予定であることを説明した。

機構は、以下のように考える。

検証的な位置付けの臨床試験では適切な基準に基づいて患者の診断及び組入れの可否の判断を行うべきであったが、BTX-SD-01試験の計画時点において痙攣性発声障害の診断基準は確立されていなかった。しかしながら、痙攣性発声障害の診断の際に臨床症状、喉頭内視鏡検査等に基づいて音声症状の評価を行うときの考え方に BTX-SD-01試験の実施時点及び現在において大きな差異はないこと、試験と並行して作成された診断基準に基づいて、BTX-SD-01試験で収集された臨床所見を事後的に照合した結果、被験者は診断基準に該当していたことを踏まえると、BTX-SD-01試験の実施時点において、痙攣性発声障害の診断が適切に行われ、また現時点においても診断の考え方に大きな相違はないと考えることは可能である。その上で、痙攣性発声障害の診断基準は公表されて間もないため現在はまだ本邦の医療現場に周知されているとはいえないこと、音声症状の状態によっては鑑別疾患との適切な鑑別が困難となる可能性があること、本剤の有効成分はA型ボツリヌス毒素であり、喉頭筋の麻痺により呼吸困難及び嚥下障害が生じるリスクを考慮すると痙攣性発声障害と適切に診断された患者に本剤を投与することが特に重要であることから、少なくとも申請者が提案しているような方策を通じて、診断基準及び鑑別疾患について医療現場に適切に情報提供を行うべきである。

### 7.R.5 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における痙攣性発声障害の治療について、保存的治療法としては発声時の喉頭の緊張を取り除く発声訓練（音声治療）又は筋緊張緩和を目的とした内服薬投与等があるが（音声言語医学 1997; 38: 176-81、神経治療 2013; 30: 473-94）、いずれも有効性に関するエビデンスは乏しいことを説明した。また申請者は、内転型痙攣性発声障害に対する外科的治療として、内喉頭筋の一つである甲状披裂筋の切除術と、発声時の声帯の過閉鎖を軽減するための甲状軟骨形成術Ⅱ型等が一部の医療機関で行われており、両術式の治療成績は同様であること、甲状披裂筋切除術では頸部皮膚切開が不要であるため、美容的な観点から若年女性が適応となりやすいが、不可逆的手術であり、術後に声門閉鎖不全や癒痕化により嗄声が長期間生じること、甲状軟骨形成術Ⅱ型は可逆的手術であり、術後速やかに効果が得られるが、頸部皮膚切開を必要とすること（喉頭 2011; 23: 92-6）から、両術式の利点と欠点を踏まえて、最終的には患者の要望に応じて術式が選択されることを説明した。なお申請者は、外転型痙攣性発声障害に対する外科的治療は確立していないことを説明した。

さらに申請者は、海外における痙攣性発声障害の治療について、本剤を用いた治療はオーストラリアを初めとして海外 10 カ国で承認されていること、米国神経学会のボツリヌス毒素を用いた治療に関するレビュー（Neurology 2008; 70: 1699-706）、米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会の発声障害ガイドライン（Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141: S1-31）及び欧州神経学会連合のジストニア治療ガイドライン（Eur J Neurol 2011; 18: 5-18）において、内転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療がエビデンスは十分ではないものの選択肢として推奨されており、音声治療は補助的にボツリヌス毒素を用いた治療と併用する治療法と位置付けられていること、外科的治療はほとんど行われていないこと、一方で外転型痙攣性発声障害に対して推奨される治療法は記載されていないことを説明した。

その上で申請者は、ボツリヌス毒素は、アセチルコリンの放出抑制により筋弛緩作用を発現するが、後に神経発芽を生じて最終的には元の神経終末の機能が回復することから（ジストニアとボツリヌス治療 改訂第 2 版. 東京:診断と治療社; 2005. p.9-51）、ボツリヌス毒素による治療は可逆的であり、効果が減弱した場合は 3 カ月以上の間隔を空けて再投与を行うことを説明した上で、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）において内転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性が認められ、安全性について大きな問題は認められなかったことから、本剤は内転型痙攣性発声障害の治療における第一選択となりうることを説明した。

また申請者は、外転型痙攣性発声障害については、海外においてもボツリヌス毒素を用いた治療の有効性は確立されていないものの、複数の公表文献において一定の効果が示唆されていること（表 8）、外転型痙攣性発声障害は痙攣性発声障害患者全体の約 6%と患者数が非常に少ないため（音声言語医学 2016; 57: 1-6）、BTX-SD-01 試験に組み入れられた被験者は 2 例のみであったが、安全性及び有効性について大きな問題は認められなかったこと、外転型痙攣性発声障害に対しては他に有効な治療が存在しないことを踏まえると、外転型痙攣性発声障害患者に対しても本剤は治療の選択肢になると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

BTX-SD-01 試験成績及び海外のガイドライン等を踏まえると、適切に診断された内転型痙攣性発声障害に対する治療において本剤は薬物治療として初めての選択肢となりうる。ただし、海外のガイドラインにおいて必ずしもボツリヌス毒素を用いた治療は内転型痙攣性発声障害に対する第一選択とされて

いないこと、内転型痙攣性発声障害に対する本剤と外科的治療との有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は得られていないことから、本剤と外科的治療の臨床的位置付けは明確ではなく、効果の持続性、治療の侵襲性、副作用又は合併症の可逆性及び治療の実施体制を考慮した上で、患者の希望も踏まえて慎重に検討する必要がある。また、外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性は確立していないものの、公表文献等を踏まえると一定の効果は期待できること、他に有効な治療法が存在しないことを踏まえると、外転型痙攣性発声障害に対しても治療の選択肢となりうる。なお、本剤の臨床的位置付けについては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 効能・効果について

機構は、痙攣性発声障害においては内転型及び外転型に加え、内転型及び外転型の症状が混在する混合型が報告されている（音声言語医学 2016;57:1-6）ものの、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）では混合型痙攣性発声障害患者を対象としていなかったことを踏まえ、混合型痙攣性発声障害も含めて効能・効果を「痙攣性発声障害」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、混合型痙攣性発声障害は内転型の主要症状（断続的な声の詰まりや途切れ等）と外転型の主要症状（断続的な氣息性嘔声や声の抜け等）が混在して認められる病型であり、発話中に内転型及び外転型の音声症状が混在して聴取されること、内転型又は外転型の一方の症状が他方の症状に影響を及ぼすという報告は認められていないことを説明した。また申請者は、混合型痙攣性発声障害において認められる内転型及び外転型の症状について、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋の痙攣を生じる病態は、内転型又は外転型痙攣性発声障害が単独で認められる場合と同様であることを説明した。その上で申請者は、混合型痙攣性発声障害に対する本剤の投与方法について具体的に記載されている公表文献等は確認できなかったが、国内の医学専門家からは、混在している症状のうち継続して強く現れている病型の症状に対して、それぞれの病型に対する投与方法に従って投与することが適切であるとの見解が得られたことを説明した。なお申請者は、製造販売後安全性情報<sup>7)</sup>において、混合型痙攣性発声障害に対して本剤を甲状披裂筋及び後輪状披裂筋に同時に投与した後に重篤な息詰まりを発現した患者が報告されており、予測できない有害事象が発現する可能性が否定できないことから、混合型痙攣性発声障害に対して本剤を甲状披裂筋及び後輪状披裂筋に同時期に投与することは推奨できないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、効能・効果を混合型痙攣性発声障害も含めて「痙攣性発声障害」とした上で、用法・用量に関連する使用上の注意において、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋に同時投与することにより予期せぬ副作用が発現するリスクもあることから、内転型又は外転型のうち症状が優位である方を優先して治療することが望ましいことについて注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、臨床試験における混合型痙攣性発声障害患者に対する投与経験はなく、海外製造販売後における情報も限られていることから、効能・効果に混合型痙攣性発声障害を含めることの適切性、添付文書における注意喚起の適切性並びに混合型痙攣性発声障害患者における安全性及び有効性について製造販売後に引き続き情報収集する必要については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 7.R.7 用法・用量について

### 7.R.7.1 内転型痙攣性発声障害における用法・用量について

#### 7.R.7.1.1 初回投与時の用法・用量について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験）の成績等を踏まえ、内転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の初回投与時における用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤が痙攣性発声障害に対して承認されているオーストラリアでは、片側への平均計 2.0～3.0 単位の投与による有効性及び安全性の報告（Adv Neurol 1998; 78: 237-52、J Clin Neurosci 2003; 10: 434-8）等、2003 年の承認当時に得られていた公表文献等に基づき、本剤の初回投与時における用法・用量は片側あたり 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋に投与すると設定されたことを説明した。また申請者は、BTX-SD-01 試験ではプラセボ群との比較を行う初回投与時に本剤による治療効果を確認することが重要と考え、オーストラリアにおける用量の上限である 2.5 単位を初回投与量として設定したことを説明した。さらに申請者は、両側投与では効果の持続時間が長いものの、嚥下障害などの有害事象の発現期間も長期化すると報告されている（J Otolaryngol 1994; 23: 160-4、Ann Otol Rhinol Laryngol 1998; 107: 280-4）ことを踏まえ、BTX-SD-01 試験における初回投与は片側に限定したことを説明した。その上で申請者は、オーストラリアにおける承認用法・用量と同様に、初回投与時における申請用法・用量を片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 1.0～2.5 単位を投与すると設定したことを説明した。

次に申請者は、BTX-SD-01 試験の成績等を踏まえ、本剤の初回投与時における用法・用量について以下のように再度検討を行ったことを説明した。

- BTX-SD-01 試験の初回投与時に 2.5 単位を片側投与したときの有効性が認められ（表 2）、安全性は許容範囲内であったこと（7.R.2 参照）を踏まえると、初回投与時の用法・用量としては 2.5 単位を片側投与すると設定することが適切である。
- 患者の状態（症状が軽度の患者、声を職業にしている患者及び高齢者等）によって低用量が至適用量となる患者が含まれる可能性はあるものの、治療効果の予測因子として明確になった患者集団はないこと、初回投与時に 2.5 単位よりも低用量を片側に投与したときの有効性及び安全性について検討した公表文献等は認められなかったことを踏まえると、初回投与時の用量として 2.5 単位よりも低用量を推奨することは適切ではない。
- 初回投与時に片側投与ではなく両側投与が適切な患者集団は明確ではないこと、再投与時に前回投与時の患者の状態を踏まえて両側投与の必要性を検討するのが適切と考えることを踏まえると、初回投与時には片側投与から投与を開始することが適切である。

#### 7.R.7.1.2 再投与時の用法・用量について

機構は、BTX-SD-01 試験の成績等を踏まえ、内転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の再投与時における用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、BTX-SD-01 試験では、オーストラリアにおける用法・用量を参考に、前回投与後 12 週以上経過し、再投与基準<sup>4)</sup>をすべて満たした被験者は片側あたり本剤 1.0～2.5 単位の投与を可能とし、再投与 2 回目において片側又は両側への投与を選択できるよう設定されたことを説明した。その上で申請者は、オーストラリアにおける承認用法・用量では 1 つの筋あたり本剤 3.0 単位を投与することもあるとされていることを踏まえ、再投与時における申請用法・用量を片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 3.0 単位を上限として再投与すると設定したことを説明した。

次に申請者は、本剤の再投与時における用法・用量について以下のように再度検討を行ったことを説明した。

- 再投与 2 回目を実施した 17 例のうち 9 例で両側に投与された。そのうち、初回及び再投与 1 回目の片側投与において異常モーラ数の改善<sup>12)</sup>が認められなかった 4 例について、再投与 2 回目の両側投与後に 2 例で改善が認められ、他の 2 例では改善が認められなかった。また、再投与 2 回目で両側に投与された 9 例における有害事象の発現割合は、初回投与時の本剤群で 40% (2/5 例)、再投与 1 回目 66.7% (6/9 例)、再投与 2 回目 44.4% (4/9 例) であり、片側投与された初回投与及び再投与 1 回目と比較して、両側投与された再投与 2 回目に有害事象の発現増加は認められなかった。以上を踏まえ、BTX-SD-01 試験において片側投与では効果が不十分であった場合に両側投与を行うことで症状が改善した被験者が認められたこと、片側投与と両側投与の安全性に大きな差異は認められなかったことから、再投与時に両側投与を可能とすることの臨床的意義はある。
- BTX-SD-01 試験において再投与時に 2.5 単位未満が投与されたのは 3 例のみであることから、当該被験者の成績により 2.5 単位未満の有効性を説明することは困難であるが、オーストラリアでは初回 1.0~2.5 単位を投与した上で治療反応性等により投与量を調整すると設定されていること、海外の公表文献における投与量 (表 5) の多くが 1.0~2.5 単位の範囲内であることから、初回投与後の症状の改善度、効果持続期間、有害事象の程度等を踏まえ、再投与時には医師の判断により、必要に応じて投与量を増減できるようにすることが適切である。
- オーストラリアの承認用法・用量では再投与時の上限は 3.0 単位と設定され、海外では 2.5 単位を超える投与経験も報告されている (Adv Neurol 1998; 78: 237-52) もの、BTX-SD-01 試験において 2.5 単位超~3.0 単位を投与したときの有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえると、再投与時の用量は 1 つの筋あたり 2.5 単位を上限とすることが適切である。
- BTX-SD-01 試験における有効性の推移 (表 10) を踏まえると、異常モーラ数は、本剤投与 2 週後をピークとした減少が認められ、その後投与 12 週後までベースラインからの減少が認められた。本剤投与後に発現した主な有害事象の消失時期 (中央値 (範囲)) は、発声障害で 29.0 日 (14 日、117 日)、嚥下障害で 14.0 日 (1 日、57 日) であり、投与 12 週後までにほとんどの有害事象が回復した。したがって、本剤の投与間隔を 3 カ月以上空けることが適切である。

## 7.R.7.2 外転型痙攣性発声障害における用法・用量について

### 7.R.7.2.1 初回投与時の用法・用量について

機構は、外転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の初回投与時における用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤が痙攣性発声障害に対して承認されているオーストラリアでは片側の後輪状披裂筋への平均 2.2~3.75 単位の投与による有効性及び安全性の報告 (Adv Neurol 1998; 78: 237-52、Laryngoscope 1992; 102: 163-7) 等、2003 年の承認当時に得られていた公表文献等に基づき、本剤の初回投与時における用法・用量は 2.0~5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与すると設定されたことを説明した。また申請者は、国内第 II/III 臨床試験 (CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験) では初回投与時に本剤による治療効果を確認することが重要と考え、オーストラリアにおける用量の上限である 5.0 単位を初回投与量として設定したことを説明した。その上で申請者は、オーストラリアにおける承認用法・用量と同様に、初回投

12) 痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療時の異常モーラ数の変化を検討した報告 (音声言語医学 1997; 38: 176-81) において、治療後も自覚的な改善が認められなかった例における異常モーラ数の変化量が +2.6±3.1 であった一方で、自覚的な改善が認められた例における異常モーラ数の変化量は、患者自身による主観的評価 0 (まったくつまりがなくなった)、1 (注射前と比較し、かなりつまりが減ってかなり楽にしゃべれる) 2 (注射前と比較し、少がつまりが減って少し楽にしゃべれる) においてそれぞれ、-14.0±7.7、-8.3±6.0 及び -3.1±4.6 であったことから、患者自身による主観的評価で 2 以下に対応する異常モーラ数 4 以上の減少を治療が有効であると判断する基準とした。

与時の申請用法・用量を片側の後輪状披裂筋に1つの筋あたり2.0～5.0単位を投与すると設定したことを説明した。

次に申請者は、BTX-SD-01試験の外転型痙攣性発声障害患者における本剤投与後の異常モーラ数は表7のとおりであり、試験に組み入れられた外転型痙攣性発声障害患者2例のうち1例では異常モーラ数の明確な減少は認められなかったが、外転型痙攣性発声障害患者に対する本剤投与に関する海外の公表文献では、初回投与において約5.0単位を投与したときに一定の症状改善が認められたこと（Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 406-12、Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139: 421-3）を説明した。一方で申請者は、初回投与において2.0単位以上5.0単位未満の範囲で投与された海外の公表文献は2報のみ（Laryngoscope 1992; 102: 163-7、Arq Neuropsiquiatr 2004; 62: 741-4）であり、いずれも十分な有効性は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、外転型痙攣性発声障害に対する初回投与時の用法・用量について再考し、BTX-SD-01試験において5.0単位を初回投与したときの安全性に大きな問題はみられなかったこと、5.0単位未満の投与では一定の有効性を維持できる可能性は高くないことから、BTX-SD-01試験の設定と同様に、初回投与時は片側の後輪状披裂筋に5.0単位投与すると設定することが適切と考えることを説明した。

なお申請者は、本剤を両側の後輪状披裂筋に投与すると声門閉鎖の危険性があるため、投与は片側に限定する必要があること、投与前に内視鏡検査により声帯及び声門を確認し、投与しない側の声帯が十分に動く場合にのみ投与することについて添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.7.2.2 再投与時の用法・用量について

機構は、外転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の再投与時の用法・用量の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、BTX-SD-01試験においては、オーストラリアにおける用法・用量を参考に、前回投与後12週以上経過し、再投与基準<sup>4)</sup>をすべて満たした被験者は片側あたり本剤2.0～5.0単位の投与を可能としたことを説明した。その上で申請者は、オーストラリアにおける承認用法・用量と同様に、再投与時における申請用法・用量を片側の後輪状披裂筋に1つの筋あたり5.0単位を上限として再投与すると設定したことを説明した。

次に申請者は、BTX-SD-01試験の外転型痙攣性発声障害患者における本剤投与後の異常モーラ数は表7のとおりであり、再投与時に2.5単位を投与された被験者1例において明らかな改善は認められなかったが、試験に組み入れられた外転型痙攣性発声障害は2例のみであり、適切な用量について検討することは困難であったことを説明した。その上で申請者は、オーストラリアでは初回に2.0～5.0単位を片側の後輪状披裂筋に投与した上で治療反応性等により投与量を調整すると設定されていること、海外の公表文献における投与量（表8）の多くが5.0単位以下であることから、外転型痙攣性発声障害に対する再投与時には初回投与後の症状の改善度、効果持続期間、有害事象の程度等を踏まえ、医師の判断により、必要に応じて投与量を増減できるように、5.0単位を上限として用量を検討することが適切と考えることを説明した。

以上の検討を踏まえ申請者は、申請用法・用量を以下のように整備することを説明した。

[用法・用量（変更案）]

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 2.5 単位を上限として再投与することができる。ただし、3 カ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができる。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を上限として再投与することができる。ただし、3 カ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができる。

機構は、以下のように考える。

提示された臨床試験成績等から、内転型痙攣性発声障害に対する初回投与を片側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり 2.5 単位とすること、再投与においては片側投与又は両側投与を可能とし、1 つの筋あたり 2.5 単位を上限とすることに大きな問題はない。また、外転型痙攣性発声障害に対する初回投与を片側の後輪状披裂筋に 1 つの筋あたり 5.0 単位とすること、再投与においては 1 つの筋あたり 5.0 単位を上限として片側投与することに大きな問題はない。その上で、本剤の再投与時に 2.5 単位又は 5.0 単位から減量したときの有効性を明確に示す成績は得られていないことを踏まえると、再投与時の投与量の下限を設定することは困難であるが、痙攣性発声障害の診断及び症状の評価に習熟した医師が個々の患者の症状の改善及び有害事象等を注意深く観察しながら再投与時における用量を決定することを踏まえると、投与量の下限を設定せず症状に応じて適宜増減することは許容可能である。なお、臨床試験及び公表文献等において検討された用法・用量及び臨床成績については、十分な情報提供を行う必要がある。また、再投与時に 2.5 単位又は 5.0 単位よりも低用量を投与したときの有効性及び安全性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。以上を含めて、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の外転型痙攣性発声障害に対する有効性は検証されていないこと、混合型痙攣性発声障害に対する有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえると、痙攣性発声障害患者における病型別の本剤の安全性及び有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、提示された臨床試験成績、国内外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異、嚥下障害関連の有害事象、呼吸器系有害事象、投与部位関連の有害事象、遠隔部位への作用関連の有害事象の発現状況、反復投与したときの有効性及び安全性、再投与時に内転型痙攣性発声障害患者に 2.5 単位又は外転型発声障害患者に 5.0 単位よりも低用量を投与したときの有効性及び安全性、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について情報収集する必要があると考える。

さらに機構は、本剤の有効成分はボツリヌス毒素であること、痙攣性発声障害に対する本剤の使用にあたっては本適応特有の投与手技が必要となることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師のみが本剤を使用可能となるよう、講習を修了した医師のみに本剤を投与できる資格を付与することを含め、適

切な方策を講じる必要があると考える。また機構は、本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう適切な方策を講じる必要があると考える。

なお申請者からは、日本人痙攣性発声障害患者での本剤の臨床使用経験が限られることを踏まえ、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与されたすべての痙攣性発声障害患者を対象として目標例数 400 例、観察期間を最長 1 年間とする使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、痙攣性発声障害に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であり、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能と考える。本剤は痙攣性発声障害における治療選択肢のひとつとなるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の有効性、効能・効果、用法・用量、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項の適切性等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、痙攣性発声障害患者における本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断され、現時点で本剤を医療現場に提供することに意義があると判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 13 日

### 申請品目

[販 売 名]	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名]	A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 6 月 5 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に概ね支持された。  
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果について、混合型痙攣性発声障害も含めて「痙攣性発声障害」とすることは了承できるとする機構の考え(審査報告 (1) 7.R.6 参照)は、専門委員に支持された。なお、得られた試験成績及び公表文献等を踏まえると、外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性は明確ではなく、また投与対象である後輪状披裂筋は喉頭の背面に位置することから甲状披裂筋と比較して注射手技に伴うリスクが高くなることを踏まえると、内転型痙攣性発声障害と同様の有効性及び安全性が期待できると判断することは難しいとの意見が専門委員から示された。

機構は、外転型痙攣性発声障害に対する本剤の有効性、安全性及び投与手技について追加検討を行い、以下の点を踏まえると、本剤を外転型痙攣性発声障害に対する治療薬として医療現場に提供することは可能と判断した。

- 異常モーラ数には評価者間で大きなばらつきが認められ、有効性の解釈には限界があったこと(審査報告 (1) 7.R.1.1 参照)を踏まえ、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: BTX-SD-01 試験)の副次評価項目である VHI 合計スコアの経時的変化を検討したところ、表 11 のとおりであり、異常モーラ数の経時的変化(表 7)と類似した変化は認められなかった。しかし、以下の点を踏まえると、当該試験成績は本剤の有効性を否定するものではないこと。
  - 痙攣性発声障害は神経学的異常である喉頭の局所性ジストニアと考えられており(改訂新版痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状。時空出版; 2005. p.1-29)、喉頭筋及び喉頭筋を支配する末梢神経ではなくより上位の大脳基底核を含む運動制御系に異常を有することが示唆されていることを踏まえると(Neurology 1996; 47: 827-8、J Speech Hear Disord 1985; 50: 54-9)、内転型及び外転型痙攣性発声障害の病態に大きな違いはないこと。
  - BTX-SD-01 試験において内転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の有効性が示唆されたこと。
  - 痙攣性発声障害と同様に局所性ジストニアに分類される痙攣性斜頸及び眼瞼痙攣に対して、本剤は既に承認されており、また本邦のボツリヌス毒素を用いた治療に関するガイドラインでも推

奨されている（神経治療 2013; 30: 471-94）こと。

表 11 外転型痙攣性発声障害に対する本剤投与時の VHI 合計スコアの経時的変化

	被験者①			被験者②		
	初回投与	再投与 1 回目	再投与 2 回目	初回投与	再投与 1 回目	再投与 2 回目
投与量	5.0 単位	5.0 単位	5.0 単位	5.0 単位	5.0 単位	2.5 単位
ベースライン	88	95	96	65	71	66
投与 2 週後	82	96	100	72	70	64
投与 4 週後	96	93	93	67	72	62
投与 8 週後	91	97	99	65	74	63
投与 12 週後	95	96	96	71	66	72

- 外転型痙攣性発声障害患者に本剤を投与したときに特有の有害事象として上気道性喘鳴が認められたことが報告されているが、一時的であることから、大きな安全性上の懸念はないと考えられる（Adv Neurol 1998; 78: 237-52, Laryngoscope 1992; 102: 163-7）こと。なお、本剤を両側の後輪状披裂筋に投与すると声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じる可能性があるため、投与は片側に限定する必要があること。
- 後輪状披裂筋への投与経路は、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に刺入するため、投与経路の付近にある頸動脈を指で保護しながら注射針を刺入する必要がある等、投与手技が内転型と比較して困難であるが、以下の点から、外転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の投与手技を適切に習得した医師であれば本剤の投与を行うことは可能であると考えられること。
  - 日本耳鼻咽喉科学会の専門医又は日本神経学会の専門医に限定するとともに、本剤投与に伴い出血、血腫等の合併症が喉頭部に生じた場合に迅速な対処を行うため、日本神経学会の専門医であっても耳鼻咽喉科医との連携が可能である場合のみ本剤投与を可能とすること。
  - 投与手技の難易度に鑑み、本剤投与時の講習は e-learning ではなくライブ形式に限定し、投与時の注意事項について映像を用いて解説を行うこと。

その上で、外転型痙攣性発声障害では他に治療選択肢がないことを踏まえると、本剤の注射手技については講習及び情報提供資料を通じて十分に情報提供を行うことを前提とすれば、本剤による痙攣性発声障害の治療を病型によらない治療法として提供することは可能であるとの機構の考えは専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書及び情報提供資料を適切に整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応すると説明した。

## 1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、以下のように整備することが適切であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.7 参照）は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]（関連箇所のみ）

### 【痙攣性発声障害】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

- 内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。

ただし、3 カ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

- ・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3 カ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.8 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・過敏症反応<sup>a)</sup></li> <li>・神経筋障害を有する患者への投与<sup>a)</sup></li> <li>・中和抗体の産生<sup>a)</sup></li> <li>・痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害<sup>a)</sup></li> <li>・遠隔筋への影響<sup>a)</sup></li> <li>・眼障害</li> <li>・痙攣発作<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用<sup>a)</sup></li> <li>・他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用<sup>a)</sup></li> <li>・転倒</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性<sup>a)</sup></li> </ul>		

a) 本申請効能に関連する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（痙攣性発声障害）<sup>a)</sup></li> <li>・使用成績調査（痙攣性発声障害）<sup>a)</sup></li> <li>・特定使用成績調査（重度の原発性腋窩多汗症）</li> <li>・使用成績調査（斜視）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（痙攣性発声障害）による情報提供<sup>a)</sup></li> <li>・専門的知識・経験のある医師による使用の確保<sup>a)</sup></li> <li>・流通管理<sup>a)</sup></li> <li>・失活・廃棄の管理<sup>a)</sup></li> <li>・医療従事者向け資材の作成、配布<sup>a)</sup></li> <li>・患者向け資材の作成、配布<sup>a)</sup></li> </ul>

a) 本申請効能に関連する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、痙攣性発声障害患者を対象として、表 14 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 14 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	痙攣性発声障害患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての痙攣性発声障害患者
観察期間	最長 1 年間
予定症例数	安全性解析対象症例として 400 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、痙攣性発声障害の病型、痙攣性発声障害の発症年齢、合併症、既往歴等）</li> <li>・本剤の投与状況（投与量、投与量変更理由、中止理由等）</li> <li>・前治療薬、前治療法、併用薬、併用療法（手術療法の術式を含む）</li> <li>・VHI-10<sup>a)</sup>、有効性総合評価による有効率</li> <li>・有害事象の発現状況</li> </ul>

a) VHI における 30 の質問項目から、音声評価を最も頑健に実施できる 10 項目を因子分析により抽出した評価指標

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	19	米国神経学会のボツリヌス毒素を用いた治療に関するレビュー (Neurology 2008; 70: 1699-706)、米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会の発声障害ガイドライン (Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141: S1-31) 及び欧州神経学会連合のジストニア治療ガイドライン (Eur J Neurol 2011; 18: 5-18) において、内転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療がエビデンスは十分ではないものの選択肢として推奨されており、	米国神経学会のボツリヌス毒素を用いた治療に関するレビュー (Neurology 2008; 70: 1699-706)、米国耳鼻咽喉科頭頸部外科学会の発声障害ガイドライン (Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141: S1-31) 及び欧州神経学会連合のジストニア治療ガイドライン (Eur J Neurol 2011; 18: 5-18) において、内転型痙攣性発声障害に対するボツリヌス毒素を用いた治療が必ずしもエビデンスは十分とはいえないものの選択肢として推奨されており、
25	33	外転型発声障害患者に 5.0 単位よりも低用量を投与したときの有効性及び安全性	外転型痙攣性発声障害患者に 5.0 単位よりも低用量を投与したときの有効性及び安全性

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

(下線部今回追加)

[用法・用量] 【眼瞼痙攣】  
通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。

### 【片側顔面痙攣】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。

ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

#### 【痙性斜頸】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。

ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 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 240 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、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

#### 【下肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 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 300 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、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

#### 【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

#### 【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。

### 【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

#### ・初回投与

(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位

(2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位

(3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位

(4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

### 【痙攣性発声障害】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

#### ・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

#### ・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

(下線部今回追加)

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を

対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

5. 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部今回追加)

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GRBAS 尺度		患者の自由会話時の声を評価者が聴いて、嗄声の全体的な重症度 (grade: G)、粗糙性 (rough: R)、氣息性 (breathy: B)、無力性 (asthenic: A)、努力性 (strained: S) を評価する音声障害に対する他覚的評価法
HLT	High-Level Terms	高位用語
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VAS	Visual Analogue Scale	
VHI	Voice Handicap Index	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
本薬		A 型ボツリヌス毒素