

再審査報告書

平成 23 年 12 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	① ボトックス注用 50 単位 ② ボトックス注用 100 単位
有効成分名	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
承認の 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
承認の 用法・用量	別紙参照
承認年月日	1. 平成 8 年 10 月 9 日：②において「眼瞼痙攣」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. <u>平成 12 年 1 月 18 日：②において「片側顔面痙攣」に対する効能・効果及び用法・用量の追加</u> 3. 平成 13 年 6 月 20 日：②において「痙性斜頸」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 4. <u>平成 20 年 10 月 6 日：①の剤型追加</u> 5. 平成 21 年 2 月 23 日：①②において「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」に対する効能・効果及び用法・用量の追加 6. 平成 22 年 10 月 27 日：①②において「上肢痙縮、下肢痙縮」に対する効能・効果及び用法・用量の追加
再審査期間	1. 10 年：再審査結果通知（平成 21 年 6 月 19 日） 2. <u>10 年</u> 3. 10 年 4. <u>片側顔面痙攣及び痙性斜頸それぞれの残余期間</u> 5. なし 6. 4 年
備考	*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、販売名が「ボトックス注 50、同注 100」から「ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位」に変更された（平成 21 年 3 月 12 日）。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件**に基づき、ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位（以下「本剤」という。）の使用実態下での有効性、安全性に関する以下 1) ～4) の事項について、問題点、疑問点等を把握することを目的として、今回の再審査対象効能・効果及び用法・用量の承認取得後から可能な限り片側顔面痙攣に対する本剤投与全症例を対象に、観察期間 1 年間（なお、継続調査可能な症例は 1 年毎調査期間を延長し、長期経過観察が行われた。）、全例事前中央登録制にて実施された。

<調査の目的>

- 1) 未知の副作用（特に重要な副作用について）
- 2) 使用実態下での副作用の発生状況の把握
- 3) 安全性に影響を与えると考えられる要因
- 4) 有効性に影響を与えると考えられる要因

本使用成績調査開始以降、平成14年12月末時点で4,000例を超える調査票が回収されたことから、本剤の短期間使用時の安全性及び有効性の評価は可能であると考え、当該使用成績調査の登録は終了とし、使用成績調査において実施されていた長期継続症例の調査を、長期使用に関する特定使用成績調査に変更し、長期投与時の有効性及び安全性情報に特化し実施するとして、平成15年12月4日に基本計画書変更届が提出され使用成績調査が終了した。なお、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、目標症例数を300例として再審査期間終了日まで実施された。

以上の使用成績調査の結果、国内1,074施設より10,310例の調査票が、また、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の結果、国内52施設より290例の調査票が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

**承認条件：

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤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. 本剤の使用時に失活・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. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された10,310例から、計22例（初診日以降来院のない症例9例、再調査不能症例14例、1例重複）を除外した10,288例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は7.0%（725/10,288例、1,033件）であり、承認時までの試験の36.0%（32/89例、45件）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と副作用発現率は、眼障害4.8%（498例）、神経系障害1.7%（180例）、全身及び投与局所様態0.4%（38例）、皮膚及び皮下組織障害0.3%（35例）で、一方、承認時までの試験では、眼障害28.1%（25例）、神経系障害15.7%（14例）であり、発現頻度に相違はみられるものの、器官別大分類別の主な副作用は同様な傾向であった。

本調査において発現した主な副作用は、兔眼214件、顔面神経麻痺174件、流涙増加88件、眼瞼下垂73件、眼の異常感47件、眼乾燥45件、霧視29件、複視27件であり、報告された副作用の転帰は、追跡調査が不能であった症例の副作用163件（不明142件、未回復21件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、使用理由（片側顔面痙攣、その他）、投与前重症度（正常、軽度、中等度、重度、極めて重度、不明）、入院・外来区分、罹病期間、合併症の有無、併用薬剤の有無、初回投与量（追加投与を含む）、平均1日投与量、総投与期間（累積）、総投与量（累積）及び投与回数について検討された。その結果、性別、投与前重症度、罹病期間、合併症の有無、併用薬剤の有無、初回投与量において副作用発現率に有意差が認められた。有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

性別について、男性の副作用発現率は5.1%（157/3,090例）、女性では7.9%（568/7,182例）であり、女性で高かった（不明16例を除く）。性別で有意差が認められた理由は不明であるが、女性で発現した主な副作用は、兔眼168件、顔面神経麻痺139件、流涙増加75件、眼瞼下垂58件

で、男性と同様であり、男女いずれにおいても主な副作用は眼障害及び顔面神経麻痺等の局所反応であった。なお、女性に発現した副作用に重篤なものはなかった。

投与前重症度別の副作用発現率は、投与前重症度「正常」0% (0/8 例)、「軽度」7.7% (157/2,037 例)、「中等度」7.3% (520/7,131 例)、「重度」4.6% (42/909 例) 及び「極めて重度」0% (0/54 例) であり、症例数が 8 例と少なかった「正常」症例を除くと、重症度が低いほど副作用発現率が高い傾向であった (不明 149 例を除く)。有意差が認められた明確な理由は不明であるが、「軽度」あるいは「中等度」の症例では、治療の最適用量を上回る投与量が投与されたために副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。なお、各投与前重症度における主な副作用は兎眼、顔面神経麻痺等の局所における本剤の薬理作用に伴う事象であり、投与前重症度別の副作用に特有な傾向は認められなかった。

罹病期間別の解析において有意差が認められたが、罹病期間の長さとは副作用発現率との間に相関性は認められず (不明 1,629 例を除く)、いずれの罹病期間の症例においても発現した主な副作用は、兎眼、顔面神経麻痺であった。また、重篤な副作用は、罹病期間「6 年以上～9 年未満」症例に認められた 1 例 3 件 (発疹、好酸球性肺炎及び発熱各 1 件、転帰はいずれも回復) のみであり、罹病期間別の副作用に特有の傾向は認められなかった。

合併症の有無別の副作用発現率は、それぞれ 10.1% (297/2,952 例) 及び 5.8% (422/7,230 例) であり、合併症「有」症例で高かった (不明 106 例を除く)。合併症の種類別 (神経筋疾患、肝障害、腎障害、その他の合併症) で検討したところ、神経筋疾患、肝障害及びその他の合併症において、それぞれ「有」症例において副作用発現率が高かった。神経筋疾患の有無別の副作用発現率は、それぞれ 10.6% (42/395 例) 及び 6.9% (677/9,787 例) で (不明 106 例を除く)、神経筋疾患「有」症例において発現した主な副作用は兎眼 16 件、顔面神経麻痺及び流涙増加各 8 件、眼の異常感 7 件であり、神経筋疾患「無」症例と同様であった。なお、神経筋疾患のうち、顔面神経麻痺の発現率は、神経筋疾患「有」症例で 2.0% (8/395 例)、「無」症例で 1.5% (146/9,787 例) であり、有意差は認められなかった。その他の合併症のうち、症例数が多かった合併症は、高脂血症 (438 例)、糖尿病 (245 例)、白内障 (133 例) であった。これらの合併症を有する症例における副作用発現率は、それぞれ 13.0% (57/438 例)、9.0% (22/245 例) 及び 14.3% (19/133 例) であったが、それぞれ合併症の悪化に関する副作用はみられなかった (肝障害については、「2-3 重点調査項目」の項参照)。以上、合併症の種類別に検討した結果、合併症に特有な副作用発現傾向は認められず、特段の問題はないと考えた。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、それぞれ 11.2% (359/3,197 例) 及び 5.2% (365/7,081 例) であり、併用薬剤「有」症例で高かった (不明 10 例を除く)。併用症例数の多かった薬剤は、クロナゼパム 953 例、エチゾラム 250 例、カルバマゼピン 236 例、ヒアルロン酸ナトリウム 193 例 (全て点眼液) で、併用薬剤別の副作用発現率は、クロナゼパム 8.7% (83/953 例)、エチゾラム 13.2% (33/250 例)、カルバマゼピン 11.9% (28/236 例) 及びヒアルロン酸ナトリウム 30.1% (58/193 例) であり、ヒアルロン酸ナトリウム併用症例で副作用発現率が高かったが、いずれの薬剤の併用症例においても発現した副作用は、兎眼、顔面神経麻痺等で同様な傾向であった。なお、副作用発現率が高かったヒアルロン酸ナトリウム併用症例における主な副作用は、兎眼 18 件、眼の異常感 9 件、流涙増加 8 件、顔面神経麻痺 7 件、乾性角結膜炎 6 件、眼乾燥 5 件であった。本剤は投与後に効果が出ると閉瞼力が低下することが予想され、眼球表面の乾燥による炎症が発生

することがあり、この様な症例に対しては眼球表面の乾燥に伴う事象が発現した場合の処置及び再度の発現を予防する目的でヒアルロン酸ナトリウム点眼液が使用される。したがって、ヒアルロン酸ナトリウム併用症例における副作用発現率が高くなったものと考えられた。

初回投与量別の副作用発現率は、「15 単位以下」7.5% (504/6,679 例)、「15 単位超～30 単位以下」5.7% (181/3,164 例)、「30 単位超～45 単位以下」8.7% (30/345 例) 及び「45 単位超」12.3% (10/81 例) であり、有意差が認められたものの、初回投与量と副作用発現率との間に相関性は認められず (不明 19 例を除く)、また、各初回投与量別の副作用の種類や発現頻度、重篤性に特定の傾向は認められなかったことから、特段の問題はないと考えられた。なお、本剤の初回投与量別の症例比率は、「15 単位以下」64.9% (6,679 例)、「15 単位超～30 単位以下」30.8% (3,164 例)、「30 単位超～45 単位以下」3.4% (345 例) 及び「45 単位以上」0.8% (81 例) であり、95%以上の症例が、承認用法・用量 (「追加投与も含めて 30 単位を上限として投与することができる」) の範囲で使用されていた。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、今回の再審査対象効能・効果において、本剤は「2 ヶ月以内の再投与は避けること」と規定されていることから、本調査において複数回使用症例の使用間隔について申請者に尋ねた。

申請者は、安全性解析対象症例 10,288 例中、複数回投与が行われた 7,449 例における使用間隔を調査したところ、平均使用間隔が 2 ヶ月 (60 日) を超える症例比率は 99.2% (7,393/7,449 例) であり、承認用法・用量 (「2 ヶ月以内の再投与は避けること」) について、十分遵守されていると考えられると説明した。

さらに機構は、平均使用間隔が 2 ヶ月 (60 日) 以内の症例における安全性について申請者に尋ねた。

申請者は、平均使用期間が 2 ヶ月 (60 日) 以内の 56 例のうち 5 例に 7 件の副作用 (流涙増加及び顔面神経麻痺各 2 件、眼の異常感、眼瞼下垂及び兎眼各 1 件) が認められたが、いずれも既知・非重篤な副作用で、これらの副作用の転帰は、追跡調査不能のため不明の 2 例 3 件 (眼瞼下垂、流涙増加及び顔面神経麻痺各 1 件) を除きいずれも回復であり、本調査における平均投与期間が 2 ヶ月 (60 日) 以内の症例については安全性に特段の問題はみられなかったと説明した。

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

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 10,288 例から計 437 例 (効果判定不能症例 432 例、再調査不能症例 24 例、再調査非実施症例 1 例、使用理由未記載症例 1 例、除外理由重複あり) を除いた 9,831 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により、初回投与から最終投与までの自覚症状、痙攣変化、重症度変化及び改善度が総合的に判断され、「著明改善、改善、やや改善、不変、増悪、判定不能」の 5 段階 6 区分で判定され、「改善」以上を有効例として、その症例比率が有効率とされた。一方、承認時まで実施された一般臨床試験 (1 回あるいは 2 回投与) における有効性は、試験期間中の他覚症状の改善に基づいて判定されており、本調査とは評価方

法及び患者背景等が異なることから、有効性を直接比較することは困難であるが、参考までに有効性について比較されたところ、本調査における有効率は 91.2% (8,970/9,831 例) であり、承認時までの試験の 92.9% (52/56 例) と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同一の背景因子について検討された。その結果、年齢、投与前重症度、総投与期間及び総投与量において有効率に有意差が認められた。有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

投与前重症度別の有効率は、投与前重症度「正常」87.5% (7/8 例)、「軽度」85.7% (1,670/1,949 例)、「中等度」92.8% (6,338/6,831 例)、「重度」94.1% (828/880 例) 及び「極めて重度」80.8% (42/52 例) であり、有意差が認められた。投与前重症度を 3 段階に分類して検討したところ、「正常・軽度」85.7% (1,677/1,957 例)、「中等度」92.8% (6,338/6,831 例) 及び「重度・極めて重度」93.3% (870/932 例) であり、重症度が低いほど有効率が低かった (不明 111 例を除く)。一般的に投与前の重症度が低い患者ほど本剤投与前後の身体症状などの臨床効果の差が明確でないと考えられ、このことが担当医師の評価判定に影響を及ぼした可能性が考えられた。

年齢については、小児 (15 歳未満)、成人 (15 歳以上～65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) における有効率は、それぞれ 100% (2/2 例)、90.2% (5,030/5,574 例) 及び 92.5% (3,917/4,234 例) であり、症例数が 2 例と少ない小児を除き、成人と高齢者の有効率は同程度であったものの統計学的な有意差が認められた (不明 21 例を除く)。成人と高齢者における投与前重症度について検討した結果、「正常・軽度」の症例比率は、成人 20.6% (1,151/5,574 例) 及び高齢者 18.9% (801/4,234 例) で、「重度・極めて重度」の症例比率は、成人 8.7% (486/5,574 例) 及び高齢者 10.5% (445/4,234 例) であり、両方で大きな違いはなかったものの、高齢者に比べて成人で重症度が低い傾向であり、このことが年齢別の有効率に影響を与えた要因の一つと考えられた。

また、総投与期間別及び総投与量別で有意差が認められたが、総投与期間及び総投与量の増加に伴い有効率が減少するような一定の傾向は認められていないことから、特段の問題はないと考えられた。

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

2-3 重点調査項目

本調査において、以下の 4 項目が重点調査項目に設定された。

- ① 肝障害を有する患者に投与した場合の安全性
- ② 腎障害を有する患者に投与した場合の安全性
- ③ 長期使用時の安全性・有効性
- ④ 無効例における中和抗体の影響

① **肝障害を有する患者に投与した場合の安全性**：肝障害を有する患者に投与された症例は 222 例であった。肝障害を有する患者における副作用発現率は 10.8% (24/222 例) であり、肝障害を有しない患者の 7.0% (695/9,960 例) と比較して高かった (不明 106 例を除く)。肝障害を有する患者において発現した主な副作用は、兎眼及び顔面神経麻痺各 4 件、眼瞼下垂、眼の異常感及び

流涙増加各 3 件であり、重篤な副作用は 1 例 3 件（発熱、発疹及び好酸球性肺炎各 1 件）であったが、これら重篤な 3 件の副作用の転帰はいずれも回復であった。申請者は、肝障害の有無別で副作用発現率に有意差が認められた要因の特定には至らなかったが、副作用の種類や重篤性等において肝障害を有する患者に特有な傾向は認められず、特段の問題はないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

② 腎障害を有する患者に投与した場合の安全性：腎障害を有する患者に投与された症例は 62 例であった。腎障害を有する患者における副作用発現率は 11.3% (7/62 例) であり、腎障害を有しない患者の 7.0% (712/10,120 例) と比較して有意差はないものの高かった（不明 106 例を除く）。腎障害を有する患者において発現した主な副作用は、兎眼及び眼瞼下垂各 2 件であり、腎障害を有しない患者と同様に眼障害及び顔面神経麻痺等の局所的な事象が多く、また、重篤な副作用は認められなかった。

③ 長期使用時の安全性・有効性：安全性解析対象症例として、1 年（360 日）を超える期間投与された症例は 1,275 例であった。

本剤投与期間が 1 年以下の 9,013 例における副作用発現率は 6.7% (606/9,013 例、836 件) であり、主な副作用は、兎眼 183 件、顔面神経麻痺 145 件、流涙増加 79 件、眼瞼下垂 53 件、眼乾燥 38 件、眼の異常感 33 件、霧視及び複視各 21 件、角膜びらん 16 件、眼の異物感 12 件、倦怠感及び結膜炎各 11 件、角膜炎及び皮下出血各 10 件であった。これらの副作用の転帰は、追跡調査不能であった 113 例 140 件（不明 99 例 123 件、未回復 15 例 17 件、1 例重複）を除き、いずれも回復又は軽快であった。重篤な副作用は 2 例 4 件（発熱、発疹、好酸球性肺炎及び細菌感染各 1 件）であり、いずれも回復であった。一方、本剤投与期間が 1 年超の 1,275 例における副作用発現率は 9.3% (119/1,275 例、197 件) であり、主な副作用は、兎眼 31 件、顔面神経麻痺 29 件、眼瞼下垂 20 件、眼の異常感 14 件、流涙増加 9 件、霧視 8 件、眼乾燥 7 件、複視 6 件であった。これらの副作用の転帰は、追跡調査不能であった 11 例 23 件（不明 9 例 19 件、未回復 4 例 4 件、2 例重複）を除き、いずれも回復又は軽快であった。1 年を超える期間投与された症例において重篤な副作用は認められなかった。なお、これら 1 年を超えて投与された 1,275 例において、1 年以降に初めて副作用を認めた症例は 1.6% (20/1,275 例) で、発現した副作用は、顔面神経麻痺 6 件、眼瞼下垂 4 件、眼瞼浮腫 2 件等であり、長期使用症例において特徴的な副作用の発現はみられなかった。

申請者は、1 年を超えて投与された症例において 1 年以下の投与症例よりも副作用発現率がやや高値を示したが、報告された主な副作用は 1 年以下の投与症例と同様施注時に局所に発現する事象であり、長期使用例では施注機会の回数が増えることにより報告件数が増えたものと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

また、有効性解析対象症例として、1 年を超えて投与された症例は 1,259 例であった。これら 1,259 例における有効率は 93.9% (1,182/1,259 例) であり、1 年以下の投与症例の 90.9% (7,788/8,572 例) と比較して低くなる傾向はみられなかった。なお、長期使用時の安全性及び有効性については、別途特定使用成績調査が実施され検討されている（「3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要」の項参照）。

④ 無効例における中和抗体の影響：安全性解析対象症例 10,288 例のうち、本剤投与後に A 型ボツリヌス毒素抗体検査が実施された症例は 11 例であったが、いずれの症例にも陽性反応は認め

られず、無効例での中和抗体産生の影響は確認できなかった。

機構は、以上の本調査における重点調査項目については特段の問題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎障害を有する患者、肝障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦症例は収集されず、長期使用患者については、別途特定使用成績調査（長期使用に関する調査）が実施され検討されている（「3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要」の項参照）。

小児（15歳未満）：本調査において、小児への投与症例は2例（12歳男児及び6歳女児）であった。いずれの症例にも副作用は認められず、また、いずれの症例も有効例であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として4,396例、有効性解析対象症例として4,234例が収集された。高齢者の副作用発現率は7.4%（324/4,396例）であり、成人（15歳以上～65歳未満）の6.8%（401/5,864例）との間に有意差はなかった。高齢者において発現した主な副作用は、成人と同様に眼障害及び顔面神経麻痺等の局所的な事象（兔眼、顔面神経麻痺、流涙増加、眼瞼下垂）であり、重篤な事象も認められなかった。また、高齢者の有効率は92.5%（3,917/4,234例）であり、成人の90.2%（5,030/5,574例）と比較して低くはなかった（「2-2 有効性」の項参照）。

腎障害を有する患者：安全性解析対象症例として62例、有効性解析対象症例として61例が収集された。腎障害を有する患者の安全性については、「2-3 重点調査項目」の項参照。また、腎障害を有する患者の有効率は90.2%（55/61例）であり、腎障害を有しない患者の91.2%（8,818/9,669例）と同程度であった（不明101例を除く）。

肝障害を有する患者：安全性解析対象症例として222例、有効性解析対象症例として213例が収集された。肝障害を有する患者の安全性については、「2-3 重点調査項目」の項参照。また、肝障害を有する患者の有効率は86.9%（185/213例）であり、肝障害を有しない患者の91.3%（8,688/9,517例）と比較して低かった（不明101例を除く）。申請者は、肝障害の有無別において有効率に有意差が認められた要因を特定するには至らなかったが、有効率の差もわずかであり、臨床上重大な問題ではないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

機構は、小児症例は症例数が2例と少なく評価は困難であるものの、その他の特別な背景を有する患者（高齢者、腎障害を有する患者、肝障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

本剤の使用実態下の長期継続投与時における有効性及び安全性に関する問題点、疑問点等を把握することを目的に、使用成績調査にて既に本剤の投与を開始し、長期継続観察中の片側顔面痙攣患者、あるいは新規に本剤の投与を開始する片側顔面痙攣患者を対象に、副作用等のために本剤投与中止、又は効果が認められずに本剤投与終了に至った症例はその時点までとし、1年毎に調査期間を延長し、5年間の長期経過観察が実施され、国内52施設より290例の調査票が収集さ

れた。本調査の重点調査項目として、①長期使用時の安全性・有効性及び②無効例における中和抗体の影響の2項目が設定された。なお、290例における本剤の平均1日投与量別の症例比率は、「15単位以下」42.1%（122例）、「15単位超～30単位以下」49.3%（143例）、「30単位超～45単位以下」5.2%（15例）、「45単位以上」1.4%（4例）及び「不明」2.1%（6例）であった。

3-1 安全性

調査票回収症例290例全例が安全性解析対象症例とされ、副作用発現率は8.6%（25/290例、28件）であり、承認時までの試験（長期経過観察）の17.0%（8/47例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した28件の副作用の内訳は、眼瞼下垂及び顔面神経麻痺各7件、兎眼5件、角膜炎4件、角膜びらん、眼の異常感、眼刺激、倦怠感及び霧視各1件で、いずれも既知の副作用であった。重篤な副作用は1件（顔面神経麻痺、転帰：回復）のみであり、重篤な副作用を含む28件の副作用の転帰は、追跡調査不能で不明の2件（眼瞼下垂及び顔面神経麻痺各1件）以外は、いずれも回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査で検討した背景因子から、使用理由を除いた背景因子について検討されたが、副作用発現率に有意差が認められた背景因子はなかった。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例290例から効果判定不能症例37例を除いた253例が解析対象とされ、有効性の評価は、担当医師により使用成績調査と同様に行われた。本調査における有効率は93.7%（237/253例）であり、参考までに承認時までの試験（長期経過観察）の89.4%（42/47例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子については、安全性と同一な背景因子について検討された。その結果、投与前重症度及び併用薬剤の有無において有効率に有意差が認められた。有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

投与前重症度別の有効率は、「軽度」80.6%（25/31例）、「中等度」95.9%（189/197例）、「重度」94.1%（16/17例）、「極めて重度」75.0%（3/4例）であり（不明4例を除く）、有意差は認められたものの、投与前重症度と有効率の間に相関性はみられず、臨床上重要な問題となるとは考えられなかった。

併用薬剤の有無別の有効率は、それぞれ88.1%（74/84例）及び96.3%（158/164例）であり、併用薬「有」症例で低かった（不明5例を除く）。有効性解析対象症例のうち、主な併用薬は、エチゾラム13例、クロナゼパム及びヒアルロン酸ナトリウム各12例であり、併用薬剤別の有効率は、クロナゼパム84.6%（11/13例）、エチゾラム75.0%（9/12例）及びヒアルロン酸ナトリウム100%（12/12例）で、クロナゼパム及びエチゾラム併用症例で有効率が低く、原疾患に関連する合併症が有効率に影響を与えた可能性も考えられたが、それぞれ併用症例数が少なく、要因を特定することはできなかった。しかしながら、併用薬「有」症例の有効率は、承認時までの試験（長期経過観察）の89.4%（42/47例）と同程度であることから、臨床上重要な問題ではないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-3 重点調査項目

本調査において、以下の2項目が重点調査項目に設定された。

- ① 長期使用時の安全性・有効性
- ② 無効例における中和抗体の影響

① **長期使用時の安全性・有効性**：本調査の安全性解析対象症例 290 例において、本剤の使用期間が 5 年以上であった症例数は 182 例であり、最長使用期間は 2,941 日であった。副作用発現率は 8.6% (25/290 例、28 件) であり、発現した 28 件の副作用のうち 53.6% (15/28 件) は、本剤投与開始 1 年以内に発現していた。また、本剤投与開始から 5 年以上経過後に発現した副作用は眼瞼下垂 2 件のみであり、当該眼瞼下垂 2 件の副作用は、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

本調査の有効性解析対象症例 253 例において、本剤の使用期間が 5 年以上であった症例数は 164 例であり、最長使用期間は 2,941 日であった。本剤を 5 年間以上にわたり長期使用した症例における有効率は、本剤使用期間が「1,800 日超～2,160 日未満」症例で 88.5% (46/52 例) ～「2,880 日超」症例で 100% (5/5 例) であり、長期使用に伴い本剤の有効率が減少する傾向は認められなかった。なお、253 例における平均使用間隔別の症例数は、「2 ヶ月未満」0 例、「2 ヶ月以上～3 ヶ月未満」10 例、「3 ヶ月以上～4 ヶ月未満」40 例、「4 ヶ月以上～5 ヶ月未満」57 例及び「5 ヶ月以上」146 例であり、本剤の承認用法・用量「2 ヶ月以内の再投与は避けること」が遵守されていた。

② **無効例における中和抗体の影響**：本調査において、A 型ボツリヌス毒素抗体検査が実施された症例はなく、無効例における中和抗体の影響については検討されていない。

3-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎障害を有する患者、肝障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 125 例、有効性解析対象症例として 117 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 12.0% (15/125 例、17 件) であり、成人（15 歳以上～65 歳未満）の 6.1% (10/165 例) と比較して有意差はなかったものの高かった。高齢者において発現した主な副作用は、顔面神経麻痺 4 件、角膜炎、眼瞼下垂及び兎眼各 3 件であり、成人と同様に眼障害及び顔面神経麻痺等の局所的な事象であった。高齢者における 17 件の副作用のうち、重篤な副作用は 1 件（顔面神経麻痺、転帰：回復）のみで、重篤な副作用を含む 17 件の副作用の転帰は、追跡調査不能で不明であった 1 件（顔面神経麻痺）を除き、いずれも回復又は軽快であった。また、高齢者の有効率は 94.9% (111/117 例) であり、成人の 92.6% (126/136 例) と比べて低くはなかった。

腎障害を有する患者：腎障害を有する患者の症例は 2 例であり、いずれの症例にも副作用は認められず、また、いずれの症例も有効例であった。

肝障害を有する患者：肝障害を有する患者の症例は 4 例であり、いずれの症例にも副作用は認められず、また、有効性解析対象症例 3 例はいずれも有効例であった。

機構は、小児及び妊産婦症例はなく、また、腎障害又は肝障害を有する患者は少数で評価は困難であるものの、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

今回の再審査対象効能・効果（片側顔面痙攣）において、再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は13例16件であった（使用成績調査で2例4件、特定使用成績調査で1例1件、自発報告で10例11件）。重篤な副作用の内訳は、顔面神経麻痺3件、視力低下2件、その他は各1件であった。これら重篤な副作用のうち未知の副作用は、心不全、心室細動、細菌感染、重症筋無力症、好酸球性肺炎、接触性皮膚炎及びステイブンス・ジョンソン症候群各1件の計7件であった。重篤な副作用13例16件の転帰は、不明4例4件（顔面神経麻痺2件、意識消失及び視力低下各1件）及び死亡1例2件（心不全、心室細動）以外はいずれも回復又は軽快であった。転帰死亡症例を含め、未知重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

転帰死亡症例は、70歳代女性で、本剤投与前より高血圧、糖尿病を合併しており、本剤10回目の投与8日前に、動悸、心房細動、徐脈のためジゴキシン投与が開始され、本剤10回目投与8日後に夜間の咳、喘鳴が、約2～3週後に呼吸困難、倦怠感が出現し、本剤投与約1ヶ月後に心不全のため入院（同日心室細動出現）、入院約1ヶ月後に多形心室頻拍となり、その6日後に心不全により死亡した症例であった。本症例は、約2年半にわたり本剤の投与を計9回受けていたが、特に心臓系の問題は認められていなかった。合併症として高血圧、糖尿病を合併しており、本剤10回目投与前より動悸、心房細動を認めていること、また、ジゴキシンの関与も考えられること等より、本剤以外の患者側の要因により本事象（心不全、心室細動）が出現し、死亡に至ったと考えられる。その他の未知で重篤な副作用については、いずれの副作用も発現件数が少なく、また、本剤との関連性が明確な症例が十分に集積されていないことから、現時点において使用上の注意の改訂等新たな対応は必要ないとする。

再審査期間中に、片側顔面痙攣の患者から収集された未知の副作用（重篤も含む）は62例74件であった。3件以上収集された副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加6件、血中乳酸脱水素酵素増加4件、眼瞼炎、眼運動障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、好酸球数増加及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）増加各3件であった。これら未知の副作用について申請者は以下のように説明した。

ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加を含め、副作用として肝機能障害が14例報告されたが、いずれも重篤な副作用ではなかった。片側顔面痙攣以外の適応も含め、本剤において報告された肝機能障害（肝機能検査異常を含む）について検討した結果、生理的変動の範囲内の症例、併用薬や合併症の関連も考えられる症例等も含まれていたものの、ある程度の症例数が集積されていることを鑑み、本剤の使用上の注意の「その他の副作用」の項に、「肝機能検査値異常」を追記することとした。また、その他の未知の副作用については、いずれの副作用についても現時点で本剤との因果関係が明確な症例が十分に集積されておらず、新たな対応は不要と考え、今後の発現状況を踏まえて対処することとする。

さらに申請者は、再審査期間中の安全性に関する主な措置内容について、以下のように説明し

た。

本剤との関連性を否定できない発疹等の過敏症状が国内で報告されていること及びアナフィラキシー様症状が海外で報告されていることから、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー様症状」を追記し、また、海外で痙攣性斜頸患者において、嚥下障害から誤飲性肺炎を引き起こし呼吸困難から死亡に至った症例が報告されていること、咽頭筋等への拡散により呼吸困難等の重篤な症状に至った症例が報告されていることから、「重大な副作用」の項に「呼吸困難、嚥下障害」を追記し注意喚起を行った（平成 13 年 7 月）。また、ボツリヌス毒素製剤投与後に、筋力低下、嚥下障害、嚥下性肺炎を含め遠隔部に毒素が拡散した影響と考えられる重篤な事象があらわれることがあり、一部では致死的な転帰に至る症例が報告されていることから、本剤投与後は遠隔部への毒素の拡散についても留意し、患者を注意深く観察するよう「重要な基本的注意」の項に追記するとともに、本剤投与後に脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車等の機械を操作する際には注意するよう「重要な基本的注意」の項に追記した（平成 19 年 12 月）。さらに、海外においてショック、血清病及び痙攣発作の症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「ショック」、「血清病」及び「痙攣発作」を追記し注意喚起を行った（平成 19 年 12 月）。

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

なお、再審査期間中に、感染症発現症例の報告はなかった。

5. 相互作用

再審査期間中に、国内外において片側顔面痙攣に使用された症例における相互作用によると思われる副作用症例は収集されなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 23 年 10 月時点で眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸等の効能で、世界 85 ヶ国で承認され、73 ヶ国で販売されている。再審査期間中に本邦において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は講じられなかったが、以下の表に示す海外における措置報告が 9 件報告され、いずれも安全性に関する措置報告であった。

表. 海外における措置報告一覧

措置報告 (報告年月)	措置内容
措置報告① (2007.3)	良性前立腺肥大症（BPH）の適応に関連して実施したサルの前臨床毒性試験において膀胱結石の発現が認められ、米国アラガン社にて実施中の BPH の第 II 相臨床試験に参加している治験医師に対してレターが配布された。（米国）
措置報告② (2007.8)	投与部位から離れた遠隔筋にボツリヌス毒素が拡散した影響と考えられる筋力低下、嚥下障害、誤嚥が報告されたことから、EU においてドクターレターが配布された。（EMEA）
措置報告③ (2008.2)	遠隔筋に毒素が拡散した結果と考えられる呼吸障害や死亡等の全身性副作用が報告されており、入院や死亡等の重篤な転帰に至った症例は主に小児脳性麻痺に伴う四肢痙攣に対する投与で報告されていることから、米国 FDA が、ボツリヌス毒素製剤の安全性データを検討していることについて website 上に Early Communication を発出した。また、米国アラガン社は、

	米国にて実施中である臨床試験の治験責任医師に対して、FDA で上記内容が検討されていることについて Dear Investigator Letter を配布し、情報の周知徹底を行った。(米国)
措置報告④ (2008.2)	Health Canada が国内で販売されているボツリヌス毒素製剤の遠隔筋への毒素の拡散に関して検討を行う旨の Press Release を発出した (2008 年 2 月 20 日付)。(カナダ)
措置報告⑤ (2008.9)	ドイツ規制当局 (BfArM) が website 上にボツリヌス毒素含有製剤の情報を掲載した。(ドイツ)
措置報告⑥ (2008.10)	Health Canada が 2008 年 3 月 28 日までに入手している遠隔筋への毒素の拡散の可能性が考えられる症例情報を Canadian Adverse Reaction Newsletter 上で提供した (2008 年 10 月)。(カナダ)
措置報告⑦ (2009.3)	スイスにおいて、全身麻酔下にて本剤を投与した小児で死亡が報告されたことから、ボツリヌス毒素製剤の製造販売会社合同で、医療従事者に対してレターを配布した。(スイス)
措置報告⑧ (2009.5)	2008 年 2 月 8 日付で FDA より発出された Early Communication に関し、2009 年 4 月 30 日付で FDA の検討結果が公表され、A 型及び B 型ボツリヌス毒素製剤の製造販売会社に対して添付文書の改訂、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) の作成及び実施が要請された。(米国)
措置報告⑨ (2009.8)	2009 年 4 月 30 日付で FDA による要請に基づいた、ボツリヌス毒素製剤の添付文書の改訂内容及び REMS の内容を FDA が了承した。(米国)

これらの措置報告に関して、申請者は以下のように説明した。

措置報告①については、本邦では BPH の適応を有しておらず、前立腺に直接投与することはないこと等から対応の必要はないと考える。ボツリヌス毒素の遠隔筋への拡散に関する措置報告 (措置報告②～④、⑥～⑨) については、措置報告②を踏まえ、本邦においては使用上の注意の改訂に先立ち、平成 19 年 (2007 年) 8 月 29 日より、欧州でのドクターレター配布についてのお知らせ文書を、医療情報担当者を介して本剤納入施設の医療従事者に対して配布するとともに、同年 12 月に使用上の注意の「重要な基本的注意」の項にボツリヌス毒素の遠隔筋に対する影響に関する注意喚起を行った。さらに措置報告③を踏まえ、当該措置報告当時は、本邦においては小児脳性麻痺に伴う四肢痙攣の適応は有していなかったが、平成 21 年 (2009 年) 2 月の「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」の承認時に、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に小児における遠隔部位での作用のリスクについて追記し注意喚起を行った。なお、措置報告④及び⑥～⑨の報告当時は、前述のとおり既に対応済みであった。措置報告⑤は、ボツリヌス毒素製剤の作用及び死亡報告数等の入手状況を BfArM の website に情報提供したもので、新たな注意喚起の強化を求めたものではない。なお、本邦における使用上の注意には、全世界で集積された副作用を検討した結果に基づき、必要な情報について適切に注意喚起していることから、本措置報告について新たな対応は必要ないと考える。

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

7. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、安全性に関する 1 件であった (米国アラガン社の社内資料、2007)。当該研究報告は措置報告①の内容であった (「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照)。

8. 承認条件

本剤は、片側顔面痙攣の適応の承認時において以下の承認条件が付されている。

【承認条件】

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
2. 本剤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. 本剤の使用時に失活・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。

承認条件 1. への対応については、「1. 製造販売後調査全般について」～「7. 研究報告」の項参照。その他の承認条件への対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 2. への対応について、本剤の施注可能医師を「本剤の眼瞼痙攣・片側顔面痙攣に係る治験参加医師」又は「グラクソ・スミスクライン株式会社（GSK 社）主催による講習・実技セミナーを受講し、修了書を交付された医師」と定義し、企業において施注可能医師リストを作成し管理を行っている。講習会は、「副作用の概要、本剤の組成、解剖生理、診断、用法・用量、治療法」について専門医師により、「貯法、調製、製品情報概要、製造販売後の調査の実施方法、使用開始までの手続き」等については GSK 社により説明している。また、実施セミナーについては、「本剤の調整時の注意、施注時の注意、失活・廃棄の注意」等について専門医師により解説している。眼瞼痙攣の効能・効果の承認取得以降、400 回を超える講習・実技セミナーを実施しており、施注可能医師数は平成 22 年 3 月までに約 13,500 名となっている。GSK 社ではこの施注可能医師リストを随時作成・更新し、患者登録票にて使用医師を確認している。以上のように、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、十分な措置を講じている。

また、承認条件 3. への対応について、本剤の眼瞼痙攣承認取得以降、各医療機関における本剤の「失活と廃棄の責任者」、「廃棄の記録の記入者」及び「記録の保管者」について、本剤納入前に明確にするとともに、医療機関において本剤を初めて使用する際には、可能な限り医療情報担当者（MR）の立ち会いのもと、失活・廃棄実施状況の確認を行い、使用後の失活・廃棄が安全に確実に行われるよう対処している。初回使用時以降の「失活・廃棄」の確認は、約半年程度の頻度で行っており、「失活・廃棄」の記録を担当している薬剤部等を訪問し、企業提供「管理の記録」の記載状況を確認している。またその際に、医療機関における管理担当者と面会し、失活・廃棄が確実に行われていることを確認している。また、MR は医療機関において廃棄に関する記録の保管を依頼し、記録回収の同意が得られた医療機関から記録を回収し保管を行っている。一方、記録回収に同意が得られない理由の多くは、「失活・廃棄」記録が毒薬管理記録等の院内書類として取扱われているため回収に同意が得られない、患者個人を特定できてしまう「イニシャル」や「氏名」等の記載があり個人情報の取扱いの観点から同意が得られないなどであるが、このような医療機関に対しては、以下のような対応を講じている。

- ・記録のコピーを回収する。
- ・個人情報にあたる部分をマスキングし、コピーを回収する。
- ・MR が記載内容を確認し、確認を行った日付、院内取扱い責任者名、担当 MR 名、回収できない理由を企業管理ファイルに記載する。
- ・記録の管理義務は企業にあることを継続して説明し、回収を依頼する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。また機構は、今回の再審査対象効能・効果（片側顔面痙攣）に関して、承認条件 2. 及び 3. については引き続き必要な措置を講じる必要があると考えるが、使用成績調査及び自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件 1.（「再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。」）については満たしたものと判断した。

総合評価

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

以上

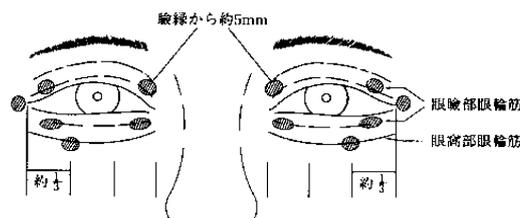
承認の用法・用量

<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 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。

(注射部位)



<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*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に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 ヶ所に筋肉内投与する。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。初回投与以降、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。

下線部：今回の再審査対象