

再審査報告書

平成 25 年 5 月 13 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、 <u>痙性斜頸</u> 、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
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. 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 3. <u>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</u> 4. 平成 20 年 10 月 6 日：①の剤型追加 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 7. 平成 24 年 11 月 21 日：①②において「重度の原発性腋窩多汗症」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. 10 年：再審査結果通知（平成 24 年 3 月 26 日） 3. <u>10 年</u> 4. 片側顔面痙攣及び痙性斜頸それぞれの <u>残余期間</u> ：このうち、片側顔面痙攣に対する再審査結果通知（平成 24 年 3 月 26 日） 5. なし 6. 4 年 7. 6 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・効果である痙性斜頸の承認取得後から当該適応に対する本剤投与症例の可能な限り全症例を対象として実施された。1 症例あたりの観察期間は 1 年間（なお、継続調査可能な症例は 1 年毎に調査期間を延長し、長期経過観察が行われた。）とし、平成 22 年 12 月まで全例事前中央登録方式にて実施され、国内 1,282 施設より 13,417 例が登録、11,028 例の調査票が回収された。

<調査の目的>

1) 未知の副作用（本剤との関連性が否定できない有害事象、特に重篤な副作用について）

- 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

なお、特定使用成績調査及び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 11,028 例から、計 383 例（再調査不能症例 20 例、本剤未投与症例 17 例、初診日以降来院のない症例 10 例、調査票原本のない症例（有害事象発現なし）341 例、重複あり）を除外した 10,645 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 4.8 %（508/10,645 例、709 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 33.9 %（59/174 例）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、胃腸障害 2.1 %（225/10,645 例）、筋骨格系及び結合組織障害 1.0 %（110/10,645 例）、一般・全身障害及び投与部位の状態 0.8 %（85/10,645 例）、神経系障害 0.5 %（52/10,645 例）、呼吸器・胸郭及び縦隔障害 0.4 %（42/10,645 例）、臨床検査 0.3 %（28/10,645 例）、皮膚及び皮下組織障害 0.2 %（23/10,645 例）であった。本調査において発現した主な副作用は、嚥下障害 235 件、筋力低下 88 件、無力症 33 件、流涎過多 18 件、倦怠感 14 件、注射部位疼痛 13 件、発熱 12 件、頭痛 11 件、発疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 10 件であり、承認時までの試験と同様の傾向であった。報告された副作用の転帰は、死亡 5 例 7 件（突然死 2 例、急性心筋梗塞、心肺停止、構音障害/声帯麻痺/嚥下障害各 1 例）、後遺症 2 例 2 件、不明 32 例 38 件、未回復 9 例 11 件を除き、回復もしくは軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、投与前重症度（正常¹⁾、軽度、中等度、重度、極めて重度、不明）、罹病期間、合併症、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、併用薬剤の有無、初回・追加合計投与量²⁾、平均 1 日投与量、総投与量（総投与日数、総投与回数）について検討された。その結果、性別、入院・外来区分、投与前重症度、罹病期間、合併症、肝機能障害の有無、併用薬剤の有無及び初回・追加合計投与量において副作用発現率に有意差が認められた。これらの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。

性別の副作用発現率は男性 4.0 %（218/5,506 例）、女性 5.8 %（286/4,951 例）であり、男性と比較して女性で高かった。女性で発現した主な副作用は、嚥下障害 132 件、筋力低下 56 件、無力症 22 件、男性では、嚥下障害 102 件、筋力低下 31 件、無力症 11 件であり、男女いずれにおいても

¹⁾ 「軽度」の症状に満たない状態を「正常」とし、本剤の投与を必要とする症例として判断された症例。

²⁾ 用法・用量における初回投与時の投与量及び初回投与後 4 週間後の追加投与量を合算した投与量。

同様であった。性別で副作用発現率に有意差を認めた要因は不明であるが、最も報告件数の多かった嚥下障害については、本剤の咽喉頭筋への作用による発現が考えられ、首の周囲径が小さい女性において高く発現した可能性が考えられた。

入院・外来区分別の副作用発現率は「入院」6.6 % (124/1,870 例)、「外来」4.2 % (341/8,184 例)、「入院・外来」6.9 % (40/580 例)であり、「外来」と比較して「入院」及び「入院・外来」で高かった。入院・外来区分別に投与前重症度の構成比を比較したところ、「入院」の症例では投与前重症度が「極めて重度」の症例が約 30 %と他区分と比較して多いことが影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、各区分の主な副作用はいずれも嚥下障害、筋力低下であり、副作用の種類に特有の傾向は認められなかった。

投与前重症度別の副作用発現率は「正常」2.0 % (1/49 例)、「軽度」3.7 % (33/892 例)、「中等度」5.6 % (207/3,670 例)、「重度」5.8 % (90/1,559 例)及び「極めて重度」7.4 % (99/1,334 例)であり、重症度が高いほど副作用発現率が高かった。有意差が認められた明確な理由是不明であるものの、全身状態の程度が副作用発現率に影響した可能性が考えられた。なお、各区分の主な副作用はいずれも嚥下障害、筋力低下等であり、副作用の種類に特有の傾向は認められなかった。

罹病期間別の副作用発現率は「3 年未満」4.0 % (136/3,428 例)、「3 年以上～6 年未満」5.3 % (74/1,390 例)、「6 年以上～9 年未満」4.2 % (32/759 例)、「9 年以上～12 年未満」5.7 % (31/548 例)、「12 年以上」6.5 % (80/1,228 例)であり、「6 年以上～9 年未満」を除き罹病期間が長くなるにつれて副作用発現率が高かった。副作用発現率に有意差を認めた要因は不明であったものの、各区分の主な副作用はいずれも嚥下障害、筋力低下等であり、副作用の種類に特有の傾向は認められなかった。

合併症「有」の副作用発現率は 6.3 % (351/5,603 例)であり、「無」3.1 % (155/4,950 例)と比較して高かった。主な合併症は、脳性麻痺 1,905 例、てんかん 433 例、統合失調症 334 例であり、脳性麻痺合併例の主な副作用は嚥下障害 64 件、無力症 14 件、筋力低下 13 件、てんかん合併例では流涎過多 8 件、嚥下障害 7 件、統合失調症合併例では筋力低下 7 件等であった。一般的に合併症を有する症例では全身状態が悪いこと、合併症に対して複数の薬剤を使用しているケースも多いことから、これらが副作用発現率に影響した可能性が考えられた。

肝機能障害「有」の副作用発現率は 12.5 % (15/120 例)であり、「無」4.7 % (491/10,433 例)と比較して高かったが、各区分の主な副作用はいずれも嚥下障害及び筋力低下であり、肝機能障害「有」症例で特有の発現傾向は認められなかった。また、肝機能障害「有」症例で肝機能異常を認めた 1 例は非重篤な症例で、転帰は回復であった。

併用薬剤「有」の副作用発現率は 6.0 % (373/6,192 例)であり、「無」3.0 % (134/4,418 例)と比較して高かったが、各区分の主な副作用は嚥下障害、筋力低下、無力症等であり、副作用の種類に特有の傾向は認められなかった。併用薬剤「有」の症例で使用されていた主な併用薬剤は、使用数の多い順に、トリヘキシフェニジル塩酸塩 1,916 例、クロナゼパム 1,658 例、ジアゼパム 1,115 例であり、併用薬剤別の副作用発現率は、トリヘキシフェニジル塩酸塩 4.9 % (93/1,916 例)、クロナゼパム 4.6 % (77/1,658 例)、ジアゼパム 8.3 % (93/1,115 例)であった。副作用発現率の高い順では、ファモチジン (内用) 11.3 % (25/221 例)、ダントロレンナトリウム水和物 11.0 % (72/654 例)、フェノバルビタール 10.0 % (27/270 例)であった。副作用発現率に影響する要因について、併用薬剤別の合併症比率を求めて検討したところ、併用薬剤別の副作用発現率は合併症比率に関

連することが示唆された。一般的に合併症を有する症例では全身状態が悪いケースが多いことから、これらが副作用発現率に影響した可能性が考えられた。

初回・追加合計投与量別の副作用発現率は「0.8 単位以上～30 単位以下」4.2 % (25/590 例)、「30 単位超～60 単位以下」6.5 % (186/2,883 例)、「60 単位超～180 単位以下」4.2 % (232/5,500 例)、「180 単位超～240 単位以下」4.7 % (47/1,010 例)、「240 単位超～1,500 単位以下」3.8 % (15/398 例)であり、「30 単位超～60 単位以下」での副作用発現率が他の区分と比較して高かったが、当該区分での副作用の種類に特有の傾向は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）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 10,645 例から計 1,113 例（効果判定不能症例 642 例、適応外使用症例 488 例（ジストニア 150 例、書痙 97 例、痙縮・痙性及び痙性麻痺 50 例、尖足 47 例）、再調査不能症例 9 例、観察日（判定日）不明症例 4 例、調査票原本なし（有害事象発現あり）19 例、除外理由重複あり）を除いた 9,532 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により本剤の臨床効果を「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「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。承認時までに実施された一般臨床試験における有効性は、有効性の評価方法や患者背景も本調査とは異なっていることから、有効率を直接比較することは困難であるが、本調査における有効率 49.9 % (4,754/9,532 例) は、承認時までの臨床試験における有効率 41.6 % (69/166 例) を下回るものではなかった。

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、性別、年齢、入院・外来区分、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・追加合計投与量、平均 1 日投与量、総投与量、総投与日数及び総投与回数において有効率に有意差が認められた。これらの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。

性別の有効率は、男性 48.5 % (2,393/4,931 例)、女性 51.5 % (2,286/4,442 例)であり、男性で低かった。要因は特定できなかったが、臨床上大きな問題となる差ではないと考えられた。

年齢別の有効率は「0 歳以上～15 歳未満」（小児）47.6 % (578/1,214 例)、「15 歳以上～65 歳未満」（成人）51.6 % (3,306/6,406 例) 及び「65 歳以上」（高齢者）42.7 % (613/1,434 例)であり、成人と比較して小児及び高齢者で低かった。投与前重症度及び平均 1 日投与量等との関連性の検討からは要因は特定できなかったが、臨床上大きな問題となる差ではないと考えられた。

入院・外来区分別の有効率は「入院」46.1 % (758/1,644 例)、「外来」50.6 % (3,710/7,337 例)、「入院・外来」52.1 % (283/543 例)であり、「入院」では他区分と比較して低かった。「入院」の症例では投与前重症度が「極めて重度」の症例の割合が約 30 % と他区分と比較して多いことが影響を及ぼした可能性が考えられた。

投与前重症度別の有効率は、「正常」30.4 % (7/23 例)、「軽度」39.1 % (317/810 例)、「中等度」51.3 % (1,777/3,463 例)、「重症」53.5 % (793/1,481 例) 及び「極めて重度」38.9 % (492/1,266 例)であり、「正常」、「軽度」及び「極めて重度」における有効率が低かったが、これらの区分では「中

等度」及び「重度」と比較して平均 1 日投与量が少ない傾向が認められ、本剤の投与量不足が示唆された。また、重症度の低い患者群については、一般に投与前の重症度が低いほど本剤投与前後の臨床効果の差は明確でないと考えられ、このことが調査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。一方、重症度の高い「極めて重度」については症状が難治化していることが本剤の有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた。

罹病期間別の有効率は、「3 年未満」54.4 % (1,713/3,148 例)、「3 年以上～6 年未満」50.4 % (632/1,254 例)、「6 年以上～9 年未満」49.0 % (334/681 例)、「9 年以上～12 年未満」47.9 % (238/497 例)、「12 年以上」50.3 % (564/1,121 例)であり、罹病期間が長くなるほど有効率の低下が認められた。投与前重症度との関連性を検討したところ、罹病期間が長くなるにつれ「極めて重度」の割合が高くなる傾向が認められ、症状が難治化していることが本剤の有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた。

合併症「有」の有効率は 46.1 % (2,335/5,069 例)であり、「無」54.3 % (2,380/4,384 例)と比較して低かった。合併症の種類（神経疾患、肝機能障害、腎機能障害、心・循環器機能障害、その他）別の比較から、神経疾患合併例での有効率が低いと考えられたため、さらに主な神経疾患（脳性麻痺 1,786 例、てんかん 400 例、パーキンソン病 245 例、眼瞼痙攣 128 例、脳性小児麻痺 118 例）別に検討したところ、パーキンソン病合併例の有効率（29.8 %）が他と比較して低かった。また、パーキンソン病以外の神経疾患の合併例の有効率（脳性麻痺 44.9 %、てんかん 45.3 %、眼瞼痙攣 58.6 %、脳性小児麻痺 45.8 %）は、全体の有効率 49.9 %より総じて低値であり、重症度の高い疾患の合併が本剤の有効率に影響したものと考えられた。

併用薬剤「有」の有効率は 49.0 % (2,787/5,682 例)であり、「無」51.2 % (1,958/3,821 例)と比較して低かったが、併用薬剤別の有効率の違いは認められず、また、臨床上大きな問題となる差ではないと考えられた。

初回・追加合計投与量別の有効率は、「0.8 単位以上～30 単位以下」39.9 % (198/496 例)、「30 単位超～60 単位以下」45.7 % (1,174/2,569 例)、「60 単位超～180 単位以下」50.8 % (2,511/4,945 例)、「180 単位超～240 単位以下」53.4 % (491/919 例)、「240 単位超～1,500 単位以下」51.4 % (187/364 例)であったが、初回・追加合計投与量の増加による有効率の低下は認められなかった。

平均 1 日投与量別有効率は、「0.8 単位以上～30 単位以下」36.3 % (93/256 例)、「30 単位超～60 単位以下」43.1 % (533/1,237 例)、「60 単位超～180 単位以下」50.4 % (3,300/6,548 例)、「180 単位超～240 単位以下」51.8 % (470/908 例)、「240 単位超～1,500 単位以下」47.5 % (141/297 例)であったが、平均 1 日投与量の増加による有効率の低下は認められなかった。

総投与量別、初回投与から再投与最終日までの期間別及び総投与回数別で有意差が認められたが、投与量の増加や長期投与並びに投与回数の増加による有効率の低下は認められなかった。

機構は、パーキンソン病合併例においては本剤の有効率が低いことから、その要因及び当該合併例における有害事象の発現状況を説明し、リスクベネフィットのバランスが損なわれることはないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、パーキンソン病合併例の投与前重症度は「重度」19.6 %、「極めて重度」11.8 %であり、脳性麻痺（「重度」12.5 %、「極めて重度」40.6 %）、てんかん（「重度」12.3 %、「極めて重度」48.5 %）と比較して重度以上の割合は低値であり、疾患の進行、重篤性に特段の傾向は認められ

ず、パーキンソン病合併例で有効率が低くなった要因は不明であったことを説明した。その上で申請者は、パーキンソン病合併例における副作用発現率は 5.2 % (15/291 例) であり、本調査全体の副作用発現率 4.8 % (508/10,545 例) に比べて高値ではあったものの、合併症「有」全体の副作用発現率 6.3 % (351/5,603 例) に比べて低値であり、また、脳性麻痺 7.2 % (138/1,905 例)、てんかん 7.4 % (32/433 例) 及び脳性小児麻痺 6.6 % (10/152 例) に比べても低値であることを踏まえると、リスクベネフィットのバランスが他の合併症と異なる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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 5 項目が重点調査項目に設定された。

- ① 腎機能障害を有する患者に投与した場合の安全性
- ② 肝機能障害を有する患者に投与した場合の安全性
- ③ 心・血管系を含む自律神経系への影響
- ④ 長期使用時の有効性、安全性
- ⑤ 無効例における中和抗体の影響

① **腎機能障害を有する患者に投与した場合の安全性**：合併症に腎機能障害を有する症例の副作用発現率は 8.8 % (3/34 例) であり、腎機能障害を有さない症例 4.8 % (503/10,519 例) と比較して高かったが有意ではなかった。腎機能障害を有する症例で報告された副作用は、肝機能異常、脱毛症及び筋力低下各 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は肝機能異常及び筋力低下が回復、脱毛症が軽快であり、腎機能障害の悪化を認めた症例は報告されなかった。

② **肝機能障害を有する患者に投与した場合の安全性**：合併症に肝機能障害を有する症例の副作用発現率は 12.5 % (15/120 例) であり、肝機能障害を有さない症例 4.7 % (491/10,433 例) と比較して有意に高かった。肝機能障害を有する症例で報告された副作用は嘔下障害及び筋力低下各 4 件、紅斑及び頸部痛各 2 件、鼻咽頭炎、リンパ節症、肝機能異常、女性化乳房、異常感、注射部位疼痛及びリンパ球数増加各 1 件であり、すべて非重篤で、転帰は頸部痛 1 件が不明であった以外はいずれも回復もしくは軽快であった。申請者は、肝機能障害を有する患者で認められた副作用の種類、重篤性に特有の傾向は認められず、現時点で対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

③ **心・血管系を含む自律神経系への影響**：心・循環器機能障害を有する症例の副作用発現率は 6.5 % (51/785 例) であり、心・循環器機能障害を有さない症例 4.7 % (455/9,768 例) と比較して有意に高かった。心・循環器機能障害を有する症例で報告された主な副作用は嘔下障害 24 件、筋力低下 15 件であり、心・循環器機能障害の悪化を認めた症例は報告されなかった。また、重篤な副作用は 3 例 5 件（筋緊張亢進、筋骨格痛、酸素飽和度低下、呼吸困難、筋力低下各 1 件）であった。転帰は不明の 4 例 4 件を除き回復もしくは軽快であった。申請者は、心・循環器機能障害を有する患者で認められた副作用の種類、重篤性に特有の傾向は認められず、現時点で対応が必

要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

なお、自律神経系症状に含まれる副作用として、嚥下障害 235 件、流涎過多 18 件、頭痛 11 件、悪心及び嘔吐各 8 件、呼吸困難 5 件、呼吸障害及び呼吸不全各 3 件、低血圧及びショック各 2 件等が認められた。申請者は、本剤の自律神経系のアセチルコリン伝達に対する作用により発現した可能性のある副作用について検討したが、これらの副作用は、本剤投与の影響とともに、原疾患や合併症、併用薬剤、患者の生活環境等の要因も影響していると考えられ、特定には至らなかったことを説明した。

④ 長期使用時の安全性、有効性：本剤の初回投与から再投与最終日までの期間が 1 年（360 日）以内であった症例の副作用発現率は 4.4 %（414/9,338 例）であり、主な副作用は、嚥下障害 182 件、筋力低下 68 件、無力症 27 件、流涎過多 16 件、注射部位疼痛及び発熱各 10 件であった。重篤な副作用は 36 例 52 件（嚥下障害 9 件、誤嚥性肺炎 4 件、呼吸不全 3 件等）であり、転帰が死亡の 4 例 6 件（突然死、急性心筋梗塞、心肺停止、構音障害/声帯麻痺/嚥下障害、各 1 例）、後遺症のジスキネジー 1 例 1 件、未回復の 1 例 2 件（低酸素性虚血性脳症及び誤嚥各 1 件）以外は、いずれも回復もしくは軽快していた。一方、本剤が 1 年（360 日）を超えて再投与された症例の副作用発現率は 7.2 %（94/1,301 例）であり、主な副作用は、嚥下障害 53 件、筋力低下 20 件、無力症及び倦怠感各 6 件であった。重篤な副作用は 9 例 14 件（嚥下障害 5 件、肺炎及び過小食各 2 件、呼吸障害、筋緊張亢進、筋骨格痛、気道感染及び突然死各 1 件）であり、転帰が死亡の突然死 1 件以外はいずれも回復もしくは軽快していた。またこれらの副作用のうち、初回投与から 1 年以降に初めて副作用を認めた症例は 21.3 %（20/94 例）、複数例で発現した副作用は嚥下障害 10 例、筋緊張亢進 2 例であり、長期使用症例において投与 1 年以降に未知の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。以上より申請者は、1 年を超えて投与された症例で報告された主な副作用は嚥下障害、筋力低下、無力症等、同様の事象であること、投与の長期化に伴う重篤性、転帰の悪化傾向、遅発性の未知の副作用の発現傾向は認められないことを説明した。

また、有効性解析対象例 9,532 例のうち、本剤が 1 年（360 日）を超えて再投与された症例における有効率は 55.4 %（665/1,200 例）であり、1 年（360 日）以下の投与症例における有効率 49.1 %（4,085/8,326 例）を下回るものではなく、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

なお、有効性解析対象例のうち本剤を複数回投与した 7,261 例における本剤の平均使用間隔は、投与回数の増加に伴い若干短くなる傾向が認められたものの、12 回までの平均使用間隔はいずれも約 2～3 ヶ月であった。また、平均使用間隔が 2 ヶ月未満であった症例は 5.7 %（412/7,261 例）であったことから、申請者は、「2 ヶ月以内の再投与は避けること」という本適応で承認されている用法・用量についておおむね遵守されていると考えることを説明した。

⑤ 無効例における中和抗体の影響：投与開始時には臨床効果が認められたものの、投与継続中に効果減弱が認められ、医師が希望する場合には、A 型ボツリヌス毒素抗体検査が実施された。安全性解析対象症例 9,532 例のうち、該当症例は 1 例であり、検査結果は陰性であった。

機構は、腎機能障害を有する患者、無効例における中和抗体の影響については検討可能な症例が限られ評価は困難と考えるものの、本調査における重点調査項目について現時点で特段の問題はないものと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、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、長期使用患者については、別途重点調査項目として検討されている（「2-3 ④長期使用時の安全性、有効性」の項参照）。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として1,340例、有効性解析対象症例として1,214例が収集された。小児の副作用発現率は3.6%（48/1,340例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の4.8%（338/7,030例）を上回るものではなかった。小児で報告された主な副作用は、嚥下障害11件、発熱4件、流涎過多、筋力低下、呼吸不全及び食欲減退各3件等、重篤な副作用は13例19件（呼吸不全及び嚥下障害各3件、突然死及び誤嚥性肺炎各2件等）であった。成人と比較して複数例での報告として呼吸不全2例2件、突然死2例2件が認められたが、呼吸不全については成人においても呼吸困難3件、呼吸障害2件等の関連する事象が報告されていること、突然死については患者の基礎疾患等に起因する可能性が高いと考えられ、成人と比較して副作用の発現傾向が異なることを示唆する情報は得られていない。小児における有効率は47.6%（578/1,214例）であり、成人の51.6%（3,306/6,406例）と比較して低かったが、申請者は、臨床上大きな問題となる差ではないと考えることを説明した（「2-2 有効性」の項参照）。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象例として1,602例、有効性解析対象例として1,434例が収集された。高齢者の副作用発現率は5.3%（85/1,602例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の4.8%（338/7,030例）より高いが有意な差ではなかった。高齢者で報告された主な副作用は、嚥下障害36件、筋力低下22件、無力症9件等、重篤な副作用は8例15件（嚥下障害4件等）であった。成人と比較して複数例での報告として食欲減退2例2件が認められたが、成人においても過食症2件が報告されており、成人と比較して副作用の発現傾向が異なることを示唆する情報は得られていない。高齢者における有効率は42.7%（613/1,434例）であり、成人の51.6%（3,306/6,406例）に比べて低かったが、申請者は、臨床上大きな問題となる差ではないと考えられることを説明した（「2-2 有効性」の項参照）。

妊産婦：妊婦への使用例は5例収集された。安全性解析対象症例5例における副作用発現率は40.0%（2/5例）であった。報告された事象は、脳性麻痺、無力症及び筋骨格不快感各1件であり、転帰はいずれも回復であった。いずれの症例についても追跡調査への協力が得られず出産後の母子の状態については確認されていない。有効性解析対象例4例における本剤の有効性は50.0%（2/4例）であった。以上より、妊産婦の収集症例数は少ないものの、本剤の安全性及び有効性について特段の問題は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者に投与した場合の安全性については、別途重点調査項目として検討されている（「2-3 ①腎機能障害を有する患者に投与した場合の安全性」の項参照）。腎機能障害を有する患者における有効率は54.5%（18/33例）であり、腎機能障害を有さない症例の49.9%（4,697/9,420例）を下回るものではなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者に投与した場合の安全性については、別途重点調査項目として検討されている（「2-3 ②肝機能障害を有する患者に投与した場合の安全性」の項参照）。肝機能障害を有する患者における有効率は49.1%（53/108例）であり、肝機能障害を有さない症例の49.9%（4,662/9,345例）と同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

今回の再審査対象効能・効果（痙性斜頸）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 63 例 95 件（使用成績調査 46 例 69 件、自発報告等 17 例 26 件）、主な事象は、嚥下障害 19 件、肺炎 6 件、誤嚥性肺炎 5 件であり、転帰が死亡とされた副作用は 7 例（突然死 3 例、心肺停止、肺炎、急性心筋梗塞、構音障害/声帯麻痺/嚥下障害各 1 例）であった。これらの重篤な副作用のうち報告数が 2 件以上の未知の副作用は、突然死 3 件、過小食、喘息/喘鳴及び声帯麻痺各 2 件であった。死亡症例も含め、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。

突然死 3 例はいずれも小児の症例であるが、それぞれ症候性ウェスト症候群及び低酸素性虚血性脳症の合併例、脳性麻痺及びてんかんの合併例、閉塞性呼吸障害、脳性麻痺及びてんかんの合併例であり、原疾患の悪化や合併症等が関与した可能性が考えられた。なお、小児における死亡例については「小児への投与」の項に記載しており、発現傾向の著しい変化等は認められていないことから、新たな注意喚起は不要と考える。心肺停止 1 例は本剤投与後に筋緊張低下等は認められておらず、患者側の要因が考えられるが詳細情報が不明な症例、肺炎 1 例は閉塞性呼吸障害、脳性麻痺及びてんかんの合併例、構音障害/声帯麻痺/嚥下障害 1 例は多系統萎縮症の合併例であり、いずれも合併症等の患者状態が関与した可能性が考えられた。急性心筋梗塞 1 例は自宅で死亡した症例であり詳細な情報入手は不可能であった。過小食 1 例 2 件は、本剤を 7 回接種し 2 回嚥下障害により摂食困難になったと報告された症例であるが、脳性麻痺を合併し本剤投与前より軽度の嚥下障害が認められていた症例であった。喘息/喘鳴は非重篤も含めると 7 例が集積しているが、いずれも本剤投与前からの喘息合併例あるいは唾液の誤嚥の影響が考えられる症例等であった。声帯麻痺 2 例 2 件は、いずれも多系統萎縮症合併例であり、自律神経の機能不全が影響した可能性も否定できない症例であった。以上より、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改訂等の新たな対応は必要ないと考え、今後の発現状況を踏まえて対処する。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤も含む）は 143 例 169 件であり、3 件以上収集された副作用は、肝障害（肝機能検査異常も含む）21 例 24 件、喘息/喘鳴 7 例 7 件、開口障害 5 例 5 件、突然死 3 例 3 件等であった。肝障害については併用薬の影響や合併症の影響も考えられたが、ある程度の症例数が集積し、時間的な関連が否定できない症例もあることから、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」を追記した。その他の副作用については、現時点で本剤との因果関係が明確な症例は十分に集積されておらず、現時点において使用上の注意改訂等の新たな対応は必要ないと考え、今後の発現状況を踏まえて対処する。

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。

4. 相互作用

再審査期間中に、国内外において痙性斜頸に使用された症例における薬物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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 2010 年 12 月時点で眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸等の効能で、世界 79 カ国・地域で承認され、73 カ国で販売されている。再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の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、ドクターレターが配布された。(欧州)
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。(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。(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 月付の 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、また現時点において、人における膀胱結石と本剤との因果関係は明確ではないことから、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攣に伴う尖足」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。

6. 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）。

7. 承認条件

本剤は、痙性斜頸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。

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」～「6. 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「本剤の痙性斜頸に係る治験医師」又は「申請者主催による講習・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」についてビデオ等を用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」等については申請者により説明している。また、実施セミナーについては、「本剤の調製時の注意、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。痙性斜頸の効能・効果の承認取得以降、193 回の講習・実技セミナーを実施しており、施注可能医師数は 2011 年 6 月までに 8,904 名となっている。申請者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。以上のとおり、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、本剤の痙性斜頸に対する承認取得以降、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、申請者提供「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る可能性がある「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等であるが、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。

- ・「管理の記録」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、コピーを回収する要請を行う。
- ・回収が拒否された施設においては、その場で MR が記載内容を確認し、確認を行った日付、院内取り扱い担当者名、担当 MR 名、回収が出来ない理由について、申請者管理ファイルに記載する。
- ・記録の管理義務は申請者にある事を継続して説明し、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（痙性斜頸）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、カテゴリー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

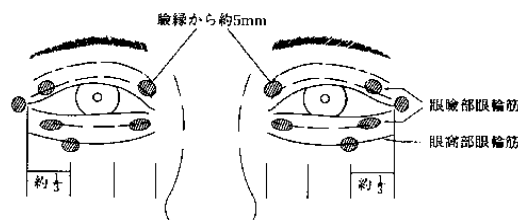
承認の用法・用量

<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

<痙攣性斜頸>

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

<上肢痙攣>

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、長母子屈筋、母指内転筋等

<下肢痙攣>

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：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攣に伴う尖足>

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。

<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 ヲ所）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 ヲ月以内の再投与は避けること。

下線部：今回の再審査対象