

再審査報告書

平成 28 年 5 月 11 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、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、 <u>上肢痙縮</u> 、 <u>下肢痙縮</u> 、重度の原発性腋窩多汗症
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 カ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 カ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 カ月間に累積で 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*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 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 カ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 カ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 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カ月以内の再投与は避けること。 <u>上肢痙縮</u>: 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カ月以内の再投与は避けること。 <u>*緊張筋</u>: 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 <u>下肢痙縮</u>: 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カ月以内の再投与は避けること。 <u>*緊張筋</u>: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等 <u>重度の原発性腋窩多汗症</u>: 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ヵ所）に1～2cm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カ月以内の再投与は避けること。
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. 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. 平成20年10月6日: ①の剤形追加 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」及び「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. 10年: 再審査結果通知（平成25年6月13日） 4. 片側顔面痙攣及び痙性斜頸それぞれの残余期間: 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）、痙性斜頸に対する再審査結果通知（平成25年6月13日） 5. なし 6. <u>4年</u> 7. <u>6年</u>
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日付け 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）。 **本申請の後、平成27年6月26日に「斜視」の効能・効果及び用法・用量を追加する承認事項一部変更承認がなされた。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、上肢痙縮又は下肢痙縮に対して本剤を初めて投与した患者を対象に、ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位（以下、「本剤」）の長期使用（観察期間：1 年間）に関する安全性、有効性及び使用に関する情報を収集し、安全性又は有効性に影響を及ぼすと考えられる因子について検討することを目的として、目標症例数を 1000 例とし、平成 23 年 6 月から平成 26 年 4 月までの期間に中央登録方式で実施された。調査施設数は 111 施設であり、登録された 1038 例のうち、1026 例から調査票が回収された。なお、上肢痙縮又は下肢痙縮に係る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。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、登録された 1038 例から、調査票未回収 12 例、契約期間外 2 例、登録違反 8 例、本剤使用経験あり 5 例、投与開始日以降来院せず 16 例の計 43 例を除く、995 例が解析対象とされた。副作用が発現した患者の割合（以下、「副作用発現率」）は、1.8 %（18/995 例）であり、本剤の承認時までの脳卒中後の上肢痙縮又は下肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験での副作用発現率 20.1 %（52/259 例）と比較して高くなかった。本調査において発現した副作用及び発現件数は注射部位疼痛 4 件、筋力低下 3 件、複視及び注射部位発疹各 2 件、疼痛、口内炎、構音障害、注射部位腫脹、無力症、蕁麻疹、痙攣、靱帯捻挫、剥離骨折、気管支炎及びショック各 1 件であり、国内臨床試験と比較して、発現頻度及び重篤性に異なる傾向は認められなかった。なお、解析対象除外症例において、副作用の発現は認められていない。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、入院・外来区分、痙縮の原因疾患（脳卒中、その他）、使用理由（痙縮、その他）、原因疾患の罹病期間（3 年未満、3 年以上 6 年未満、6 年以上 9 年未満、9 年以上 12 年未満、12 年以上）、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、前治療薬の有無、併用薬の有無、併用療法の有無、平均 1 回投与量（100 単位以下、100 単位超 200 単位以下、200 単位超 300 単位以下、300 単位超 360 単位以下、360 単位超）及び投与回数（1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回以上）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。

また、承認審査時の検討課題であった「投与遠隔部位における有害事象」、「肺機能に関連する有害事象」、「痙攣に関連する有害事象」及び「転倒等の事故に関連する有害事象」を本調査の重点調査事項として検討を行い、その結果について申請者は以下のように説明した。

「投与遠隔部位における有害事象」の発現例数及び件数は 8 例 8 件（筋力低下 3 件、複視 2 件、誤嚥性肺炎 2 件、嚥下障害 1 件）であり、副作用発現率は 0.8 %（8/995 例）であった。転帰は、不明であった嚥下障害 1 件を除き、回復又は軽快であった。また、重篤な有害事象は、2 例に 2 件（いずれも誤嚥性肺炎）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の承認時までに行われた国内臨床試験における「投与遠隔部位における有害事象」の発現率は 5.4 %（14/259）であり、本調査において発現率が高い傾向は認められなかった。本剤の添付文書では、重要な基

本的注意の欄に、本剤投与による投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用の発現に対する注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考えられた。

「肺機能に関連する有害事象」の発現例数及び件数は4例5件（誤嚥性肺炎2件、肺炎1件、慢性呼吸不全、気管支炎各1件）であり、副作用発現率は0.4%（4/995例）であった。転帰は、死亡であった慢性呼吸不全（1件）を除き、回復であった。また、重篤な有害事象は、気管支炎1件を除く3例に4件認められたが、転帰が死亡であった慢性呼吸不全（1件）も含め、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の承認時までに行われた国内臨床試験における「肺機能に関連する有害事象」の発現率は4.7%（5/106例）¹⁾であり、本調査において発現率が高い傾向は認められなかった。本剤の添付文書では、慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の欄に、既存の呼吸器障害のある患者での本剤投与による病態悪化のリスク、本剤投与による嚥下障害に起因した肺炎の発現リスク及び重篤な呼吸困難に移行するリスクに関する注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考えられた。

「痙攣に関連する有害事象」の発現例数及び件数は10例10件（てんかん7件、痙攣2件、部分発作1件）であり、副作用発現率は1.0%（10/995例）であった。転帰は、未回復3件（てんかん2件、部分発作1件）を除き、いずれも回復又は軽快であった。また、発現した10件はすべて重篤な事象であったものの、痙攣（1件）を除き、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の承認時までに行われた国内臨床試験における「痙攣に関連する有害事象」の発現率は2.3%（6/259）であり、本調査において発現率が高い傾向は認められなかった。本剤の添付文書では既に、重大な副作用の欄において、痙攣発作の発現及びその再発が報告されている旨、痙攣発作の素因のある患者への投与について注意喚起等を行っていることから、新たな対応は不要と考えられた。

「転倒等の事故に関連する有害事象」の発現例数及び件数は14例20件（転倒5件、腰椎骨折5件、挫傷2件、剥離骨折、脳挫傷、くも膜下出血、橈骨骨折、鎖骨骨折、上腕骨骨折、靱帯捻挫及び尺骨骨折各1件）であり、副作用発現率は1.4%（14/995例）であった。転帰は、いずれも回復又は軽快であった。また、重篤な有害事象は、腰椎骨折（5件）、転倒、橈骨骨折、脳挫傷、剥離骨折、鎖骨骨折、くも膜下出血及び上腕骨骨折（各1件）であり、剥離骨折（1件）を除き、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の承認時までに行われた国内臨床試験における「転倒等の事故に関連する有害事象」の発現率は20.5%（53/259）であり、本調査において発現率が高い傾向は認められなかった。

上肢痙攣及び下肢痙攣に関する1回投与量が既承認の他の効能・効果と比較して高いこと、反復投与により中和抗体が産生され、安全性に影響を与える可能性が否定できないことから、反復投与による副作用発現について検討された。その結果、いずれの投与部位においても投与1回目又は投与2回目の副作用発現率が高く、投与5回目以降は、疼痛（1件）を除き副作用が認められなかったことから、新たな対応は不要と考えられた。

また、上肢痙攣又は下肢痙攣のいずれかに加え、本剤の他の効能・効果に対して本剤が投与された患者は31例収集されたが、副作用の発現は報告されなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について

1) 本剤の承認時までに行われた国内臨床試験における「肺機能に関連する有害事象」の発現状況は、上肢痙攣患者を対象とした1試験のみにて検討された。

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（995 例）から、55 例（効果判定不能 39 例、適応外使用 15 例（ジストニア 8 例、痙縮及び疼痛 4 例、ジストニア及び筋固縮 1 例、拘縮 1 例、痙縮及び左股関節屈曲が進行し左殿部褥瘡形成（Ⅲ度）1 例）、再調査不能 1 例）を除外した 940 例が解析対象とされた。

有効性については、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの症状経過を総合的に改善、不変及び悪化の 3 段階、判定不能を含む 4 区分で判定し、改善に該当した症例を有効例、不変及び悪化に該当した症例を無効例として集計した。また、有効性解析対象のうち有効例の割合を有効率と定義した。

有効性解析対象 940 例における有効率は 81.6 %（767 例）であり、投与部位別の有効率は、上肢痙縮 76.9 %（280/364 例）、下肢痙縮 80.1 %（209/261 例）及び上下肢痙縮 88.3 %（278/315 例）であった。

上肢痙縮患者において有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討した項目から、使用理由のみを除いた項目について検討された。その結果、平均 1 回投与量及び投与回数において、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。

平均 1 回投与量別の有効率は、「100 単位以下」65.4 %（51/78 例）、「100 単位超 200 単位以下」79.0 %（109/138 例）、「200 単位超 240 単位以下」83.3 %（115/138 例）及び「240 単位超」44.4 %（4/9 例）であった。痙縮の部位により、筋肉量や投与量が異なることから原因の特定は困難であるが、本剤の効果が十分得られなかった原因として、投与量が低かった等の不適切な投与、筋の同定及び選択が不適切であった等が考えられた（神経疾患のボツリヌス治療。診断と治療社; 2010. p1-77）。また、「100 単位以下」の低用量では投与中止例が他の集団と比較して多く、用量不足であった可能性が示唆された。一方、「240 単位超」については、総投与部位数が多く、投与部位当たりの平均 1 回投与量が他の投与区分と比べて低かった可能性が示唆された。

投与回数別の有効率は、「1 回」64.2 %（88/137 例）、「2 回」73.1 %（57/78 例）、「3 回」89.3 %（50/56 例）、「4 回」89.4 %（59/66 例）、「5 回」96.2 %（25/26 例）及び「6 回以上」100 %（1/1 例）であり、投与回数の増加に伴う有効率の低下は認められなかった。投与回数の増加に伴い有効率が上昇しているが、治療効果が良好な症例が継続して投与されたことが影響している可能性が推察された。

下肢痙縮患者及び上下肢痙縮患者についても同様の検討を行ったところ、投与回数のみで有意差が認められたが、その他は同様の傾向であった。

また、承認審査時に検討が必要とされた事項について、申請者は以下のように説明した。

投与筋ごとの有効性の差異を検討するため、上肢痙縮について 11 区分²⁾、下肢痙縮について 6 区分³⁾に分類し、各投与筋に本剤が投与された際の有効性について検討した。筋肉量を含め投与

2) 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、円回内筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋及び大胸筋

3) 大腿二頭筋、ヒラメ筋、後脛骨筋、腓腹筋（内側頭）、腓腹筋（外側頭）及び長趾屈筋

筋が多様であること、痙縮の重症度に応じて投与量が異なること等から、詳細な比較は困難と考えられたが、特定の投与筋において有効性が低くなる等の特記すべき傾向は認められなかった。

上肢痙縮又は下肢痙縮のいずれかに加え、他の効能・効果に対して本剤が同時に使用された際の有効性について、有効性解析対象 29 例における有効率は 79.3 % (23/29 例) であり、全体の有効率 81.6 % (767/940 例) と同程度であった。以上を踏まえ、少数例ではあるものの、上肢痙縮又は下肢痙縮のいずれかに加え、本剤の他の効能・効果に対して本剤が同時に使用された際の有効性に特記すべき傾向は認められず、新たな措置を講じる必要はないものと考えた。

本剤投与による機能障害の改善効果について、「Modified Ashworth Scale (以下、「MAS」)⁴⁾ の変化量」、「患者満足度」及び医師等による患者の痙縮の総合的な改善度として「全般改善度」について評価を行った。その結果、「MAS の変化量」は、上肢痙縮患者及び下肢痙縮患者ともにベースラインから減少し、「患者満足度」及び「全般改善度」については、1～6 回目の投与後で 79.3～100 % の有効率が得られた。以上より、痙縮患者における機能障害の種類及び程度は患者によって多様で一律の評価は困難であるものの、本剤の治療により改善傾向は示唆されていると考えた。

上肢痙縮及び下肢痙縮に関する 1 回投与量が既承認の他の効能・効果と比較して高いこと、反復投与により中和抗体が産生され、有効性に影響を与える可能性が否定できないことから、反復投与による有効性について検討された。その結果、抗体検査の実施例は存在しなかったが、投与回数の増加により有効性が減弱する傾向は認められなかったため、新たな対応は不要と考えた。

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 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、長期使用に関する調査で収集し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なかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象として 91 例（1～3 歳：21 例、4～6 歳：19 例、7～9 歳：25 例、10～14 歳：26 例）、有効性解析対象として 89 例が収集された。安全性解析対象患者において 2 例に 5 件の副作用が報告され、副作用発現率は 2.2 % (2/91 例) であった。報告された副作用は注射部位疼痛（3 件）及び注射部位発疹（2 件）であり、転帰はいずれも回復であった。副作用発現率は、成人（15 歳以上 65 歳未満、以下同様）の 1.4 % (7/493 例) と比較して有意差は認められず、いずれの事象も非重篤であることから、特記すべき傾向はないと考えられた。

有効率は 85.4 % (76/89 例) であり、成人における有効率 81.6 % (381/467 例) と異なる傾向は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 405 例、有効性解析対象として 378 例が収集された。副作用発現率は 2.2 % (9/405 例) であった。報告された副作用はショック、口内炎、構音障

4) 関節ごとに筋緊張の亢進状態を他動運動の抵抗感により（0: 筋緊張の亢進はない、1: 軽度の筋緊張がある。引っ掛かりとその消失、又は屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある、1+: 軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の 1/2 以下で認める、2: よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能、3: かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難、4: 患部は固まり、屈曲・伸展は困難）の 6 段階にスコア化したものであり、国内外の臨床試験において使用されている。

害、注射部位腫脹、注射部位疼痛、複視、無力症、疼痛、痙攣及び靱帯捻挫（各 1 件）であり、転帰は疼痛の未回復を除き、いずれも回復又は軽快であった。副作用発現率は成人の 1.4 %（7/493 例）と比較して有意差は認められず、事象の発現状況、重篤度及び転帰についても、特記すべき傾向はないと考えられた。

有効率は 80.4 %（304/378 例）であり、成人における有効率 81.6 %（381/467 例）と異なる傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 19 例、有効性解析対象として 18 例が収集された。副作用は認められなかった。有効率は 72.2 %（13/18 例）であり、腎機能障害のない患者の有効率 81.8 %（754/922 例）より低い傾向が認められたが、有意差は認められず、対象患者数が少数例であることも考慮すると、特記すべき傾向はないと考えられた。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 24 例、有効性解析対象として 22 例が収集された。副作用は認められなかった。有効率は 81.8 %（18/22 例）であり、肝機能障害のない患者の有効率 81.6 %（749/918）と異なる傾向は認められなかった。

申請者は、以上の検討結果から、特別な背景を有する患者に対して新たな対応は不要と考えられたことを説明した。

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

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用の発現例数及び件数は 50 例 101 件（既知 38 例 66 件、未知 20 例 35 件）（特定使用成績調査 3 件、自発報告 98 件）であり、転帰は、回復 62 件、軽快 11 件、未回復 2 件、死亡 3 件、不明 23 件であった。また、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の報告例数及び件数は 49 例 70 件であった。

転帰が死亡であった事象（2 例 3 件）について、1 例は発熱及び誤嚥性肺炎が報告された患者であり、本剤投与 6 日後に誤嚥性肺炎を発症し死亡した。当該患者では頸椎部脊髓損傷及び四肢麻痺を合併しており、患者側要因による可能性もあったことから、因果関係は明確にならなかった。また、他の 1 例は本剤 2 回目投与 81 日後に死亡が発見されたが、検死結果は入手不可能であり、因果関係は評価できなかった。

重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できる事象は、痙攣（12 件）、意識消失（6 件）、誤嚥性肺炎（5 件）等であり、転帰が死亡と報告された誤嚥性肺炎（1 件）については、頸椎部脊髓損傷及び四肢麻痺を合併していたことから、患者側の要因による可能性も考えられた。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、20 例に 35 件認められた（肝機能異常 2 件、橈骨神経麻痺 2 件等）が、現時点では発現例数も少ないこと、本剤との関連性が明確な事象もないことから、新たな対応は不要と考えられた。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

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

4. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 6 月時点で、上肢痙縮又は下肢痙縮の効能・効果において 79 カ国、他の効能・効果を含めて 91 カ国において承認されているが、再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置が講じられた国はなかった。

5. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は 1 報であった。当該報告は平成 23 年に報告されたものであり、治療抵抗性の排尿筋過活動に対して膀胱に A 型ボツリヌス毒素が投与された 217 例の投与後のリスク因子が検討された結果、男性、ベースラインの排尿後残尿 ≥ 100 mL、併存疾患、A 型ボツリヌス毒素の投与量 >100 単位の部分集団において、有害事象が多く認められることが示唆された。

申請者は、本邦において排尿筋過活動に関する承認を取得しておらず、既承認効能・効果とは投与部位も異なることから、当該報告に関して、本邦での対応は不要と考える旨を説明した。

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

6. 承認条件

本剤には、上肢痙縮及び下肢痙縮の承認時に以下の承認条件が付されている。

【承認条件】

1. 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。
2. 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、所用の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

承認条件への対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 1.への対応について、上肢痙縮、下肢痙縮に対する本剤の施注可能医師を「本剤の痙縮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、施注可能医師リストを作成し、管理を行っている。講習では、「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の講義を行い、「貯法、調製、製品情報概要、および製造販売後調査の実施方法、使用開始までの手続き」等について申請者より説明を行っている。上肢痙縮、下肢痙縮の販売開始である 2010 年 10 月以降、2016 年 2 月末までに 61 回の講演会形式の講習・実技セミナーが実施され、施注可能医師数は、2016 年 2 月末までに 9,800 名が登録されており、当該リストを随時更新し、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。

承認条件 2.への対応について、本剤納入前に、各医療機関における医師及び薬剤師から、本剤

の「失活と廃棄の責任者」、「廃棄の記録の記入者」、「記録の保管者」を明確にした上で、医薬情報担当者（以下、「MR」）が可能な限り本剤初回使用時には立会いのもと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実行さ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「記録の保管者」を訪問し、「管理の記録」の記載状況を確認した上で、「失活と廃棄の責任者」又は「廃棄の記録の記入者」と面会し、失活・廃棄が確実に実行さ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、協力が得られた医療機関から、1 年に 1 回の頻度で記録又は記録の写しを回収し、保管を行っており、2012 年以降では 90%以上の医療機関で回収が行われている。なお、回収に協力が得られない理由は、「毒薬管理記録簿などの院内書類として取り扱われているため、回収できない」、「患者個人が特定される可能性のある「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回収できない」等であるが、このような施設に対しては以下の対応を行っている。

- 回収が拒否された施設では、その場で MR が記載内容を確認し、確認を行った日付、院内取扱い担当者名、担当 MR 名、回収できない理由を管理ファイルへ記載する。
- 管理義務が申請者にあることを継続して説明し、回収を依頼する又は MR が当該医療機関に失活・廃棄確認書の記載を依頼し回収を行う。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、承認条件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。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上