# ボトックス注用100単位
# ボトックス注用50単位

## 製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

## 第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

## 2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Apr 11 2018 10:42:22

# 臨床に関する概括評価の目次


頁

2.5. 臨床に関する概括評価 ..... 1
2.5.1. 製品開発の根拠 ..... 1
2.5.1.1. はじめに ..... 1
2.5.1.2. 痙攣性発声障害の病態及び疫学 ..... 1
2.5.1.3. 治療の現状と問題点 ..... 2
2.5.1.4. 本剤の薬理学的分類及び有用性 ..... 3
2.5.1.5. 本邦において承認された効能・効果 ..... 4
2.5.1.6. 痙攣性発声障害に対する臨床開発計画 ..... 4
2.5.1.7. 規制当局によるガイダンス及び助言 ..... 5
2.5.1.8. 治験の倫理的実施 ..... 7
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 8
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 ..... 9
2.5.4. 有効性の概括評価 ..... 10
2.5.4.1. BTX-SD-01 試験 ..... 12
2.5.4.2. 公表されている臨床報告 ..... 14
2.5.4.3. 有効性の評価結果 ..... 14
2.5.4.4. 部分集団における結果の比較 ..... 22
2.5.4.5. 推奨用量・用法に関する臨床情報 ..... 22
2.5.4.6. 効果の持続、耐薬性 ..... 26
2.5.4.7. 有効性の結論 ..... 26
2.5.5. 安全性の概括評価 ..... 27
2.5.5.1. 評価方法 ..... 27
2.5.5.2. 曝露状況 ..... 27
2.5.5.3. 安全性の評価結果 ..... 28
2.5.5.4. 臨床検査値及びその他の安全性評価項目 ..... 34
2.5.5.5. 特殊な患者集団及び状況下における安全性 ..... 34
2.5.5.6. 世界における市販後使用経験 ..... 35
2.5.5.7. 国内外の臨床報告からの安全性 ..... 35
2.5.5.8. 海外専門医へのアンケート結果からの安全性 ..... 36
2.5.5.9. 安全性の結論 ..... 36
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 37

2.5.6.1. 治療の背景 ..... 37
2.5.6.2. ベネフィット ..... 38
2.5.6.3. リスク ..... 39
2.5.6.4. 結論 ..... 40
2.5.7. 参考文献 ..... 41

### 2.5 の略号等一覧

| 略号（略称） | 内　容 |
|---|---|
| CCDS | 企業中核データシート |
| FAS | 最大の解析対象集団 |
| PBRER | Periodic Benefit-Risk Evaluation Report |
| PNF | 正常発声機能の割合 |
| PPS | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PT | 基本語 |
| QOL | 生活の質 |
| RMP | Risk Management Plan |
| SD | 標準偏差 |
| SE | 標準誤差 |
| SOC | 器官別大分類 |
| VAS | Visual Analogue Scale |
| VHI | Voice Handicap Index |
| VRQOL | 声に関する QOL 質問票 |

# 2.5. 臨床に関する概括評価

## 2.5.1. 製品開発の根拠

### 2.5.1.1. はじめに

A 型ボツリヌス毒素は神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより筋弛緩作用を示す神経毒素である。その作用に着目した Scott らは、サルの眼筋に A 型ボツリヌス毒素を投与することで眼位を変化させうることを見出し、斜視治療等臨床応用への道を開いた[Scott, 1973]。その後、Allergan 社は A 型ボツリヌス毒素に関する研究、開発、製造及び販売等の権利を Scott より承継し、1989 年に米国にて斜視及び眼瞼痙攣の適応で承認を取得して以来、2017 年 4 月現在、世界 96 ヵ国で様々な疾患に対して承認を取得している。

本邦においては、[redacted] 年[redacted] 月に GSK1358820（販売名：ボトックス®注用 50/100 単位、以下、本剤）の製造販売承認元であるアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社（以下、GSK）へ本剤の製造販売承認の承継を行い、これまで、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、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症及び斜視の適応症について承認を取得している。

本剤の痙攣性発声障害の適応に関しては、一般社団法人 SDCP 発声障害患者会（以下、患者会）が 2010 年年頭から病名周知・ボツリヌス毒素注射の保険適用・医療環境の整備等を求めた署名活動を実施し、2010 年 7 月 29 日に患者要望を盛り込んだ署名 33,108 通が、同患者会から厚生労働大臣宛に提出された。さらに、同患者会から 2012 年 4 月 14 日付で、疾患の啓発活動やボツリヌス毒素注射の保険適用等を要望する要望書が厚生労働大臣宛に提出された。また、2014 年 6 月～2015 年 11 月に本剤の医師主導治験（第 II/III 相、BTX-SD-01 試験）が実施された。

### 2.5.1.2. 痙攣性発声障害の病態及び疫学

#### 2.5.1.2.1. 痙攣性発声障害の病態

痙攣性発声障害は、発声器官である喉頭の局所性ジストニアと考えられており[村野, 2001]、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患である[兵頭, 2016]。その病態は、大脳基底核を含む運動制御システムの機能障害であるとされているが、詳細な原因は今なお解明されていない。

また、痙攣性発声障害患者は、仕事や日常生活において会話が円滑に行えないことから、電話に出ることができない、仕事を辞めざるを得ない、人との接触を避けるようになる、うつや引きこもりにつながる等、患者にとっては就業や社会生活を送る上で非常に大きな支障をきたしている[椎葉, 2005]。

痙攣性発声障害は内転型と外転型に分類される。内転型では発声時に声帯が不随意的、断続的に強く内転することで発声中の呼気流が遮断され、その結果、声が途切れ途切れとなり円滑さを欠く[兵頭, 2016]。また締めつけられるような、あるいは絞り出すような努力性発声も呈している。喉頭内視鏡検査では、会話時に声の異常に同期した痙攣様運動による声帯の強い内転、披裂部の過内転、声帯の前後径の短縮等が認められる[村野, 2001]。一方、外転型は発声中に声門が不随意的に開大することで断続的な息漏れ声、声の翻転、失声を呈し

ている。内視鏡検査では、声帯筋が弛緩するような印象を呈し、声門の間隙が認められる[兵頭, 2016]。

なお、国内において、「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」班により痙攣性発声障害の診断基準及び重症度分類が作成され、日本音声言語医学会ホームページに 2018 年 1 月より公開されている[「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, 2018]。

#### 2.5.1.2.2. 痙攣性発声障害の疫学

痙攣性発声障害の有病率については、海外では人口 10 万人当たり 1.0 人との報告がある[Konkiewitz, 2002]。本邦の疫学調査によると、痙攣性発声障害の有病率は 10 万人当たり 3.5～7.0 人以上と推測されており、内転型が約 93.2%を占めた。また、20～30 歳台の比較的若年者に多く、男女比は約 1:4 で女性に多いとされている[兵頭, 2016]。

### 2.5.1.3. 治療の現状と問題点

#### 2.5.1.3.1. 本邦における治療の現状

本邦における痙攣性発声障害の治療においては、音声治療、内服薬等による保存的治療法あるいは本疾患の適応はないものの A 型ボツリヌス毒素の局所注入療法が行われている。また、内転型痙攣性発声障害に対しては、外科的治療法も治療の選択肢となっている。

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、いずれも有効性に関するエビデンスは乏しい状況である。

内転型痙攣性発声障害に対する外科的治療法としては、内喉頭筋の一つである甲状披裂筋の切除術や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いる。これらの術式は、各術式の利点及び欠点を踏まえて最終的には患者の要望に応じて選択されている[中村, 2011]。しかし、甲状披裂筋切除術では術後に声門閉鎖不全や瘢痕化がみられ、嗄声が長期間生じること、甲状軟骨形成術 II 型では頸部外切開を必要とすること等の問題点がある[本橋, 2014]。また、いずれも長期的な有効性に関する報告はなく、海外ではこれらの治療はほとんど行われていない。一方、外転型に対しては、外科的治療法はほとんど行われていない。

内転型痙攣性発声障害の治療においては、ボツリヌス治療を行うことが強く推奨されている。また、その際には、音声治療の併用も併せて推奨されている[日本神経治療学会, 2013]。一方、外転型痙攣性発声障害の治療においては、エビデンスが限られていることから、各治療法の推奨度は明らかにされていないものの、ボツリヌス治療が実臨床で用いられている[熊田, 2001; 讃岐, 2012]。

このように、本疾患においては、筋肉の不随意運動や痙攣による症状発現を抑える、又はその筋肉自体を除去するといった治療が基本的な治療法となっている。

本邦においては、上記の通り既存治療における様々な問題点が挙げられており、有効性のエビデンスを有し、侵襲性が低く臨床上の問題が少ない治療法が必要と考えられる。更に、

本疾患においては使用可能な治療法が限られていることから、新規薬剤の開発が強く望まれている。

#### 2.5.1.3.2. 海外における治療の現状

海外においては、保存的治療法として音声治療及びA 型ボツリヌス毒素の局所注入療法が行われており、また内転型痙攣性発声障害については外科的治療も治療の選択肢となる[Aronson, 2009]。

内転型痙攣性発声障害において、世界的に最も一般的な治療法はA型ボツリヌス毒素の内喉頭筋への局所注入療法である。オーストラリアを初めとして10ヵ国（発声障害の承認2ヵ国を含む）では本疾患に対する本剤の適応が承認されている。また、米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会の「嗄声（発声障害）の診療ガイドライン」でも、痙攣性発声障害に対してはA型ボツリヌス毒素の局所注入療法が推奨されている[Schwartz, 2009]。

保存的治療法としては、音声治療があるが、ボツリヌス治療の補助治療として有用であるとされている。また、外科的治療が行われることは稀である。

一方、外転型痙攣性発声障害の治療においては、エビデンスが限られていることから、各治療法の推奨度は明らかにされてはいないものの、一定の患者においてボツリヌス治療、音声治療及び外科的治療が奏効するとされている[Aronson, 2009]。

#### 2.5.1.4. 本剤の薬理学的分類及び有用性

- 治験薬コード：GSK1358820
- 一般名：（和）A 型ボツリヌス毒素（英）Botulinum Toxin Type A
- 本質：ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生される単純タンパク質
- 構造：神経毒素、血球凝集素及び非神経毒素－非血球凝集素からなる複合体

本剤は、ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生されるA型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。本剤は運動神経又は交感神経終末の受容体部位に結合して神経終末内に入り込み、アセチルコリン放出を抑制することで神経筋伝達を阻害する。具体的には、神経終末内で小胞と結合してアセチルコリンを放出させるのに重要な役割を果たしている約25kDのシナプトソーム関連タンパク質（SNAP-25）を神経毒素が切断する[目崎, 2005]。

本剤は、神経終末において、アセチルコリン放出を抑制することにより筋弛緩作用を発現するが、その後、神経終末において神経発芽することによりこの筋弛緩作用は徐々に減弱する。最終的には元の神経終末の機能が回復し、神経発芽は退縮する。本剤はこのように可逆的な作用を有していることから、永続的な副作用が少ないとされている[目崎, 2005]。

また、痙攣性発声障害に対する本剤の治療法は、内転型痙攣性発声障害では甲状披裂筋へ、外転型痙攣性発声障害では後輪状披裂筋へ本剤を注入することで、声帯の不随意的な内転運動や外転運動を抑制する治療法である。注入手技は前頸部より経皮的に短時間で行えることから入院の必要性はなく、内転型に対する有効率も多くの報告で90%以上とされており、外転型痙攣性発声障害に対しても有効性が報告されている[Tisch, 2003; Blitzer, 2010]。

更に、外科的治療法と比較して侵襲性が少なく、繰り返し治療が可能であり、手技が容易であることも本剤の利点である。

なお、本邦においては、内転型痙攣性発声障害患者の約 40%、外転型痙攣性発声障害患者の約 20%に本剤が使用されているとの報告がある[兵頭, 2016]。

本邦ではボツリヌス毒素による痙攣性発声障害に対する治療は現在未承認の治療法であり、早期の承認が望まれている[熊田, 2014]。

### 2.5.1.5. 本邦において承認された効能・効果

本邦において本剤（販売名：ボトックス®注用 50/100 単位）は眼瞼痙攣を効能・効果として 1996 年 10 月 9 日に輸入承認され、その後、効能追加として片側顔面痙攣、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、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症及び斜視について承認を取得している（表 2.5.1-1 ）。更に、現在本邦では、過活動膀胱、神経因性排尿筋過活動による尿失禁の適応追加及び上肢痙縮の用法・用量変更を目的とした開発が進められている。本剤は骨格筋弛緩作用のみならず、平滑筋への作用、分泌腺（汗腺等）への作用、直接の鎮痛作用が知られるようになり、海外では、過活動膀胱、慢性片頭痛患者における頭痛の予防等についても承認されている。現在までに本剤の有効性が報告された病態は 200 を優に超えるとされる[目崎, 2007]。

**表 2.5.1-1 本邦において承認された効能・効果とその承認日**

| 効能・効果 | 承認日 |
|---|---|
| 眼瞼痙攣 | 1996 年 10 月 9 日 |
| 片側顔面痙攣 | 2000 年 1 月 18 日 |
| 痙性斜頸 | 2001 年 6 月 20 日 |
| 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 | 2009 年 2 月 23 日 |
| 上肢痙縮、下肢痙縮 | 2010 年 10 月 27 日 |
| 重度の原発性腋窩多汗症 | 2012 年 11 月 21 日 |
| 斜視 | 2015 年 6 月 26 日 |

### 2.5.1.6. 痙攣性発声障害に対する臨床開発計画

#### 2.5.1.6.1. 海外における開発の経緯

2017 年 6 月現在、オーストラリアを初めとして 10 ヵ国（発声障害の承認 2 ヵ国を含む）で既に本疾患を適応とした承認が取得されている。海外では、本剤は Allergan 社が製造販売承認を取得しているが、Allergan 社において痙攣性発声障害に対する臨床試験は実施されていない。オーストラリアの申請時の臨床データパッケージは、過去に報告された臨床試験の文献、症例報告の文献等を基に構成されていた。

#### 2.5.1.6.2. 本邦における開発計画

本邦においては、痙攣性発声障害に対する本剤の医師主導治験（第 II/III 相　BTX-SD-01 試験：以下、本試験）が実施された（実施期間：2014 年 6 月～2015 年 11 月）。その結果、

良好な成績が得られ、高知大学医学部 [redacted]氏らによって[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）が実施された。その後、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において、承認申請時の臨床データパッケージを相談した結果（1.13.2.）、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より[redacted]との助言が得られたことから、本剤の製造販売承認の取得者である GSK が承認申請することとした。

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

**表 2.5.1-2　　臨床データパッケージ**

| 試験番号 | 実施場所<br>実施期間 | 試験デザイン | 診断<br>対象患者 |
|---|---|---|---|
| 【評価資料】 | | | |
| BTX-SD-01<br>（第 II/III 相） | 日本<br><br>2014 年 6 月～<br>2015 年 11 月 | 内転型痙攣性発声障害：<br>多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間並びにオープンラベル<br><br>外転型痙攣性発声障害：<br>多施設共同、オープンラベル | 内転型痙攣性発声障害<br>及び外転型痙攣性発声障害 |
| 【参考資料】 | | | |
| 該当なし | | | |

有効性及び安全性に関しては本試験の成績を主体とし、それぞれ 2.5.4.、2.5.5.に概括した。また、オーストラリアでの申請資料及びオーストラリアでの承認申請（2003 年）以降に公表された論文も引用し概括した（2.5.4.）。

本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、海外専門医へのアンケート調査を実施しており、その結果も併せて用いた（2.5.4.、2.5.5.）。

### 2.5.1.7.　　規制当局によるガイダンス及び助言

痙攣性発声障害を対象とした国内臨床開発を進めるに当たり、高知大学医学部 [redacted]氏らが、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した（1.13.2.）。

医薬品[redacted]相談において、計画している試験デザイン及び臨床データパッケージについて相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。

これらの助言を受けて、内転型痙攣性発声障害を対象とした第 II 相探索的試験の治験実施計画を作成した。その試験デザインについて相談するため、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に機構と[redacted]面談を行った。その結果、機構からは以下の助言が得られた。

- [redacted]、[redacted]と考えられる。
- そのため、[redacted]、[redacted]が必要である。

その後、機構の意見を踏まえ本試験を第 II/III 相試験と位置付け、治験実施計画書を改訂し、[redacted] 年[redacted] 月の[redacted]面談にて試験デザインが合意された。その後、2014 年 6 月～2015 年 11 月に本試験が実施された。

試験開始後、[redacted] 年[redacted] 月の[redacted]面談にて、[redacted]を相談した結果、[redacted]治験実施計画の変更について合意された。

治験終了後、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において、本試験結果に基づき第 III 相試験の必要性について相談を行った結果、以下の助言が得られた（1.13.2.）。

- [redacted]、[redacted]と考えることから、[redacted]、[redacted]必要があると考える。

機構の意見及び公表文献等も踏まえ、改めて第 III 相試験の必要性について相談するため、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]を踏まえると、[redacted]と考える。
- [redacted]必要があると考える。したがって、[redacted]について、[redacted]必要があると考える。
- 注射手技によって投与の失敗が認められる割合及び注射手技に由来する有害事象の発現状況について、海外製造販売後安全性情報、公表文献、現地のキーオピニオンリーダーの意見聴取等を踏まえて説明する必要があると考える。

- [redacted]について、[redacted]必要があると考える。

これらの結果を踏まえ、今般、本剤の痙攣性発声障害に対する適応取得のため承認申請をするに至った。

#### 2.5.1.8. 治験の倫理的実施

本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準に適合する標準手順書に従い実施された。また、本試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者及び／又はその代諾者から得られ、試験実施時のヘルシンキ宣言を遵守して実施された。

### 2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

新たな試験を実施しなかったことから、該当する資料はない。

### 2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

新たな試験を実施しなかったことから、該当する資料はない。

## 2.5.4. 有効性の概括評価

A 型ボツリヌス毒素である GSK1358820（以下、本剤）の痙攣性発声障害に対する有効性を評価した臨床試験として、国内 1 試験（BTX-SD-01 試験）を評価資料とした。

BTX-SD-01 試験は、内転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の有効性及び安全性、並びに外転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の安全性を検討する医師主導の第 II/III 相試験であった。臨床試験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

また、本剤の有効性を評価するにあたって、国内外の公表文献を補足的に用いた。

**表 2.5.4-1　　臨床試験の概略**

| 試験番号 | 実施場所<br>（施設数）<br><br>実施期間 | 対象患者 | 試験<br>デザイン | 試験の<br>目的 | 投与方法<br>（被験薬、投与方法、投与回数、期間） | 目標被験者数<br><br>登録／完了被験者数 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BTX-SD-01 | 日本<br>（8 施設）<br><br>2014 年 6 月<br>～<br>2015 年 11 月 | 内転型痙攣性発声障害 | 第 II/III 相<br>多施設共同<br><br>＜初回投与＞<br>プラセボ対照<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br><br>＜再投与＞<br>非盲検 | 有効性<br>安全性 | ＜初回投与＞<br>本剤 2.5 単位又はプラセボを片側の甲状披裂筋内へ前頸部より経皮的に投与<br>＜再投与＞<br>再投与基準をすべて満たした患者には、前回投与後 12 週以上経過した後、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。<br>再投与 1 回目：片側の甲状披裂筋内へ 1.0～2.5 単位を投与<br>再投与 2 回目：片側あたり 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋内へ投与<br>＜治療期間＞<br>初回投与から初回投与 48 週後まで | 20<br><br>本剤群<br>11/10*<br>プラセボ群<br>11/11* | 完了<br>完全な報告書<br>5.3.5.1. |
| | | 外転型痙攣性発声障害 | 第 II/III 相<br>多施設共同<br>非盲検 | 安全性<br>有効性 | ＜初回投与＞<br>本剤 5.0 単位を片側の後輪状披裂筋内へ前頸部より経皮的に投与<br>＜再投与＞<br>再投与基準をすべて満たした患者には、前回投与後 12 週以上経過した後、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。<br>再投与 1 回目及び 2 回目：片側の後輪状披裂筋内へ 2.0～5.0 単位を投与<br>＜治療期間＞<br>初回投与から初回投与 48 週後まで | 3<br><br>本剤群<br>2/2 | |

*初回投与（二重盲検期）完了例

### 2.5.4.1. BTX-SD-01 試験

#### 2.5.4.1.1. 試験デザイン及び評価方法

BTX-SD-01 試験は、内転型痙攣性発声障害患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験（初回投与として本剤又はプラセボを投与）及び継続するオープンラベル試験（再投与として本剤のみを投与：最大で 2 回まで再投与可能）、並びに外転型痙攣性発声障害患者を対象として本剤の安全性を評価する多施設共同、オープンラベル試験（最大で本剤を 3 回投与）であった。本試験の対象は、内転型痙攣性発声障害患者及び外転型痙攣性発声障害患者であった。具体的には努力性発声や声の途切れ等を有し、内転型では「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）」で異常モーラ数が 12 以上、外転型では「本屋と花屋は通りを隔てて反対側にあります（27 モーラ）」で異常モーラ数が 5 以上の発声障害を有する痙攣性発声障害患者とした。

本治験は 2～3 週間の観察期間、並びに初回投与から初回投与 48 週後までの治療期間で構成された。観察期間に被験者の適格性を確認した後、内転型痙攣性発声障害の被験者は 1：1 の比で本剤群又はプラセボ群にランダム化割付けされ、片側の甲状披裂筋内へ本剤 2.5 単位又はプラセボを筋電図によるモニター下に前頸部より経皮的に投与した。一方、外転型痙攣性発声障害の被験者は、片側の後輪状披裂筋内へ本剤 5.0 単位を筋電図によるモニター下に前頸部より経皮的に投与した。

初回投与後、以下の再投与基準をすべて満たした被験者には、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。内転型の被験者では再投与 1 回目に片側の甲状披裂筋内へ 1.0～2.5 単位を、再投与 2 回目に片側あたり 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋内へ投与し、外転型の被験者では再投与 1 回目及び 2 回目に片側の後輪状披裂筋内へ 2.0～5.0 単位を投与した。

＜再投与基準＞

1. 努力性発声や声の途切れ等を有し、異常モーラ数が内転型の被験者では 12/25 以上、外転型の被験者では 5/27 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。

有効性及び安全性の評価は、投与回数に関わらず投与 2 週後及び 4 週後、それ以降は 4 週間ごとに行った。

内転型痙攣性発声障害における主要評価項目は、投与 4 週後の異常モーラ数の変化量であり、患者に朗読させた規定の文章をデジタル録音して中央評価委員会へ提出し、3 名の評価者によって障害されたモーラ（音）の数をカウントして評価した。副次評価項目は、聴覚心理的評価（GRBAS 尺度）、自覚度評価（Voice Handicap Index：VHI）、音声障害の程度を患者自身が自己評価する自覚度評価（Visual Analogue Scale：VAS）とした。GRBAS 尺度は、治験責任（分担）医師が被験者の自由会話時の声を聴取して、嗄声の全体的な重症度（grade：G）、粗ぞう性（rough：R）、気息性（breathy：B）、無力性（asthenic：A）、努力性（strained：S）をそれぞれ 0～3 の 4 段階で評価した。VHI は自己記入式の音声障害に

対する自覚度評価法であり、被験者自身が 30 項目の音声障害による身体的・機能的・感情的支障度に関する質問に対してそれぞれ 0～4 までの 5 段階で評価した。VAS は音声障害の程度を視覚的に自己評価する自覚的評価法であり、「0」を「音声障害がまったくない」状態、「100」を「これ以上の音声障害はないくらいつらい」状態として、被験者自身が現在の音声障害の程度が 10 cm の直線上のどの位置にあるかを示すことによって評価した。

外転型痙攣性発声障害における有効性評価には、内転型痙攣性発声障害における有効性評価と同様の項目を探索的評価項目として用いた。

#### 2.5.4.1.2. 解析手法

BTX-SD-01 試験では、有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象として行った。FAS は、適格被験者から痙攣性発声障害ではなかった被験者、治験薬が一度も投与されていない被験者、ランダム化後（内転型）又は登録後（外転型）の有効性データがまったくない被験者を除いた被験者と定義した。また、主要評価項目については治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象とした解析も副次的に行った。

主要評価項目とした投与 4 週後の異常モーラ数の変化量について、ベースライン時の値を共変量とした共分散分析を行い、投与群間の最小二乗平均値の差の推定値、両側 95%信頼区間及び p 値を算出した。副次評価項目（内転型）又は探索的評価項目（外転型）である異常モーラ数、GRBAS 尺度、VHI 及び VAS については、評価時点ごとに投与群別に要約統計量を算出した。また、ベースライン時の値を共変量とした共分散分析を行い、投与群間の最小二乗平均値の差の推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。更に事後統計解析として、本剤群の再投与 2 回目が行われた被験者に対し、投与回数ごとの各評価時点の異常モーラ数の初回投与前のベースラインからの変化量について、要約統計量及びその推移図（内転型）、又は被験者別推移図（外転型）を作成した。

#### 2.5.4.1.3. 試験対象集団

本試験では、内転型痙攣性発声障害の適格被験者 22 例（本剤群 11 例、プラセボ群 11 例）が組み入れられ、全 22 例が治験薬の初回投与を受けた。そのうち 1 回目の再投与を受けたのは 20 例、2 回目の再投与を受けたのは 17 例であり、再投与 2 回後に治験を完了したのは 15 例であった。また、外転型痙攣性発声障害の適格被験者 2 例はいずれも初回投与後に 2 回の再投与を受け、治験を完了した。

ベースライン時の被験者背景としては、内転型痙攣性発声障害被験者の年齢［平均値±標準偏差（SD）］は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 38.5±11.23 歳及び 41.6±10.04 歳、罹病期間はそれぞれ 10.48±10.016 年及び 5.86±3.392 年であった（表 2.7.3.3-3）。性別はいずれの投与群でも女性が 10 例、男性が 1 例であった。外転型痙攣性発声障害被験者 2 例において、年齢は 28 歳及び 29 歳、罹病期間は 4.0 年及び 10.0 年、男性と女性が 1 例ずつであった。

内転型痙攣性発声障害被験者の異常モーラ数［平均値±標準誤差（SE）］は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 19.2±1.36 及び 21.3±1.86 であった（表 2.7.3.3-4）。一方、外転型痙攣性発声障害被験者 2 例の異常モーラ数は、7 及び 15 であった。

### 2.5.4.2. 公表されている臨床報告

これまでに学術論文で公表されている痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素投与に関する臨床報告を調査し、国内外の計 79 報の公表文献による報告を本剤の有効性及び安全性について補足説明するために用いた（2.7.3.1.2.）。臨床報告に含まれた日本人患者数は、内転型痙攣性発声障害が 266 例、外転型痙攣性発声障害が 4 例であった。

### 2.5.4.3. 有効性の評価結果

#### 2.5.4.3.1. 内転型痙攣性発声障害

##### 2.5.4.3.1.1. 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量

FAS における投与 4 週後の異常モーラ数の変化量を表 2.5.4-2 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者では、投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（平均値±SE）は、本剤群−7.0±2.30、プラセボ群−0.2±0.46 であった。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値（95%信頼区間）は−6.5（−11.6～−1.4）で、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0148）。

**表 2.5.4-2 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（内転型痙攣性発声障害）（FAS）**

| | | | 本剤群 N=11 | プラセボ群 N=11 |
|---|---|---|---|---|
| 変化量 | 投与 4 週後 | 被験者数 | 11 | 11 |
| | | 平均値 (SE) | -7.0 (2.30) | -0.2 (0.46) |
| | | SD | 7.63 | 1.54 |
| | | 中央値 (最小値, 最大値) | -9.0 (-17, 3) | 0.0 (-3, 3) |
| | 群間比較 [1] | 最小二乗平均値の差の推定値 | -6.5 | |
| | | 最小二乗平均値の差の 95%信頼区間 | -11.6, -1.4 | |
| | | 最小二乗平均値の差の p 値 | 0.0148 | |

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-4-1-1

1. ベースライン値を共変量とした共分散分析によるプラセボ群との群間比較

##### 2.5.4.3.1.2. 各評価時点の異常モーラ数の変化量

初回投与時における異常モーラ数の変化量は、本剤群で投与 2 週後をピークとした改善が認められ、その効果は 12 週後まで持続した（図 2.5.4-1）。プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。投与 2 週後（ピーク時）及び投与 12 週後におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差の推定値（95%信頼区間）はそれぞれ−8.6（−14.6～−2.6）及び−3.6（−6.7～−0.4）であった。

再投与 1 回時及び再投与 2 回時にはプラセボ群も本剤を投与しており、異常モーラ数は本剤群及びプラセボ群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した（2.7.3.3.2.1.2.）。

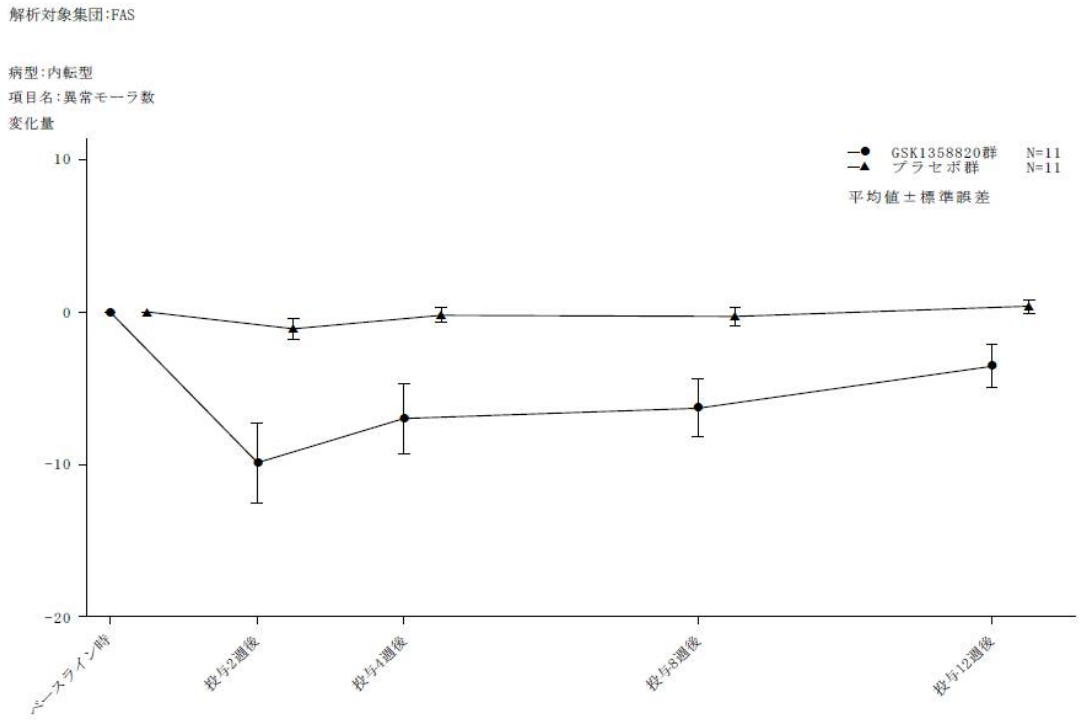



**図 2.5.4-1 異常モーラ数の変化量の推移（初回投与）（FAS）**

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-1

また、事後統計解析として反復投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量を検討した結果、本剤が 3 回投与された被験者 7 例において、初回投与時に比べて再投与 1 回時及び再投与 2 回時の方が投与 2 週後及び投与 4 週後の異常モーラ数の改善が大きい傾向が認められた（2.7.3.3.2.1.2.）。

### 2.5.4.3.1.3. GRBAS 尺度

GRBAS 尺度のうち、粗ぞう性（R）、気息性（B）及び無力性（A）については顕著な変化は認められなかった（2.7.3.3.2.1.3.）。

努力性（S）について、初回投与時に本剤群で投与 2 週後をピークとした改善傾向がみられたのに対し、プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。再投与 1 回時及び再投与 2 回時にはプラセボ群も本剤を投与したため、本剤群及びプラセボ群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。

声の総合的異常（G）は、初回投与時には顕著な変化が認められなかったが、再投与 1 回時には本剤群で投与 2 週後及び 4 週後をピークとした改善傾向が、同じく本剤を投与したプラセボ群では投与 4 週後をピークとした改善傾向がみられた。再投与 2 回時では本剤群及びプラセボ群ともに再投与 1 回時とほぼ同様の推移を示した。

声の総合的異常（G）又は努力性（S）のみで変化が認められたのは、内転型痙攣性発声障害の音声の特徴が主に努力性（S）に反映されることから粗ぞう性（R）、気息性（B）及び無力性（A）のベースライン時の実測値が 0.3～1.4 と低く、声の総合的異常（G）と努力性（S）のベースライン時の実測値が 1.9～2.3 と高かったためと考えられる。

#### 2.5.4.3.1.4. VHI の変化量

初回投与時の VHI について、身体的支障度、機能的支障度、感情的支障度のいずれのサブスコアでもプラセボ群では顕著な変化は認められなかったが、本剤群ではすべてのサブスコアで投与 4 週後をピークとした改善傾向がみられた（2.7.3.3.2.1.4.）。

各サブスコアにおける投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の変化量（最小二乗平均値）の群間差の推定値（95%信頼区間）は、身体的支障度サブスコアがそれぞれ−5.4（−12.7～1.8）及び−3.3（−9.2～2.7）、機能的支障度サブスコアがそれぞれ−7.3（−14.4～−0.3）及び−5.0（−12.4～2.4）、感情的支障度サブスコアがそれぞれ−3.4（−11.3～4.4）及び−1.1（−8.6～6.4）であった。合計値における投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の変化量（最小二乗平均値）の群間差の推定値（95%信頼区間）はそれぞれ−15.7（−36.4～5.0）及び−9.4（−28.6～9.8）であった。

再投与 1 回時及び再投与 2 回時にはプラセボ群も本剤を投与しており、VHI はいずれのサブスコアでも本剤群及びプラセボ群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。

#### 2.5.4.3.1.5. VAS による音声障害の程度の変化量

初回投与時において、VAS の変化量は本剤群で投与 4 週後をピークとした改善傾向がみられたが、プラセボ群では顕著な変化は認められなかった（2.7.3.3.2.1.5.）。投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の変化量（最小二乗平均値）の群間差の推定値（95%信頼区間）はそれぞれ−14.7（−34.9～5.5）及び−12.9（−31.8～6.0）であった。

再投与 1 回時及び再投与 2 回時にはプラセボ群も本剤を投与しており、VAS は本剤群及びプラセボ群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。

#### 2.5.4.3.1.6. 公表されている臨床報告の有効性

内転型痙攣性発声障害患者を対象とした臨床報告に関しては、海外におけるプラセボ対照ランダム化比較試験及び対象患者数が 100 例以上の臨床報告、並びに国内報告の結果を、参考として 2.7.3.2.2.1.に要約した。これらの結果から、本剤投与を受けた内転型痙攣性発声障害患者における自覚的評価及び客観的評価による有効性が報告されている。

### 2.5.4.3.2. 外転型痙攣性発声障害

外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例において、投与 4 週後の異常モーラ数の変化量は−2 及び 1 であった。初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時のいずれにおいても異常モーラ数の変化に明らかな傾向は認められなかったため、事後統計解析として反復投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量を検討した結果、1 例では異常モーラ数の改善は認められなかったが、別の 1 例では異常モーラ数の改善が認められ、更に投与回数が増えるごとに変化量が大きくなる傾向が認められた（2.7.3.3.2.2.2.）。

GRBAS 尺度について、初回投与時に 2 例中 2 例のスコアに変化が認められたのは声の総合的異常（G）及び気息性（B）であった。初回投与時の粗ぞう性（R）、無力性（A）及び

努力性（S）には顕著な変化は認められなかった。再投与 1 回時及び再投与 2 回時ではいずれの GRBAS 尺度においても顕著な変化は認められなかった。

各評価時点の VHI 及び VAS の変化量に、顕著な変化は認められなかった。

#### 2.5.4.3.2.1. 公表されている臨床報告の有効性

外転型痙攣性発声障害患者を対象とした A 型ボツリヌス毒素投与に関する臨床報告に関しては、BTX-SD-01 試験での外転型患者の症例数が限られていたことから本剤の有効性を補足する上で重要であると考え、有効性に関する記述がある臨床報告の概要を表 2.5.4-3 に示す。臨床報告の詳細は 2.7.3.2.2.2.に、有効性データは 2.7.3.3.2.2.6.に記載した。

外転型痙攣性発声障害患者（外転型喉頭ジストニア患者を含む）に対する症状の改善（傾向）が認められた臨床報告は 11 報あり、そのうち 9 報において外転型患者に対する本剤の主観的評価及び客観的評価による有効性が示されていた。残りの 2 報では患者の主観的評価で症状の改善（傾向）が認められたものの、そのうちの 1 報では言語聴覚士による評価等に有意な変化はみられず、外転型患者における本剤投与後の治療ベネフィットは限定的であったと結論付けられていた。一方、外転型痙攣性発声障害のみに対する有効性データは記載されていないが、他の病型も含む痙攣性発声障害患者に対する症状の改善（傾向）が認められた臨床報告は 6 報あり、それらすべてにおいて痙攣性発声障害患者に対する本剤の主観的評価及び客観的評価による有効性が示されていた。このうち 3 報では外転型における効果は内転型ほど良好ではなかったことが示されていたが、外転型と内転型で効果に有意差がなかったとする報告も 1 報あった。

以上より、内転型患者への効果と比較するとやや劣る可能性はあるものの、外転型痙攣性発声障害患者に対しても、主観的評価及び客観的評価による本剤の有効性が報告されている。

**表 2.5.4-3　外転型痙攣性発声障害を対象としたA型ボツリヌス毒素投与の臨床報告一覧（有効性の記載がある報告のみ）**

| 筆頭著者 | 掲載論文 | 実施国<br>実施期間 | 対象患者 | 試験デザイン | 外転型の症例数 | 外転型患者に対する有効性結果の要約 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1）外転型痙攣性発声障害患者（外転型喉頭ジストニア患者を含む）に対する症状の改善（傾向）が認められた報告 | | | | | | |
| Brin MF | Adv Neurol. 1998; 78: 237-52. | 米国<br>1983年7月<br>～<br>1996年8月 | 喉頭ジストニア | 症例集積報告 | 108例 | 外転型痙攣性発声障害患者108例に対して本剤が平均2.163単位で840回投与された結果、患者が評価した正常発声機能の割合（PNF、0%：発声不能～100%：正常）において投与前後で16.3±11.7%の改善が認められ（$p<0.05$）、効果持続期間は平均10.5週であった。 |
| Blitzer A | Laryngoscope. 1992; 102: 163-7. | 米国<br>不明 | 外転型喉頭ジストニア | 非盲検試験 | 32例 | 外転型喉頭ジストニア患者32例において、患者、医師及び言語聴覚士による主観的機能評価スケール（0：発声不能～100：正常）を評価したところ、本剤投与後に改善がみられた（平均改善率39%）。 |
| Ludlow CL | J Voice. 1992; 6: 380-6. | 米国<br>不明 | 痙攣性発声障害 | 非盲検試験 | 21例 | 本剤の両側投与を受けた外転型痙攣性発声障害患者における平均投与量は31.25単位であった。患者による症状（気息音、嗄声、音量、緊張、途切れ、痙攣、振戦、音の高さ、嚥下）に関する評価スコアを用いて集計をした結果、本剤の効果持続期間は平均76.208日であり、最大効果の持続期間は52.52日であった。 |
| Woodson G | J Voice. 2006; 20: 137-43. | 米国<br>不明 | 外転型痙攣性発声障害 | 症例集積報告 | 17例 | 外転型痙攣性発声障害患者17例を対象として、患者満足度を4段階で評価（Very good、Good、Fair、Poor）した結果、14例の患者において本剤投与による転帰は良好（Very good又はGood）、あるいは十分な発声（Fair voice）という結果が得られた。 |
| Bielamowicz S | Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001; 110: 406-12. | 米国<br>不明 | 外転型痙攣性発声障害 | 非盲検試験 | 15例 | 外転型痙攣性発声障害患者15例を対象として、言語聴覚士による症状の重症度評価及び投与前後の変化に関する評価、患者による症状の変化に関する主観的評価等を行った。その結果、本剤が投与された15例中11例で本剤投与によるベネフィットが報告された。しかしながら患者の主観的なベネフィットは、言語聴覚士による症状の盲検下評価とは相関せず、気息音の交じる途切れ数にも有意な減少は認められなかったことから、外転型痙攣性発声障害患者における本剤投与後の治療ベネフィットは限定的であったと結論付けられた。 |
| Klein AM | Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 139: 421-3. | 米国<br>不明 | 外転型痙攣性発声障害 | 症例集積報告 | 14例 | 外転型痙攣性発声障害患者14例に対して声に関する生活の質（QOL）質問票（VRQOL）を評価した結果、37回の投与中33回（89%）でQOLの改善が認められた。 |

| 筆頭著者 | 掲載論文 | 実施国<br>実施期間 | 対象患者 | 試験デザイン | 外転型の症例数 | 外転型患者に対する有効性結果の要約 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cyrus CB | Otolaryngol Head Neck Surg. 2001; 124: 23-30. | 米国<br>不明 | 外転型痙攣性発声障害 | 非盲検試験 | 12 例 | 本剤 5 単位を後輪状披裂筋の両側に 2 回投与（5 単位を片側に投与した 2 週間後に反対側に 5 単位を投与）し、その 2 週間後に患者及び医師の両者が声の途切れが顕著に改善したかどうかを報告した結果、12 例中 6 例（甲状披裂筋右側に投与した 1 例及び後輪状披裂筋に投与した 5 例）でベネフィットが報告された。甲状披裂筋投与でベネフィットの得られた 1 例の患者は、左右の後輪状披裂筋への投与で効果がみられなかったため甲状披裂筋を選択していた。筋活動の減少と本剤の効果との間に関連はなかった。 |
| Ludlow CL | Otolaryngol Head Neck Surg. 1991; 104: 849-55 | 米国<br>不明 | 外転型痙攣性発声障害 | 症例集積報告 | 10 例 | 会話時に輪状甲状筋の活動性が高い又は痙攣を伴う外転型痙攣性発声障害患者 10 例のうち 6 例において、患者及び言語聴覚士の評価において本剤投与による効果があったと報告された。これらの 6 例中 5 例は、4～6 ヵ月間隔で反復投与のために再来院しており、効果が持続した。また、音読に必要な時間は 10 例中 8 例で減少し、患者全体で有意な減少が認められた（p=0.0096）。 |
| Meleca RJ | Otolaryngol Head Nock Surg. 1997; 117: 487-92. | 米国<br>1993 年 4 月<br>～<br>1995 年 1 月 | 外転型痙攣性発声障害 | 症例集積報告 | 6 例 | 外転型痙攣性発声障害患者 6 例に対して経輪状甲状間膜アプローチ及び輪状軟骨側面からのアプローチの 2 種類の投与手技を評価した結果、2 例は経輪状甲状間膜アプローチで声が改善し、4 例はいずれの方法でも声の改善は同程度であったと患者が評価した。全体的な満足度（1：非常に不満～4：どちらでもない～7：非常に満足）は投与手技に因らず、5～7 の範囲（平均 5.83）であった。 |
| Rontal M | Laryngoscope. 1991; 101: 911-4. | 米国<br>不明 | 外転型痙攣性発声障害 | 予備的研究 | 6 例 | 外転型痙攣性発声障害患者 6 例に対して本剤を投与した結果、6 例中 5 例で音声及び発話の改善が認められた。本剤投与による効果は 3～6 ヵ月認められたが、徐々に外転型痙攣が再発した。3 例では 12 ヵ月間再投与を必要とせず、2 例は 6 ヵ月間隔で反復投与した結果、痙攣のない機能的音声が 18 ヵ月維持された。 |
| Kimaid PAT | Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62: 741-4. | ブラジル<br>2000 年 1 月<br>～<br>2003 年 1 月 | 発声障害 | 予備的研究 | 2 例 | 運動性疾患による発声障害患者を対象として改善評価スケール（スコア：0～10）による有効性評価の結果、痙攣性発声障害患者（病型の内訳は不明）14 例のうち 9 例で本剤投与後に大幅な改善（8～10）が認められ、3 例で軽度な改善（5～7）、2 例で不十分な改善（2～4）と評価された。不十分な改善と評価された 2 例は外転型痙攣性発声障害患者であった。 |



Apr 10 2018 15:36:19

| 筆頭著者 | 掲載論文 | 実施国<br>実施期間 | 対象患者 | 試験デザイン | 外転型の症例数 | 外転型患者に対する有効性結果の要約 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2）外転型痙攣性発声障害のみに対する有効性データは記載されていないが、他の病型も含む痙攣性発声障害患者に対する症状の改善（傾向）が認められた報告 | | | | | | |
| Ford CN | J Voice. 1992; 6: 370-6. | 米国<br>1988 年～1991 年 | 痙攣性発声障害 | 症例集積報告 | 11 例(混合型も含む) | 本剤の経口的アプローチによる投与及び経皮的アプローチによる投与を比較した本報告では、有効性評価対象の 27 例の痙攣性発声障害患者（病型の内訳は不明）において、本剤投与により声質分析結果に変化が認められなかったものの、音読にかかった平均時間、異常発声された言葉の割合、及び声の途切れが認められた言葉の割合が減少した。また、80%の患者において投与後の聴覚印象的判定で声の改善が認められた。なお、本報告では転帰を決定する因子として診断が挙げられており、内転型患者の転帰は外転型又は混合型よりも有意に良好であったことが報告されている。しかしながら、本報告における大部分の患者は本剤を経口的アプローチで投与されており、著者らは外転型及び混合型痙攣性発声障害患者に経口的アプローチで投与することは勧められないと結論付けている。 |
| Meyer TK | Laryngoscope. 2013; 123(Suppl 6): S1-S14. | 米国<br>2011 年 9 月～2012 年 6 月 | 痙攣性発声障害 | 横断研究 | 6 例 | 痙攣性発声障害による仕事の生産性と就労傾向を調査することを目的とした本報告では、就労中の 72 例（内転型 67 例、外転型 5 例）において、休業による損失、就業中の効率低下に伴う損失、仕事の生産性の低下、活動障害がすべて有意に減少した（休業による損失：p=0.03、それ以外の項目：p<0.001）。 |
| Damrose JF | J Voice. 2004; 18: 415-22. | 米国<br>1995 年 9 月～1998 年 12 月 | 痙攣性発声障害 | 前向きコホート研究 | 5 例 | 痙攣性発声障害患者（内転型 97 例、外転型 5 例）を対象として本剤の有効性を 2 年間にわたり評価した結果、専門家及び非専門家によって評価された重症度スコア（1：正常又は無症状～7：かなり重度の障害）は本剤の各投与 6 週後に改善がみられた（各評価時点の平均スコア：試験開始時 4.258、初回投与 6 週後 3.569、1 年後の再投与 6 週後 3.300、2 年後の再々投与 6 週後 3.477）。また、改善効果は 1 年後（3.709）及び 2 年後（3.654）まで維持されていた。なお、データは明記されていないものの、いずれの評価タイミングにおいても内転型と外転型で評価スコアに有意差は認められなかったと記載されている。 |
| 熊田政信 | 喉頭. 2004; 16: 67-73. | 日本<br>1989 年～2004 年 1 月 | 痙攣性発声障害 | 症例集積報告 | 4 例 | 日本人痙攣性発声障害患者を対象とした本報告では、内転型痙攣性発声障害（15 例）の有効週数は平均 17.3 週、平均投与間隔は 3.2 ヵ月であった。著者らが経験した症例はほとんどが内転型痙攣性発声障害患者（260 例、総投与回数 1486 回）であり、外転型は 4 例のみであった。これらの外転型 4 例の効果は、内転型ほど劇的ではなかったと述べられている。 |



Apr 10 2018 15:36:19

| 筆頭著者 | 掲載論文 | 実施国<br>実施期間 | 対象患者 | 試験デザイン | 外転型の症例数 | 外転型患者に対する有効性結果の要約 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tisch SHD | J Clin Neurosci. 2003; 10: 434-8. | オーストラリア<br>1983 年～1999 年 | 痙攣性発声障害 | 症例集積研究 | 1.8%<br>(169 例中) | 痙攣性発声障害患者 169 例（内転型 89.4%、外転型 1.8%、混合型 4.7%）において、転帰の主観的評価が excellent 63.9%、very good 18%、satisfactory 14.5%、unsatisfactory 3.5%であった。混合型を含む外転型痙攣性発声障害患者では、転帰を不良と評価した患者の割合が内転型患者よりも多かった（外転型：5/11 例、内転型：20/128 例）。転帰が統計学的に有意に不良となる要因として、65 歳超（p=0.049）及び外転型痙攣性発声障害（p=0.024）が挙げられた。声の音響的及び空気力学的評価の結果、全患者において、呼気流率は有意に改善し（p<0.001）、相対的機能範囲及び発声（歌唱）域は有意に減少した（いずれも p<0.001）。男性患者においては、会話速度が有意に改善し（p<0.001）、最大発声持続時間及びモデル会話時の周波数は有意に低下した（いずれも p<0.001）。また、Unified Spasmodic Dysphonia Rating Scale 患者自己評価スコアも統計的に有意な変化を示した。 |
| Anari S | Laryngoscope. 2007; 117: 1888-92. | 英国<br>2006 年 3 月～6 月 | 痙攣性発声障害 | 前向きコホート研究 | 2 例 | 痙攣性発声障害患者 34 例（内転型 29 例、外転型 2 例、混合型 3 例）を対象として、A 型ボツリヌス毒素投与後に認められる QOL を検討した結果、VHI スコアの変化の大部分はベースラインと投与 1 日後の間に認められ、合計及び感情的支障度において有意な変化が認められた（それぞれ p=0.03、p=0.007）。しかしながら、A 型ボツリヌス毒素の効果が顕著になるためには投与後平均 2.4 日かかることから、投与後 24 時間以内の QOL 変化は、薬剤の神経筋遮断作用にあまり起因しないことが示された。 |



Apr 10 2018 15:36:19

#### 2.5.4.4. 部分集団における結果の比較

BTX-SD-01 試験では、内転型痙攣性発声障害の被験者における主要評価項目である投与 4 週後の異常モーラ数の変化量に対して、年齢（39 歳以下、40 歳以上）、罹病期間 1（3 年未満、3 年以上）、罹病期間 2（5 年未満、5 年以上）及びベースライン時の異常モーラ数（19 以下、20 以上）で層別した部分集団解析を実施し、投与群別に要約統計量を算出した。その結果、いずれの部分集団においても本剤群はプラセボ群と比べてベースラインからの変化量が大きく、全体集団での結果と同様であった（2.7.3.3.3.）。

#### 2.5.4.5. 推奨用量・用法に関する臨床情報

##### 2.5.4.5.1. はじめに

海外において、本剤は下記の用法・用量で 2017 年 4 月現在、オーストラリアを初めとして 10 ヵ国（発声障害の承認 2 ヵ国を含む）で痙攣性発声障害に対する治療薬として承認取得されている。オーストラリアにおける承認用量は以下のとおりである。

内転型痙攣性発声障害の場合

- 初回推奨用量は、甲状披裂筋片側あたり 1.0～2.5 単位／0.1 mL とする。
- 初回投与以後は、患者の要件及び前回の治療効果に応じて濃度を変更し、用量を増減することができる。
- 患者によっては 1 声帯につき最大 3 単位を必要とする場合がある。

外転型痙攣性発声障害の場合

- 本剤 2.0～5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与する。

本剤は神経終末の受容体部位に結合して神経終末内に入り込み、アセチルコリン放出を抑制することで神経筋伝達を阻害し、投与部位の局所的な筋弛緩作用を発現する。本剤を内喉頭筋に投与した場合には、内喉頭筋において筋弛緩作用を発現し、発声時の痙攣を抑制する。この薬理作用と同様の作用機序により、既に本邦において医療用として「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」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」及び「斜視」の適応で承認されている。

また、本剤はコリン作動性神経及びエクリン汗腺の接合部において、神経終末部からのアセチルコリン放出を抑制し、神経伝達を阻害することにより、局所的な発汗抑制作用を示す[Campanati, 2003; Skroza, 2011]。本薬理作用により、本剤は本邦において「重度の原発性腋窩多汗症」の適応で承認されている。

これらの既承認適応における本剤の承認用法・用量は海外と同様であり、日本人の本剤に対する反応性は外国人と同様であると考えられている。

以上より、本邦における「痙攣性発声障害」に対する用法・用量は海外と同様であると推察されたことから、海外における承認用量に基づき国内において BTX-SD-01 試験を実施した。

#### 2.5.4.5.2. 内転型痙攣性発声障害患者

BTX-SD-01 試験において、初回投与は、本剤による治療効果を確認することが重要と考え、上限にあたる 2.5 単位を片側の甲状披裂筋に投与することとした。

その結果、主要評価項目の投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（平均値±SE）において、本剤群−7.0±2.30、プラセボ群−0.2±0.46 であった。変化量（最小二乗平均値）の群間差の推定値（95%信頼区間）は−6.5（−11.6〜−1.4）で、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0148）（2.5.4.3.1.1.）。初回投与時の有害事象は本剤群で 8/11 例（72.7%）、プラセボ群で 6/11 例（54.5%）に認められた。そのうち、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、発声障害（本剤群 7/11 例、プラセボ群 2/11 例）、嚥下障害（本剤群のみ、4/11 例）及び鼻咽頭炎（本剤群 1/11 例、プラセボ群 3/11 例）であった（2.7.4.2.1.1.1.）。

BTX-SD-01 試験において、1 回目の再投与は、片側の甲状披裂筋へ本剤 1.0〜2.5 単位を投与することとし、2 回目の再投与は、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に投与することとした。用量の選択は、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て、医師の判断の下、必要に応じて患者ごとに投与量を増減できることとした。

その結果、投与量は、再投与 1 回時は 2 例（本剤群）の被験者で 1.0〜1.9 単位、18 例（本剤群 7 例、プラセボ群 11 例）の被験者で 2.0〜2.5 単位、再投与 2 回時は 10 例（本剤群 3 例、プラセボ群 7 例）の被験者で 2.0〜2.5 単位、7 例（本剤群 4 例、プラセボ群 3 例）の被験者で 2.6 単位以上であった（2.7.4.1.3.）。本剤が 3 回投与された被験者 7 例において初回投与時に比べて、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の方が投与 2 週後及び投与 4 週後の異常モーラ数の改善が大きい傾向が認められた（2.5.4.3.1.2.）。本剤 2 回目投与時及び 3 回目投与時の有害事象のうち、いずれかの投与で 2 例以上に認められた有害事象は、発声障害（2 回目 11/19 例、3 回目 3/7 例）、嚥下障害（2 回目 6/19 例、3 回目 1/7 例）及び鼻咽頭炎（2 回目 2/19 例、3 回目 0 例）であった。発声障害及び嚥下障害は 1 回〜3 回のいずれの投与時にも認められ、すべて中等度又は軽度であった。試験期間中、高度の有害事象は認められず、すべて中等度又は軽度であった（2.7.4.2.1.1.1.）。なお、本試験において、再投与は前回投与から 12 週以上経過後に可能であった。その結果、初回投与から再投与 1 回目までの期間は、初回投与後 12〜28 週であり、再投与 1 回目から再投与 2 回目までの期間は、再投与 1 回目投与後 12〜16 週であった（2.7.4.1.3.）。本剤群における初回投与時の異常モーラ数のベースラインからの変化量（平均値±SE）は、投与 2 週後に−9.9±2.66 でピークに達し、再投与が可能となる投与 12 週後においてもベースラインからの減少はみられた（変化量：−3.5±1.42）。また、再投与 1 回目及び 2 回目においても、初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した（2.7.3.3.2.1.2.）。

BTX-SD-01 試験においては、初回投与は片側の甲状披裂筋のみに行われたが、海外の専門医 9 名への調査によると、すべての医師が両側投与を行っていた。片側投与については、

稀ではあるが、副作用を最小限に抑えるために選択することもあるとのことであった（2.7.3.2.3.1.）。

公表論文において、症例数 140 例の大規模な非盲検試験では、本剤の片側投与と両側投与の有効性が同等であることが示された[Ludlow, 1992]。また、両側投与では、片側投与と比べて嚥下障害の発現がより多く、かつより長く続いたにも関わらず、患者の大多数が両側投与を希望したことが示された[Langeveld, 1998]。一方、Koriwchak らの報告では、嗄声のため両側投与が許容できない患者に対して、交互に片側投与を行う方法が選択肢となるとされた[Koriwchak, 1996]。ただし、交互に片側投与を行う方法では、両側投与と比較して効果の持続期間は短いことから、頻回な投与が必要となる可能性がある（付録 2.7.3.6-5）。

しかし、初回投与時に両側投与が必要となる患者集団について検討された公表論文は確認できず、初回投与時に両側投与が必要となる患者集団を明確に説明することはできない。一方、BTX-SD-01 試験の再投与時において、初回投与時の片側投与により症状の改善が認められなかった被験者が、再投与時に両側投与を行うことによって症状の改善が認められた。安全性に関しては、片側投与と両側投与において有害事象の発現割合はほぼ同程度であり、安全性上の差は認められていない。このことから、再投与時に両側投与を可能とすることにより、片側投与では本剤の効果を得られなかった患者にとって、本剤のベネフィットが得られる可能性がある。

投与量について、海外の専門医 9 名への調査によると、初回投与が片側あたり 0.25～3 単位、再投与は片側あたり 0.01～15 単位であった（2.7.3.2.3.1.）。公表論文によると、最大で片側あたり 30 単位を投与している報告もあるが、特に重大な有害事象は報告されていない（付録 2.7.3.6-5 及び付録 2.7.3.6-6）。一方で、Brin らは、13 年間にわたる 639 例（投与回数は 4621 回）の内転型痙攣性発声障害に対する本剤投与で、総用量の平均は、1984 年の約 10 単位から 1997 年には約 2 単位に減少していた。初回投与量については、当初、片側あたり 3.75 単位を投与していたが、投与経験を通して片側あたり 1.0～1.25 単位を投与することになった[Brin, 1998]。

初回投与時において、2.5 単位未満の片側投与に限定して検討された公表論文はなかった。また、初回投与前の時点で患者の治療効果を予測することは難しく、その予測因子は明らかになっていないことから、初回投与量として 2.5 単位未満の片側投与を選択する必要がある患者集団を特定することは難しい。BTX-SD-01 試験においては、評価された初回投与は 2.5 単位のみであったこと、またその用量の有用性が示されたことから、すべての患者に対して初回投与量として 2.5 単位を投与することとしても問題ないと考える。

最大用量については、BTX-SD-01 試験において、片側あたり 2.5 単位まで投与され、その有効性及び安全性が確認された。

以上より、BTX-SD-01 試験で行われた用法・用量に従い、内転型痙攣性発声障害に対する初回投与は「片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。」、再投与は「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。」と設定した。

#### 2.5.4.5.3. 外転型痙攣性発声障害患者

BTX-SD-01 試験において、初回投与は、本剤による治療効果を確認することが重要と考え、上限にあたる 5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与することとした。その結果、被験者 2 例の投与 4 週後の異常モーラ数の変化量は、−2 及び 1 であった（2.5.4.3.2.）。有害事象として 1 例の被験者で初回投与時に鼻咽頭炎及び発声障害が認められ、いずれも軽度であった（2.5.5.3.1.）。

BTX-SD-01 試験において、再投与は、2.0～5.0 単位を片側の後輪状披裂筋に投与することとした。用量の選択は、内転型痙攣性発声障害と同様に、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て、医師の判断の下、必要に応じて患者ごとに投与量を増減できることとした。その結果、投与量は、再投与 1 回時は 2 例ともに 5.0 単位、再投与 2 回時は 2.5 単位及び 5.0 単位が 1 例ずつであった（2.7.4.1.3.）。再投与時の有効性について、1 例では異常モーラ数の改善は認められなかったが、別の 1 例では異常モーラ数の改善が認められ、更に投与回数が増えるごとに変化量が大きくなる傾向が認められた（2.5.4.3.2.）。再投与時における有害事象は、いずれの被験者においても認められなかった（2.5.5.3.1.）。なお、BTX-SD-01 試験において、再投与は内転型痙攣性発声障害と同様に前回投与から 12 週以上経過後に可能であった。その結果、再投与までの期間は、いずれの再投与も前回投与後 12 週であった（2.7.4.1.3.）。

海外の専門医 9 名への調査によると、用量は初回投与が 2～5 単位、再投与が 1～10 単位であった（2.7.3.2.3.1.）。

Brin らの報告によると、108 例（投与回数は 840 回）の外転型痙攣性発声障害に対する本剤投与で、ほとんどが 3.75 単位から開始し、再投与は前回投与の反応に応じて調整しており、1 回あたりの平均用量は、2.163 単位であった[Brin, 1998]。最大で片側あたり 15 単位が投与されている報告もあるが、特に重大な有害事象は報告されていない（付録 2.7.3.6-5 及び付録 2.7.3.6-6）。

初回投与時において、5.0 単位未満の投与が確認された公表論文によると、十分な有効性は認められていない[Blitzer, 1992; Kimaid, 2004]。初回投与前の時点で患者の治療効果を予測することは難しく、その予測因子は明らかになっていないことから、初回投与量として 5.0 単位未満を選択する必要がある患者集団を特定することは難しい。BTX-SD-01 試験において、外転型痙攣性発声障害の被験者は 2 例と限られていたものの、評価された初回投与は 5.0 単位のみであったこと、またその用量の安全性に問題はなかったことから、すべての患者に対して初回投与量として 5.0 単位を投与することとしても問題ないと考える。

以上より、BTX-SD-01 試験で行われた用法・用量に従い、外転型痙攣性発声障害に対する初回投与は「片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。」、再投与は「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。」と設定した。

### 2.5.4.6. 効果の持続、耐薬性

#### 2.5.4.6.1. 反復投与時の有効性

BTX-SD-01 試験では、本剤が 3 回投与された内転型痙攣性発声障害の被験者 7 例を対象に、反復投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量を検討したところ、初回投与時に比べて再投与 1 回時及び再投与 2 回時の方が投与 2 週後及び投与 4 週後の異常モーラ数の改善が大きい傾向が認められ、効果の減弱は認められなかった（2.7.3.3.2.1.2.）。

以上より、反復投与においても有効性が認められた。

### 2.5.4.7. 有効性の結論

日本人の内転型及び外転型痙攣性発声障害患者を対象とした BTX-SD-01 試験において、以下の結果が得られた。

＜内転型痙攣性発声障害患者＞

- 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量において、本剤群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が示された。
- 本剤投与により、異常モーラ数には投与 2 週時をピークとした改善が認められ、再投与が可能となる投与 12 週後においてもベースラインからの減少はみられた。
- GRBAS 尺度では、痙攣性発声障害の重症度がよく反映されることが知られている声の総合的異常（G）及び努力性（S）において、本剤投与による改善傾向がみられた。
- 被験者の自覚度評価である VHI 及び VAS でも、本剤投与による改善傾向がみられた。
- 反復投与時にも各投与回で本剤の有効性が認められた。

＜外転型痙攣性発声障害患者＞

- 探索的に有効性を評価した結果、2 例中 1 例で本剤の有効性が示唆された。

更に国内外の公表文献において、痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素の有効性が、以下のように示されている（2.7.3.2.2.）。

- 国内外の非盲検試験又は症例集積研究等から、本剤投与を受けた内転型及び外転型痙攣性発声障害患者において、自覚的評価及び客観的評価による有効性が報告されている。

以上より、本剤は日本人の痙攣性発声障害患者に対しても、有効性が期待できると考える。

## 2.5.5. 安全性の概括評価

### 2.5.5.1. 評価方法

A 型ボツリヌス毒素である GSK1358820（以下、本剤）の痙攣性発声障害に対する安全性を評価した臨床試験として、国内 1 試験（BTX-SD-01 試験）を評価資料とした。BTX-SD-01 試験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

BTX-SD-01 試験では、臨床検査、バイタルサイン、有害事象及び治験薬との因果関係のある有害事象を安全性の評価項目とした。安全性解析対象集団は、登録時に適格性を満たした被験者のうち、以下を除いた被験者からなる解析対象集団とした。

- 治験薬が一度も投与されていない被験者
- 治験薬投与後の安全性データが全くない被験者

BTX-SD-01 試験における有害事象の評価方法については 2.7.4.1.2.1.3.に示す。

上記に加えて、本剤の安全性を評価するにあたり、国内外の臨床報告及び海外専門医へのアンケート結果も補足的に用いた（2.7.3.2.3.1.、2.7.4.6.）。

### 2.5.5.2. 曝露状況

BTX-SD-01 試験において、内転型痙攣性発声障害の被験者では、適格被験者 22 例（本剤群 11 例、プラセボ群 11 例）すべてに対して治験薬の初回投与（本剤又はプラセボ）を実施し、すべての被験者が安全性解析対象集団に含まれた。また、再投与時には投与群に関わらず、すべての被験者に本剤が投与され、再投与 1 回目を実施した被験者 20 例（本剤群 9 例、プラセボ群 11 例）及び再投与 2 回目を実施した被験者 17 例（本剤群 7 例、プラセボ群 10 例）が安全性解析対象集団に含まれた。投与量は、初回投与時ではすべての被験者が 2.5 単位、再投与 1 回時では 1.0～1.9 単位が 2 例、2.0～2.5 単位が 18 例、再投与 2 回時では 2.0～2.5 単位が 10 例、2.6 単位以上が 7 例であった。規定の投与回数及び投与量を逸脱した被験者は認められなかった。

外転型痙攣性発声障害の被験者では、適格被験者 2 例すべてに対し、本剤の再投与 2 回目まで実施し、いずれの被験者も安全性解析対象集団に含まれた。投与量は、初回投与時及び再投与 1 回時は 2 例ともに 5.0 単位、再投与 2 回時は 2.5 単位及び 5.0 単位が 1 例ずつであった。規定の投与回数及び投与量を逸脱した被験者は認められなかった。

治験薬が投与された被験者数及び用量を表 2.7.4.1-1 に示す。

### 2.5.5.3. 安全性の評価結果

#### 2.5.5.3.1. 有害事象

BTX-SD-01 試験でみられたすべての有害事象について、病型別及び投与回数別の発現例数とその割合を表 2.5.5-1 に示す。そのうち、治験薬の初回投与後から再投与前までに発現したすべての有害事象を表 2.5.5-2 に示す。

また、BTX-SD-01 試験でみられた治験薬と因果関係のある有害事象について、病型別及び投与回数別の発現例数とその割合を表 2.5.5-3 に示す。そのうち、治験薬の初回投与後から再投与前までに発現した治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.5.5-4 に示す。

BTX-SD-01 試験において、内転型痙攣性発声障害の被験者でみられたすべての有害事象の発現割合は、95.5%（21/22 例）であった。そのうち、初回投与時の有害事象は本剤群で 8/11 例（72.7%）、プラセボ群で 6/11 例（54.5%）に認められた。本剤投与後（投与回数にかかわらず）2 例以上にみられた事象は、発声障害 17/22 例（77.3%）、嚥下障害 9/22 例（40.9%）、鼻咽頭炎 5/22 例（22.7%）、倦怠感 3/22 例（13.6%）、胃腸炎 2/22 例（9.1%）、関節周囲炎 2/22 例（9.1%）、及びしゃっくり 2/22 例（9.1%）であった。これらのうち、発声障害及び嚥下障害は 1 回～3 回のいずれの投与時にも認められ、すべて中等度又は軽度であった。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、治験薬と因果関係のある有害事象は、被験者全体で 18/22 例（81.8%）にみられた。そのうち、初回投与時には、本剤群で 8/11 例（72.7%）、プラセボ群で 2/11 例（18.2%）に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、発声障害（本剤群 7/11 例、プラセボ群 2/11 例）及び嚥下障害（本剤群のみ、4/11 例）であった。全期間において、本剤投与後（投与回数にかかわらず）に 10%以上の頻度でみられた治験薬と因果関係のある事象は、発声障害 77.3%（17/22 例）及び嚥下障害 40.9%（9/22 例）であった。なお、治験薬と因果関係のある高度の有害事象は認められず、すべて中等度又は軽度であった。

外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例では、有害事象として 1 例の被験者で初回投与時に鼻咽頭炎及び発声障害が認められ、いずれも軽度であった。そのうち、発声障害については、治験責任医師により治験薬と因果関係ありと判断された。外転型痙攣性発声障害の被験者では、再投与時に有害事象は認められなかった。治験薬と因果関係のある全身性の有害事象は、内転型痙攣性発声障害の被験者と同様に認められなかった。

## 表 2.5.5-1　すべての有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 内転型 | | | | | 外転型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤投与 | | | | プラセボ<br>投与時 [5]<br>N=11<br>n (%) | 本剤投与時<br>N=2<br>n (%) |
| | 本剤(1 回)投与時 [1]<br>N=22<br>n (%) | 本剤(2 回)投与時 [2]<br>N=19<br>n (%) | 本剤(3 回)投与時 [3]<br>N=7<br>n (%) | 本剤投与被験者 [4]<br>N=22<br>n (%) | | |
| 有害事象発現例数 | - | - | - | 21 (95.5) | 6 (54.5) | 1 (50.0) |
| 眼障害 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 眼瞼そう痒症 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 5 (22.7) | 7 (36.8) | 1 (14.3) | 11 (50.0) | 2 (18.2) | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 嚥下障害 | 4 (18.2) | 6 (31.6) | 1 (14.3) | 9 (40.9) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (18.2) | 0 | 1 (14.3) | 5 (22.7) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (9.1) | 0 | 1 (14.3) | 3 (13.6) | 0 | 0 |
| 注射部位不快感 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 粘膜出血 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (27.3) | 5 (26.3) | 1 (14.3) | 11 (50.0) | 3 (27.3) | 1 (50.0) |
| 口角口唇炎 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (4.5) | 1 (5.3) | 0 | 2 (9.1) | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 (13.6) | 2 (10.5) | 0 | 5 (22.7) | 3 (27.3) | 1 (50.0) |
| 咽頭炎 | 1 (4.5) | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (4.5) | 1 (5.3) | 2 (28.6) | 4 (18.2) | 1 (9.1) | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 0 |
| 関節周囲炎 | 0 | 1 (5.3) | 1 (14.3) | 2 (9.1) | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 内転型 | | | | | 外転型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤投与 | | | | プラセボ<br>投与時 [5]<br>N=11<br>n (%) | 本剤投与時<br>N=2<br>n (%) |
| | 本剤(1 回)投与時 [1]<br>N=22<br>n (%) | 本剤(2 回)投与時 [2]<br>N=19<br>n (%) | 本剤(3 回)投与時 [3]<br>N=7<br>n (%) | 本剤投与被験者 [4]<br>N=22<br>n (%) | | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 性器出血 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 13 (59.1) | 12 (63.2) | 3 (42.9) | 19 (86.4) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 誤嚥 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 発声障害 | 12 (54.5) | 11 (57.9) | 3 (42.9) | 17 (77.3) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| しゃっくり | 0 | 1 (5.3) | 1 (14.3) | 2 (9.1) | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-1, 表 14-11-4, 表 14-12-1, 表 14-12-2, 表 14-12-3, 表 14-12-4
MedDRA J 18.1
1. 本剤群の初回投与及びプラセボ群の再投与 1 回を含む。
2. 本剤群の再投与 1 回目及びプラセボ群の再投与 2 回を含む。
3. 本剤群の再投与 2 回目のみ含む。
4. 本剤群のすべての投与時、プラセボ群の再投与 1 回及び 2 回を含む。
5. プラセボ群の初回投与のみ含む。

**表 2.5.5-2　すべての有害事象（初回投与）（安全性解析対象集団）**

| SOC<br>PT | 内転型 | | 外転型 |
|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>N=11<br>n (%) | プラセボ群<br>N=11<br>n (%) | 本剤群<br>N=2<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 8 (72.7) | 6 (54.5) | 1 (50.0) |
| 胃腸障害 | 4 (36.4) | 2 (18.2) | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 嚥下障害 | 4 (36.4) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (18.2) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 注射部位不快感 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 1 (50.0) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 1 (50.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 (63.6) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 発声障害 | 7 (63.6) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 鼻漏 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (9.1) | 0 | 0 |

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-1, 表 14-12-1
MedDRA J 18.1

## 表 2.5.5-3　治験薬と因果関係のある有害事象（全期間）（安全性解析対象集団）

| SOC<br>PT | 内転型 | | | | | 外転型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤(1 回)投与時 [1]<br>N=22<br>n (%) | 本剤(2 回)投与時 [2]<br>N=19<br>n (%) | 本剤(3 回)投与時 [3]<br>N=7<br>n (%) | 本剤投与被験者 [4]<br>N=22<br>n (%) | プラセボ投与時 [5]<br>N=11<br>n (%) | 本剤投与時<br>N=2<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | - | - | - | 18 (81.8) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 胃腸障害 | 4 (18.2) | 6 (31.6) | 1 (14.3) | 9 (40.9) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 4 (18.2) | 6 (31.6) | 1 (14.3) | 9 (40.9) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (4.5) | 0 | 1 (14.3) | 2 (9.1) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 注射部位不快感 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 12 (54.5) | 12 (63.2) | 3 (42.9) | 18 (81.8) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 誤嚥 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 発声障害 | 12 (54.5) | 11 (57.9) | 3 (42.9) | 17 (77.3) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| しゃっくり | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (4.5) | 0 | 0 |

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-1, 表 14-11-4, 表 14-15-1, 表 14-15-2, 表 14-15-3, 表 14-15-4
MedDRA J 18.1
1. 本剤群の初回投与及びプラセボ群の再投与 1 回を含む。
2. 本剤群の再投与 1 回目及びプラセボ群の再投与 2 回を含む。
3. 本剤群の再投与 2 回目のみ含む。
4. 本剤群のすべての投与時、プラセボ群の再投与 1 回及び 2 回を含む。
5. プラセボ群の初回投与のみ含む。

**表 2.5.5-4　治験薬と因果関係のある有害事象（初回投与）**
**（安全性解析対象集団）**

| SOC<br>PT | 内転型 | | 外転型 |
|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>N=11<br>n (%) | プラセボ群<br>N=11<br>n (%) | 本剤群<br>N=2<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 8 (72.7) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 胃腸障害 | 4 (36.4) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 4 (36.4) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 注射部位不快感 | 1 (9.1) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 (63.6) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |
| 発声障害 | 7 (63.6) | 2 (18.2) | 1 (50.0) |

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-1, 表 14-15-1
MedDRA J 18.1

#### 2.5.5.3.2.　死亡、その他の重篤な有害事象

BTX-SD-01 試験で死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

#### 2.5.5.3.3.　重要な有害事象

BTX-SD-01 試験では、重要な有害事象を事前に設定しなかった。解析後に、重要な有害事象として、「中止に至った有害事象」、「嚥下障害及び誤嚥（以下、嚥下障害等）」、「投与手技に起因する有害事象」を設定し、発現状況を分析した。

その後、上記の事象に加えて、Risk Management Plan（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている事象のうち、痙攣性発声障害の適応に関連する「遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象」、「痙攣発作」及び「過敏症反応」を重要な有害事象として追加で設定し、発現状況を分析した。

「嚥下障害等」、「投与手技に起因する有害事象」、「遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象」、「痙攣発作」及び「過敏症反応」の定義については、2.7.4.8.に示す。

##### 2.5.5.3.3.1.　投与中止に至った有害事象

BTX-SD-01 試験で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

##### 2.5.5.3.3.2.　嚥下障害等

BTX-SD-01 試験では、内転型痙攣性発声障害の被験者において、嚥下障害等の有害事象として嚥下障害が 9 例、誤嚥が 1 例、本剤投与後にそれぞれ認められた。これらの事象は、いずれも軽度で全例で回復し、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。また、固形物の誤嚥はなく、治験責任医師により臨床的に問題があると判断された事象はなかった。嚥下障害等が認められた被験者と認められなかった被験者との間で、被験者背景（年齢、性別、罹病期間）について臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.4.2.1.4.2.）。

外転型痙攣性発声障害の被験者では、嚥下障害等は認められなかった（2.7.4.2.1.4.2.）。

なお、BTX-SD-01 試験で発現した嚥下障害等は、いずれも液体嚥下時に認められ、誤嚥物を咳反射により喀出する機能は良好に保たれ、本剤が咳反射を抑制していないことから、肺炎等の気道感染を生じる危険性は極めて少ないと考えられた。

#### 2.5.5.3.3.3. 投与手技に起因する有害事象

BTX-SD-01 試験における投与手技に起因する有害事象として、注射部位不快感及び粘膜出血が内転型痙攣性発声障害の各 1 例で本剤投与後にみられた。いずれも軽度であり、皮下血腫等は認められなかった（2.7.4.2.1.4.3.)。

#### 2.5.5.3.3.4. 遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象

BTX-SD-01 試験でみられた有害事象のうち、本剤の遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象の定義に該当したのは、誤嚥（内転型のみ 1 例）、嚥下障害（内転型のみ 9 例）、発声障害（内転型 17 例、外転型 1 例）であり、これらはすべて軽度又は中等度であった。また、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みられなかった（2.7.4.2.1.4.4.）。

#### 2.5.5.3.3.5. 痙攣発作

BTX-SD-01 試験では、痙攣発作の発現例はなかった。

#### 2.5.5.3.3.6. 過敏症反応

BTX-SD-01 試験では、過敏症反応の発現例はなかった。

### 2.5.5.4. 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

BTX-SD-01 試験では、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）のいずれの項目においても、明らかな変動は見られなかった。また、いずれの臨床検査項目においても本剤投与後に基準範囲内から基準範囲外へ変動した被験者は少なく、尿検査においても個々の被験者の明らかな変化はみられなかった。

また、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）のいずれの項目においても、明らかな変動はみられなかった。

### 2.5.5.5. 特殊な患者集団及び状況下における安全性

BTX-SD-01 試験では症例数が限られていたため、内因性及び外因性要因の影響に関する評価をしていない（2.7.4.5.）。

その他、BTX-SD-01 試験においては、妊娠及び過量投与の報告はなかった。また、薬物相互作用に関する新たな試験は実施していない。筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤の併

用に関しては、筋弛緩作用が増強されること、嚥下障害の発現が高まるおそれがあるため、既承認の適応症と同様に添付文書で注意喚起する。

本剤は医療従事者により投与されるため、薬物乱用のリスクは低いと考える。添付文書では、痙攣性発声障害の患者に対し効果が減弱した場合に再投与可能とし、3 ヵ月以内の再投与は避けるよう規定した。これまでに、本剤の投与中止後に離脱症状及び反跳現象が生じたという報告はなかった。本剤投与後、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、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させるよう、既承認の適応症と同様に添付文書で注意喚起する。

以上のとおり、痙攣性発声障害において特殊な患者集団及び状況下における新たな安全性情報は得られていないため、これまでの既承認の適応症と同様に添付文書で注意喚起することとした。

### 2.5.5.6. 世界における市販後使用経験

本剤は、1989 年 12 月に米国で斜視及び眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得し、その後、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱及び多汗症等、多岐にわたって承認を取得している。日本においては、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及び斜視の承認を取得している。また、痙攣性発声障害については、2017 年 4 月現在、10 ヵ国で承認を取得している。

2016 年 12 月 31 日までの世界における本剤（美容目的の製品も含む）の総出荷量は 68,445,176 バイアルで、日本で 2,347,505 バイアル、米国で 32,649,680 バイアル、欧州で 14,538,357 バイアルが出荷された。

本剤の安全性プロファイルは定期的に検討し、一連の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）にまとめられ、本剤が承認されている各国の規制当局へ提出される。本剤の企業中核データシート（CCDS）は、新たな副作用が特定された際等に継続的に更新される。

本剤の安全性は現在も監視が続けられており、その安全性プロファイルは最新の CCDS に適切に反映されていると考えられる。

#### 2.5.5.6.1. 市販後安全性情報における嚥下障害発現状況について

2016 年 12 月 31 日までに Allergan 社で収集された市販後安全性情報において、痙攣性発声障害患者の嚥下障害等による死亡例は認められなかった。また、重篤な嚥下障害等が見られた症例においても、転帰情報が得られていない症例を除き、すべて回復していた（2.7.4.7.3.）。

### 2.5.5.7. 国内外の臨床報告からの安全性

これまでに公表されている痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素投与に関する国内外の臨床報告を調査し、本剤の有効性及び安全性について評価した。

その結果、本剤を投与された内転型痙攣性発声障害患者において、発声障害及び嚥下障害が主に報告されているものの、いずれも軽度かつ一時的であり、調査対象の公表文献において、重篤な有害事象として嚥下障害が報告されたが、非常に稀であった（2.7.4.6.1.）。

また、外転型痙攣性発声障害患者では、本剤投与後に嚥下障害及び上気道性喘鳴の発現が主に報告されているものの、いずれも軽度かつ一時的であった。なお、調査対象の公表文献から、外転型痙攣性発声障害患者における重篤な有害事象の報告は確認されなかった（2.7.4.6.1.）。

更に、投与手技に起因すると考えられる有害事象として、海外の内転型痙攣性発声障害患者及び外転型痙攣性発声障害患者において、出血、疼痛及び嫌悪感の報告があった（2.7.4.6.1.）。

### 2.5.5.8. 海外専門医へのアンケート結果からの安全性

本剤投与による重要な有害事象のうち、投与手技に起因する有害事象について、海外の専門医にアンケートを行った。その結果、本剤の臨床使用時において、投与手技に起因する有害事象はみられなかった（2.7.3.2.3.1.）。

### 2.5.5.9. 安全性の結論

BTX-SD-01 試験では、以下の結果から、本剤投与による重大な安全性の懸念はみられなかった。

- 内転型痙攣性発声障害の被験者 22 例において、本剤投与後（投与回数に関わらず）にみられた有害事象は、発声障害（17/22 例）、嚥下障害（9/22 例）、鼻咽頭炎（5/22 例）が多かった。これらのうち、発声障害及び嚥下障害については、すべて治験薬との因果関係ありと判断されたが、中等度の発声障害 2 例を除き、すべて軽度であった。
- 外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例のうち 1 例において、有害事象として、本剤の初回投与時に鼻咽頭炎及び発声障害が認められ、いずれも軽度であった。これら事象のうち、発声障害については、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。
- 重要な有害事象として、嚥下障害等（嚥下障害 9 例、誤嚥 1 例）及び投与手技に起因する有害事象（注射部位不快感及び粘膜出血、各 1 例）がいずれも内転型痙攣性発声障害の被験者でみられた。これらの事象はすべて軽度又は中等度であり、臨床的に大きな問題がある事象は認められなかった。
- 死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。
- 臨床検査値及びバイタルサインにおいて、明らかな異常変動はみられなかった。

臨床報告及び市販後の安全性情報では、本剤を投与された痙攣性発声障害患者において発声障害及び嚥下障害がおもに報告されているものの、多くは軽度かつ一時的であり、嚥下障害又は誤嚥による死亡例は確認されなかった。

以上より、BTX-SD-01 試験、臨床報告、及び市販後の安全性情報等で得られた結果から、日本人の痙攣性発声障害患者に対する本剤の安全性に重大な懸念はないと考えられる。

## 2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1. 治療の背景

#### 2.5.6.1.1. 疾患又は症状

痙攣性発声障害は喉頭の局所性ジストニアと考えられており、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患である[村野, 2001]。その病態は、大脳基底核を含む運動制御システムの機能障害であるとされているが、詳細な原因は今なお解明されていない。痙攣性発声障害は内転型、外転型及び混合型に分類され、内転型では、発声時に声帯が内転することで発声中の呼気流が遮断され、声のつまり、途切れ、努力性発声等をきたす。一方、外転型は、発声時に声帯が外転することで声門が開大し、息漏れ声、失声を呈する[兵頭, 2016]。混合型では、内転型と外転型の両方の症状を併せもつ。いずれの病型においても、患者は円滑な会話が妨げられ、就業や社会生活においてきわめて大きな支障をきたすことが指摘されている。国内の疫学調査によると、痙攣性発声障害の有病率は 10 万人当たり 3.5～7.0 人以上と推測されており、内転型が約 93.2%を占める[兵頭, 2016]。

#### 2.5.6.1.2. 現行の治療

痙攣性発声障害に対する根本的治療はなく、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）や経口薬投与等があるが、いずれも有効性に関するエビデンスは乏しい状況である。内転型に対する外科的治療法としては、内喉頭筋の一つである甲状披裂筋の切除術や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、本邦では一部の医療機関で行われている。しかしながら、甲状披裂筋切除術では術後に声門閉鎖不全や瘢痕化がみられ、嗄声が長期間生じること、甲状軟骨形成術 II 型では頸部外切開を必要とすること等の問題点がある[本橋, 2014]。また、いずれも長期的な有効性に関する報告は限られており、海外ではこれらの治療はほとんど行われていない。

本邦においては、上記の通り既存治療における様々な問題点が挙げられており、有効性のエビデンスを有し、侵襲性が低く臨床上の問題が少ない治療法が必要と考えられる。更に、本疾患においては使用可能な治療法が限られていることから、新規薬剤の開発が強く望まれている。

現在、痙攣性発声障害に対する世界的に最も一般的な治療法は、A 型ボツリヌス毒素による内喉頭筋への局所注入療法である[Tisch, 2003; Blitzer, 2010; Schwartz, 2009; Truong, 1991; 兵頭, 2016]。本治療法では、内転型では甲状披裂筋へ、外転型では後輪状披裂筋へ A 型ボツリヌス毒素を注入することで、声帯の不随意的な内転運動や外転運動を抑制する。注入手技は前頸部より経皮的に短時間で行えることから、手術療法と比較して侵襲性が低く、外来での治療が可能となる。A 型ボツリヌス毒素の内転型に対する有効率は多くの報告で 90%以上とされており、外転型に対しても有効性が報告されている[Tisch, 2003; Blitzer, 2010]。また、代表的な A 型ボツリヌス毒素である GSK1358820（以下、本剤）は、オーストラリアを含む海外 10 ヵ国（発声障害の承認 2 ヵ国を含む）において、痙攣性発声障害に対する適応が承認されている。更に、本剤は米国では承認されていないものの、米国耳鼻咽喉科・頭頸部外

科学会の「嗄声（発声障害）の診療ガイドライン」[Schwartz, 2009]及び欧州神経学会の「原発性ジストニアの診断及び治療ガイドライン」[Albanese, 2011]においても、痙攣性発声障害に対して本剤の局所注入療法が推奨されている。したがって、痙攣性発声障害の治療における本剤の有効性及び安全性については、既に海外で多くの情報が集積されており、本邦においても既存の治療法に新たな治療選択肢を提供する、医療ニーズの高い薬剤であると考えられる。

### 2.5.6.2. ベネフィット

本剤のベネフィットとして、以下が挙げられる。

1）本剤は、痙攣性発声障害を適応とした治療効果が期待できる本邦で最初の薬剤であり、既存療法の問題点を解消し、痙攣性発声障害患者へ新たな治療選択肢を提供できる薬剤であること

- BTX-SD-01 試験において、内転型痙攣性発声障害の被験者では、投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（平均値±SE）は、本剤群（N=11）で−7.0±2.30、プラセボ群（N=11）で−0.2±0.46 であった（2.5.4.3.1.1.）。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値（95%信頼区間）は−6.5（−11.6, −1.4）であり、統計学的に有意な差が認められた（P=0.0148）。また、外転型痙攣性発声障害の被験者では、例数は限られているものの、2 例中 1 例で異常モーラ数の若干の改善が認められた（2.5.4.3.2.）。
- BTX-SD-01 試験において、内転型痙攣性発声障害の被験者（本剤群 11 例、プラセボ群 11 例）では、投与 4 週後及び投与 12 週後の VHI 変化量の投与群間の最小二乗平均値の差の推定値（95%信頼区間）がそれぞれ−15.7（−36.4, 5.0）及び−9.4（−28.6, 9.8）と本剤群でプラセボ群より改善傾向が認められた（2.5.4.3.1.4.）。外転型痙攣性発声障害の被験者（本剤投与 2 例）では、VHI の変化量に顕著な変化は認められなかった。
- 国内外の臨床報告からも、本剤の投与を受けた内転型痙攣性発声障害患者及び外転型痙攣性発声障害患者のいずれにおいても、自覚的評価及び客観的評価による有効性が報告されている（2.5.4.3.1.6.、2.5.4.3.2.1.）。更に、内転型痙攣性発声障害の治療においては、ボツリヌス治療を行うことが強く推奨されており[日本神経治療学会, 2013]、痙攣性発声障害に対する本剤の治療は、日本神経学会によるジストニア診療ガイドラインにて今後推奨される予定である。
- 本剤の投与手技は手術と比較して容易であり、外来で短時間に施行可能で侵襲性が低いため、患者への身体的負担が少ないと考えられる。

2）海外で使用実績があること

- 本剤は、海外 10 ヵ国（発声障害の承認 2 ヵ国を含む）において痙攣性発声障害の適応症で承認を取得しており、未承認の国も含めて多くの使用実績がある。また、痙攣性発声障害に対して治療効果を得られるほぼ唯一の治療として欧米のガイドラインで推奨されている[Schwartz, 2009; Albanese, 2011]。

以上から、痙攣性発声障害患者に対して、本剤は有用な治療薬であると考える。

### 2.5.6.3. リスク

痙攣性発声障害に対する本剤の治療のリスクとしては、以下が挙げられる。

1）嚥下障害等の発現について

BTX-SD-01 試験（N=22）でみられた嚥下障害等は、嚥下障害が 9 例、誤嚥が 1 例であった（2.5.5.3.3.2.）。いずれも軽度で、全例で回復していた。これらは、注射側声帯の緊張が低下したことにより、嚥下時の声門閉鎖不全をきたしたものと考えられる。

Allergan 社で収集された市販後安全性情報においても、痙攣性発声障害患者の嚥下障害等による死亡例はなかった。また、重篤な嚥下障害等が見られた症例においても、転帰情報が得られていない症例を除き、すべて回復していることが確認された（2.5.5.6.1.）。

また、国内外の臨床報告でも、有害事象として嚥下障害が主に報告されているが、軽度かつ一時的であり、重篤な事象は非常に稀であった（2.5.5.7.）。

以上の結果から、痙攣性発声障害患者に対する本剤投与における嚥下障害等の発現を最小限とするため、添付文書（案）に嚥下障害等の副作用について記載し、注意を促すこととした。更に、医薬品リスク管理計画書において、嚥下障害を重要な特定されたリスクに分類し、安全性監視活動を行う予定である。

2）投与手技に起因する有害事象について

BTX-SD-01 試験（N=22）でみられた投与手技に起因する有害事象は、注射部位不快感及び粘膜出血が各 1 例のみであり、いずれも軽度で皮下血腫等は認められなかったことから、投与手技による安全性に大きな問題はないと考えられた（2.5.5.3.3.3.）。また、海外の臨床報告でも、投与手技に起因する有害事象が報告されているものの、いずれも非重篤であった（2.5.5.7.）。

また、本剤の投与は、内転型痙攣性発声障害患者では輪状甲状間膜経由で、外転型痙攣性発声障害患者では喉頭の側方経由で投与するが、これらの投与経路には大血管や重要神経は走行していないこと、損傷する可能性のある血管についても細径であることから、仮に損傷した場合でも圧迫により容易に止血可能であると考えられる。

3）遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象について

BTX-SD-01 試験では、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みられなかった（2.5.5.3.3.4.）。痙攣性発声障害に対する本剤の投与量は、他の適応症と比べて極めて少ないことから、遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。

以上を踏まえ、痙攣性発声障害患者に対する本剤投与における注射手技に起因する有害事象の発現を最小限とするため、市販後は資格取得セミナーを行い、研修を受講した医師のみ

投与可能とし、更に、耳鼻咽喉科専門医及び神経内科専門医へ使用資格を限定する予定である。これらの対応策により、本剤使用時の安全性及び有効性は担保されると考える。

#### 2.5.6.4. 結論

本剤は、痙攣性発声障害を適応とした治療効果が期待できる日本で最初の薬剤であり、更に、既存療法に比して患者への身体的負担が少ないことから、臨床的意義の高い新たな治療選択肢となると考える。また、海外では、痙攣性発声障害患者に対する本剤の豊富な使用実績があり、治療効果が期待できるほぼ唯一の治療として欧米のガイドラインで推奨されている。国内でも、内転型痙攣性発声障害の治療においては、ボツリヌス治療を行うことが強く推奨されており[日本神経治療学会, 2013]、日本神経学会によるジストニア診療ガイドラインでも今後推奨される予定である。

また、本剤は全身性の影響を引き起こす可能性は低いこと、更に、本剤使用に関する専門知識及び技術を有する専門医へ使用資格を限定することにより、得られるベネフィットは予想されるリスクを大きく上回るものと考えられる。

以上より、本剤は、本邦の痙攣性発声障害患者における新たな治療法として医療ニーズを満たす薬剤であると考える。

## 2.5.7. 参考文献

Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):5-18.

Anari S, Carding PN, Hawthorne MR, et al. Nonpharmacologic effects of botulinum toxin on the life quality of patients with spasmodic dysphonia. Laryngoscope. 2007 Oct;117(10):1888-92.

Aronson AE, Bless DM. Spasmodic dysphonia. Clinical Voice Disorders. Thieme. 2009;4:101-33.

Bielamowicz S, Squire S, Bidus K, et al. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 May;110(5 Pt 1):406-12.

Blitzer A, Brin MF, Stewart C, et al. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. Laryngoscope. 1992 Feb;102(2):163-7.

Blitzer A. Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series. Eur J Neurol. 2010 Jul;17 Suppl 1:28-30.

Brin MF, Blitzer A, Stewart C. Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin. Adv Neurol. 1998;78:237-52.

Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. Clin Ther. 2003 Jan;25(1):298-308.

Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, et al. The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia. J Voice. 2004 Sep;18(3):415-22.

Ford CN, Bless DM, Patel NY. Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: techniques, indications, efficacy. J Voice. 1992;6(4):370-6.

Kimaid PA, Quagliato EM, Crespo AN, et al. Laryngeal electromyography in movement disorders: preliminary data. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(3A):741-4.

Klein AM, Stong BC, Wise J, et al. Vocal outcome measures after bilateral posterior cricoarytenoid muscle botulinum toxin injections for abductor spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Sep;139(3):421-3.

Konkiewitz EC, Trender-Gerhard I, Kamm C, et al. Service-based survey of dystonia in munich. Neuroepidemiology. 2002 Jul-Aug;21(4):202-6.

Koriwchak MJ, Netterville JL, Snowden T, et al. Alternating unilateral botulinum toxin type A (BOTOX®) injections for spasmodic dysphonia. Laryngoscope. 1996 Dec;106(12 Pt 1):1476-81.

Langeveld TP, Drost HA, Baatenburg de Jong RJ. Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998 Apr;107(4):280-4.

Ludlow CL, Naunton RF, Terada S, et al. Successful treatment of selected cases of abductor spasmodic dysphonia using botulinum toxin injection. Otolaryngol Head Neck Surg. 1991 Jun;104(6):849-55.

Ludlow CL, Bagley J, Yin SG, et al. A comparison of injection techniques using botulinum toxin injection for treatment of the spasmodic dysphonias. J Voice. 1992;6(4):380-6.

Meleca RJ, Hogikyan ND, Bastian RW. A comparison of methods of botulinum toxin injection for abductory spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Nov;117(5):487-92.

Meyer TK, Hu A, Hillel AD. Voice disorders in the workplace: productivity in spasmodic dysphonia and the impact of botulinum toxin. Laryngoscope. 2013 Nov;123 Suppl 6:S1-14.

Rontal M, Rontal E, Rolnick M, et al. A method for the treatment of abductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin injections: a preliminary report. Laryngoscope. 1991 Aug;101(8):911-4.

Schwartz SR, Cohen SM, Dailey SH, et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia). Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Sep;141(3 Suppl 2):S1-S31.

Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol. 1973 Dec;12(12):924-7.

Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev. 1981 Sep;33(3):155-88.

Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. In: Simpson LL, editor. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin. New York:Academic Press,1989:p.153-78.

Skroza N, Bernardini N, La Torre G, et al. Correlation between Dermatology Life Quality Index and Minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A. Acta Dermatovenerol Croat. 2011;19(1):16-20.

Srirompotong S, Saeseow P, Taweesaengsuksakul R, et al. Botulinum toxin injection for treatment of spasmodic dysphonia: experience at Srinagarind Hospital. J Med Assoc Thai. 2006 Dec;89(12):2077-80.

Tisch SH, Brake HM, Law M, et al. Spasmodic dysphonia: clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients-an Australian experience. J Clin Neurosci. 2003 Jul;10(4):434-8.

Truong DD, Rontal M, Rolnick M, et al. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. Laryngoscope. 1991 Jun;101(6 Pt 1):630-4.

Woodson G, Hochstetler H, Murry T. Botulinum toxin therapy for abductor spasmodic dysphonia. J Voice. 2006 Mar;20(1):137-43.

兵頭政光, 弘瀬かほり, 長尾明日香ら. 痙攣性発声障害に関する全国疫学調査. 音声言語医学. 2016;57(1):1-6.

熊田政信, 小林武夫, 村野恵美ら. ボツリヌストキシン注射－小林武夫グループの 16 年(1989～2004)－. 喉頭. 2004;16:67-73.

熊田政信. 痙攣性発声障害の治療－Botulinum Toxin 注入術－. 喉頭. 2014;26:87-91.

熊田政信, 村野恵美, 小林武夫. Botulinum Toxin による治療. 音声言語医学. 2001;42(4):355-61.

中村一博, 塚原清彰, 吉田知之ら. 痙攣性発声障害に対する手術. 喉頭. 2011;23(2):92-6.

日本神経治療学会. 標準的神経治療：ボツリヌス治療. 神経治療. 2013;30(4):473-94.

讃岐徹治. 痙攣性発声障害の取り扱い. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2012;115(2):126-7.

目崎高広, 梶龍兒. ボツリヌス毒素の基礎知識. In: 木村淳 編. 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.

目崎高広. ボツリヌス治療の最前線－どこまで拡大する適応疾患. Clinical neuroscience. 2007;25(6):716-7.

本橋玲, 渡嘉敷亮二, 平松宏之ら. 内転型痙攣性発声障害に対する甲状披裂筋切除術. 喉頭. 2014;26:93-8.

村野恵美. 痙攣性発声障害の成因と症状. 音声言語医学. 2001;42(4):326-31.

椎葉由佳. 患者の抱える問題. In: 小林武夫 編. 改訂新版 痙攣性発声障害 そのメカニズムと治療の現状. 東京:時空出版,2005: p.92-111.

「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. 痙攣性発声障害診断基準および重症度分類. Available at URL(2018.3): http://www.jslp.org/pdf/SD_20180105.pdf