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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Apr 11 2018 16:19:51

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.19
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.35
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.81
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.85
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.86
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.4
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.12
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.12
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.12
2.7.4.6. 公表されている臨床報告	2.7.4 - p.13
2.7.4.7. 市販後データ	2.7.4 - p.14
2.7.4.8. 付録	2.7.4 - p.17
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
BTX-SD-01 試験	2.7.6 - p.3

2.7 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ANOVA	分散分析
CCDS	企業中核データシート
EMG	筋電図
FAS	最大の解析対象集団
HLGT	高位グループ用語
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
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
SLAD-R	反回喉頭神経切断術
SOC	器官別大分類
USDRS	Unified Spasmodic Dysphonia Rating Scale
VAS	Visual Analogue Scale
VHI	Voice Handicap Index
VL	ビデオ喉頭鏡検査
VRQOL	声に関する QOL 質問票
VS	音声分析検査

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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。

2.7.2. 臨床薬理試験

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。

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

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。

また、BTX-SD-01 試験で得られた痙攣性発声障害に対する本剤の有効性結果を補足する目的で、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でのデータについても本項で要約した。本剤の使用状況及び投与に関する情報を調査した海外専門医へのアンケート結果についても本項に要約した。

2.7.3.1.1. BTX-SD-01 試験

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ための医師主導の第 II/III 相試験であった。臨床試験の概略を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　臨床試験の概略

試験番号	実施場所 （施設数） 実施期間	対象患者	試験 デザイン	試験の 目的	投与方法 （被験薬、投与方法、投与回数、期間）	目標被験者数 登録／完了被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
BTX-SD-01	日本 （8 施設） 2014 年 6 月 ～ 2015 年 11 月	内転型痙攣性 発声障害	第 II/III 相 多施設共同 ＜初回投与＞ プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間 ＜再投与＞ 非盲検	有効性 安全性	＜初回投与＞ 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 ＜再投与＞ 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。 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 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 ＜治療期間＞ 初回投与から初回投与 48 週後まで	20 本剤群 11/10* プラセボ群 11/11*	完了 完全な報告書 5.3.5.1.
		外転型痙攣性 発声障害	第 II/III 相 多施設共同 非盲検	安全性 有効性	＜初回投与＞ 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 ＜再投与＞ 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。 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 ＜治療期間＞ 初回投与から初回投与 48 週後まで	3 本剤群 2/2	

*初回投与（二重盲検期）完了例

2.7.3.1.1.1. 対象患者

BTX-SD-01 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 12/25 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 5/27 以上の発声障害を有する痙攣性発声障害患者とした。また、同意取得時の年齢は 12 歳以上とした。

主な除外基準としては、本剤の筋弛緩作用を考慮し、全身性の神経筋接合部の障害を有する患者、神経筋接合部遮断作用を有する抗生物質の投与を受けている患者、筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤の投与を受けている患者を設定した。また、本剤の有効性を評価するために、過去に痙攣性発声障害に対する手術療法を受けたことのある患者、同意取得前 8 週間以内に音声治療を受けたことのある患者、同意取得前 24 週間以内にボツリヌス毒素又は抗痙攣薬の投与を受けたことのある患者、同意取得後 2～3 週に設けた観察期間に異常モーラ数が 50%以上変動する患者、又は治験責任（分担）医師が総合的に症状の変動が大きいと判断した患者も除外した。

2.7.3.1.1.2. 試験デザイン

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で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で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、投与回数にかかわらず投与 2 週後及び 4 週後、それ以降は 4 週間ごとに行った。

2.7.3.1.1.3. 有効性の評価項目

BTX-SD-01 試験における有効性の評価項目を表 2.7.3.1-2 に示し、各評価項目の設定根拠及び実施方法を以下に示す。

表 2.7.3.1-2 有効性の評価項目

評価項目	内転型	外転型
投与 4 週後の異常モーラ数の変化量	◎	△
各評価時点の異常モーラ数の変化量	○	△
聴覚心理的評価（GRBAS 尺度）の変化量	○	△
自覚度評価（Voice Handicap Index：VHI）の変化量	○	△
音声障害の程度を視覚的に患者自身が自己評価する自覚度評価（Visual Analogue Scale：VAS）の変化量	○	△

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目

異常モーラ数

モーラ法は患者に規定の文章を朗読させ、発話中の障害されたモーラ（音）の数を評価者がカウントすることによって、患者の発話の達成度を評価する方法である。本法は痙攣性発声障害による声の途切れや詰まりの程度を定量的に表すことができることから、本症の重症度を客観的に評価することができる[熊田, 1997]。そのため、治療による症状の変化を異常モーラ数の変化として評価可能であり、主要評価項目として設定した。

本治験では、モーラ法の評価について、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。

GRBAS 尺度

GRBAS 尺度は日本音声言語医学会が定めた音声障害に対する他覚的評価法で、患者の自由会話時の声を検者が聴いて、声の総合的異常（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（正常）～3（最重度）の 4 段階で評価する方法である[今泉, 2009]。痙攣性発声障害の重症度は特に G と S によく反映されることから設定した。

本治験では、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評価した。

VHI

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、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、患者自身がそれぞれ 0（まったく思わない）～4［常に（いつも）感じている］までの 5 段階で評価する方法であり、スコアが大きいほど障害の影響をより頻繁に経験していることを示す[今泉, 2009]。痙攣性発声障害を含む機能性発声障害の自覚度評価法としては有用な方法であることから設定した。

VAS

VAS は音声障害の程度を視覚的に患者自身が自己評価する自覚的評価法である。「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、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。VAS は痛み等の自覚的評価法として、臨床的にもその有用性が認められており[Scott, 1976]、痙攣性発声障害の自覚的評価法としても有用であると考えられることから設定した。

2.7.3.1.1.4. 有効性の解析手法

2.7.3.1.1.4.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

内転型痙攣性発声障害

評価可能な例数として 20 例（本剤群：10 例、プラセボ群：10 例）と設定した。

本試験は第 II/III 相試験であることを鑑み、統計学的な仮説検定に基づくものではなく、実施可能性から各群 10 例と設定した。なお、各群の例数を 10 例とした場合、熊田らの報告[熊田, 1997]を参考に、投与後の異常モーラ数の変化量について本剤群とプラセボ群の群間差を 11.0、変化量の標準偏差（SD）を 8.0 と仮定すると、両側有意水準 5%の t 検定での検出力は 83%である。

外転型痙攣性発声障害

評価可能な例数として 3 例（本剤群：3 例）と設定した。

痙攣性発声障害患者のうち、約 95%が内転型であり、外転型の患者数は限られている。そのため、実施可能性の面から例数を設定した。

2.7.3.1.1.4.2. 各解析対象集団とその定義

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。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。

解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

- 適格被験者：登録時に適格性を満たした被験者
- 治験薬投与被験者：治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者
- 再投与 1 回被験者：再投与 1 回目を実施した被験者
- 再投与 2 回被験者：再投与 2 回目を実施した被験者
- FAS：
  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（内転型痙攣性発声障害）又は登録後（外転型痙攣性発声障害）の有効性データがまったくない被験者を除いた被験者
- PPS：
  FAS から、選択基準に逸脱した被験者及び除外基準に抵触した被験者を除いた被験者

2.7.3.1.1.4.3. 有効性の解析方法

主要評価項目

内転型痙攣性発声障害の各被験者で投与 4 週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量を計算し、投与群別に要約統計量を算出した。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った。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値を求め、両側 95%信頼区間及び p 値を算出した。

副次評価項目

各評価時点の異常モーラ数、GRBAS 尺度、VHI 及び VAS について、内転型痙攣性発声障害の各被験者で投与後の実測値、ベースライン（各投与前）からの変化量及び変化率を計算し、評価時点ごとに投与群別に要約統計量を算出した。初回投与時における各評価時点の異常モーラ数、VHI 及び VAS のベースラインからの変化量について、ベースライン時の値を共変量とした共分散分析を行った。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値を求め、両側 95%信頼区間を算出した。GRBAS 尺度について、病型別、投与群別にベースライン（各投与前）に対する各評価時点のスコア変化（減少、変化なし、増加）の頻度及び割合に関するクロス表を作成した。内転型痙攣性発声障害については、投与群別に Wilcoxon の符号順位検定を行った。また、Wilcoxon の順位和検定を用いて投与群の変化の違いを比較した。

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を作成した。

探索的評価項目

外転型痙攣性発声障害の各被験者で、投与 4 週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量、各評価時点の異常モーラ数、GRBAS 尺度、VHI 及び VAS について実測値、ベースライン（各投与前）からの変化量及び変化率を計算し、評価時点ごとに要約統計量を算出した。

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、被験者別推移図を作成した。

2.7.3.1.2. 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。

対象とした学術論文は、オーストラリアにおける本剤の痙攣性発声障害に対する承認申請時の審査資料で評価された 2003 年 7 月までの公表文献（43 報）、及びオーストラリア申請時と同様の基準を用いて選んだ 2003 年 8 月以降の海外の公表文献（33 報）である。オーストラリア申請時の基準を以下に示す。2003 年 8 月以降の報告に関しても原則として同様の基準を用いた。ただし、国内報告は本剤の使用報告が限られていることから、年代を問わず

に別の A 型ボツリヌス毒素製剤（Dysport 等）が投与されている公表文献（3 報）も対象に加えた。

＜選択基準＞
- 痙攣性発声障害患者を対象としている
- 痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素の有効性及び／又は安全性を評価する目的で行われた臨床試験である
- 痙攣性発声障害に対する手術の有効性及び／又は安全性を評価する目的で行われた臨床試験である
- 十分な質とデザインを有する試験である
- アラガン社により市販されている A 型ボツリヌス毒素が投与されている
- ボトックス又は Dysport の区別が公表文献中には記載されていないものの、試験実施時点で本剤は市販されており Dysport は市販されていない国で行われた試験である

＜除外基準＞
- 痙攣性発声障害以外の疾患を有すると診断された患者を対象としている
- 同じ患者から得られたデータの重複がある
- 十分な質又はデザインを有さない試験である
- 不完全又は不十分な試験である
- オリジナルデータを伴わないレビューである
- コメント又は意見のみのレターである
- アラガン社により市販されているものでない A 型ボツリヌス毒素が投与されている
- ボトックス又は Dysport の区別が記載されておらず、試験実施時点で本剤及び Dysport の両方が市販されている／市販されていない国で行われた試験である

抽出された公表文献は、国内での報告として 4 報（内転型 266 例、外転型 4 例）、海外での報告として 75 報の計 79 報であった。海外での報告の内訳としては、メタ解析が 2 報、プラセボ対照ランダム化比較試験が 1 報、非盲検試験又は症例集積研究等が 59 報（対象患者 100 例以上の報告が 7 報、50 例以上 100 例未満の報告が 3 報、25 例以上 50 例未満の報告が 17 報、25 例未満の報告が 32 報）、その他の報告が 13 報であった。

これらすべての臨床報告一覧を付録 2.7.3.6-4 に示す。また、オーストラリアにおける審査資料の有効性、安全性及び結論セクションの和訳を付録 2.7.3.6-5 に、それ以降の臨床報告及び国内報告の概要を付録 2.7.3.6-6 に添付した。

上記のうち、内転型痙攣性発声障害患者のみ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。

一方、外転型痙攣性発声障害患者が対象患者として含まれていた臨床報告は 19 報であり、うち 1 報は手術療法に関する報告であった。A 型ボツリヌス毒素投与に関する 18 報の臨床報告に関しては、BTX-SD-01 試験の外転型痙攣性発声障害患者の症例数が限られていたことから本剤の有効性及び安全性を補足する上で重要と考え、臨床報告の概要を 2.7.3.2.2.2.に、有効性データを 2.7.3.3.2.2.6.に記載した。これらの臨床報告の一覧を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3　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の臨床報告一覧

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1回あたりの平均投与量	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.	症例集積研究 米国 1983年7月 ～ 1996年8月	喉頭ジストニア 108例 本剤	後輪状披裂筋又は輪状甲状筋（片側又は両側） 内視鏡等を用いた経口的アプローチ ↓（変更） 経皮的アプローチ（詳細記載なし） 有	＜初回投与＞ ほとんどの場合、3.75単位から開始した。 ＜追加投与＞ 初回投与でベネフィットが得られなかった患者に、初回投与から2週間以上経過した後に追加投与を行った。最初の部位に外転が認められる患者では、後輪状披裂筋を麻痺させるために2.5～3.75単位を追加投与した。後輪状披裂筋が既に麻痺しており、音声が改善していない場合は、保存療法として反対側の後輪状披裂筋に0.675～2.5単位を連続投与した。喘鳴が認められる場合又は声門が著しく狭窄している場合は、追加投与は行わなかった。両側の後輪状披裂筋へ投与が行われ、筋が無力化しており、声門が狭窄している場合及び／又は著しい振戦がみられた場合は、輪状甲状筋に2.5単位を投与した。 平均投与量：2.163単位	外転型痙攣性発声障害患者108例に対しては、本剤が平均2.163単位で840回投与された。患者自身による評価スケール［正常発声機能の割合（PNF）スケール］において、投与前後で改善が認められ（$p<0.05$）、効果持続期間は平均10.5週であった。 内転型痙攣性発声障害患者に対しては、本剤平均3.1単位が投与された。PNFスケールにおいて、投与前後で改善が認められ、効果持続期間は平均15.1週であった。

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Blitzer A	Laryngoscope. 1992; 102: 163-7.	非盲検試験 米国 記載なし	外転型喉頭ジストニア 32例 本剤	後輪状披裂筋（片側又は両側） 内視鏡等を用いた経口的アプローチ ↓（変更） 輪状軟骨の外側方向より注射針を刺入（経皮的に注射） 有（経皮的アプローチの場合）	＜初回投与＞ 本剤3.75単位を投与した。 ＜追加投与＞ 投与1～2週間後に光ファイバーで声帯機能を評価し、声帯の外転が依然として認められた患者では2.5～3.75単位が追加投与された。声帯は麻痺しているが声に改善が認められない患者に対しては、0.675～2.5単位を反対側の後輪状披裂筋に連続投与した。喘鳴があった場合、又は声門が著しく狭窄した場合は、追加投与は行わなかった。両側の後輪状披裂筋が投与により脆弱化し声門が狭くなっているが、声に依然として気息音が交じる場合又は声が著しく震える場合は、2.5単位を輪状甲状筋に投与した。 平均投与量：記載なし	初回投与の1～2週間後に声帯機能を評価した際、後輪状披裂筋の筋力低下又は麻痺が確認された患者もいたが、大半の患者では効果が認められず追加投与が必要であった。 患者全体において、機能評価スケールの投与前スコア［平均値（範囲）］は31%（5～85%）であった。投与後の平均最高スコアは70%（40～95%）であり、平均改善率は39%（5～85%）であった。

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Ludlow CL	J Voice. 1992; 6: 380-6.	非盲検試験 米国 記載なし	痙攣性発声障害 21例 本剤	輪状甲状筋（両側） 輪状甲状筋の高さの正中線から経皮的に2 cm刺入 有	＜初回投与＞ 本剤5単位ずつを投与した。 ＜追加投与＞ 改善がみられない場合は、2週間間隔で2回目及び3回目に本剤を5～7.5単位ずつ投与した。 平均投与量：31.25単位	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。 内転型痙攣性発声障害患者における平均投与量は10.163単位であった。患者による症状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113.71日であり、最大効果の持続期間は81.56日であった。
Woodson G	J Voice. 2006; 20: 137-43.	症例集積研究 米国 記載なし	外転型痙攣性発声障害 17例 本剤	後輪状披裂筋（両側） 輪状甲状膜及び気道を貫通するように刺入（経皮的に輪状軟骨を通った注射） 有	＜初回投与＞ 非優性側の後輪状披裂筋に1.25単位を、優性側に5単位を投与した。 ＜追加投与＞ 投与1週間後に痙攣が持続している場合には更に5単位を優性側に投与した。1週間ごとに3つの評価項目（息漏れ声の途切れの減少、優性側の完全な外転筋麻痺、又は気道障害）の再評価を行い、これらのうち1つが達成されるまで、毎週5単位ずつ追加投与した。最終的な投与量は10～25単位であった。 平均投与量：記載なし	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。

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Klein AM	Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 139: 421-3.	症例集積研究 米国 記載なし	外転型痙攣性発声障害 14例 本剤	後輪状披裂筋（両側） 輪状軟骨の外側方向より注射針を刺入（経皮的に注射） 又は 輪状甲状膜及び気道を貫通するように刺入（経皮的に輪状軟骨を通った注射） 有	＜初回投与＞ 通常、片側につき2.5単位から開始した。 ＜追加投与＞ 改善が認められなかった患者には追加評価を実施し、本剤の追加投与を行った。（投与量の記載なし） 平均投与量：4.97単位	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。
Cyrus CB	Otolaryngol Head Neck Surg. 2001; 124: 23-30.	非盲検試験 米国 記載なし	外転型痙攣性発声障害 12例 本剤	後輪状披裂筋（両側） 記載なし 記載なし	＜初回及び追加投与＞ 本剤5単位を両側の後輪状披裂筋に2段階で投与した。具体的には、片側の後輪状披裂筋に5単位を投与し、2週間後に反対側の後輪状披裂筋に5単位を投与した。 平均投与量：記載なし	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。

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Ludlow CL	Otolaryngol Head Neck Surg. 1991; 104: 849-55.	症例集積研究 米国 記載なし	外転型痙攣性発声障害 10例 本剤	輪状甲状筋（両側） 輪状甲状筋の高さの正中線から経皮的に1 cm刺入 有	＜初回投与＞ 本剤を5単位ずつ投与した。 ＜追加投与＞ 症状の改善がみられず、かつ副作用が認められない場合には2週間間隔で5～7.5単位ずつを追加投与した。 平均投与量：10.5単位	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 Neck Surg. 1997; 117: 487-92.	症例集積研究 米国 1993年4月 ～ 1995年1月	外転型痙攣性発声障害 6例 記載なし	後輪状披裂筋（両側） 輪状軟骨の外側方向より注射針を刺入（経皮的に注射） 又は 輪状甲状膜及び気道を貫通するように刺入（経皮的に輪状軟骨を通った注射） 有	一般的に1.25～1.7単位を片側に、0.9単位を反対側に投与した。 平均投与量：記載なし	外転型痙攣性発声障害患者6例に対して経輪状甲状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.	予備的研究 米国 記載なし	外転型痙攣性発声障害 6例 本剤	後輪状披裂筋（片側） 輪状甲状膜及び気道を貫通するように刺入（経皮的に輪状軟骨を通った注射） 有	片側に15単位を投与した。 平均投与量：記載なし	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。

Apr 10 2018 15:19:36

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Bielamowicz S	Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001; 110: 406-12.	非盲検試験 米国 記載なし	外転型痙攣性発声障害 15例 本剤	後輪状披裂筋（片側） 輪状軟骨の外側方向より注射針を刺入（経皮的に注射）又は内視鏡等を用いた経口的アプローチ 有（経皮的アプローチの場合）	＜初回投与＞ 患者はいずれか一方の手技で本剤5単位の片側投与を受けた。 ＜追加投与＞ 投与2週間以内に有効性及び副作用が認められなかった場合には、同じ手技を用いて反対側に本剤5単位の追加投与を受けた。一方の手技を実施してから6ヵ月以上経過した後に、もう一方の手技を用いて同様の投与方法で本剤投与を行った。 平均投与量：記載なし	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。
Kimaid PAT	Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62: 741-4.	予備的研究 ブラジル 2000年1月 ～ 2003年1月	発声障害 2例 本剤	後輪状披裂筋（片側） 記載なし 記載なし	本剤2.5単位を投与した。 平均投与量：記載なし	有効性の評価には、11段階の改善評価スケールが用いられた。痙攣性発声障害患者14例のうち、9例は大幅な改善が認められ、3例は軽度な改善、2例は不十分な改善であった。不十分な改善であった2例は外転型痙攣性発声障害患者であった。

Apr 10 2018 15:19:36

筆頭著者	掲載論文	試験 デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の 症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	投与量 1 回あたりの平均投与量	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.	症例集積研究 米国 1988 年～1991 年	痙攣性発声障害 11 例 (混合型も含む) 本剤	甲状披裂筋（片側又は両側） 内視鏡等を用いた経口的アプローチ又は輪状甲状膜を貫通し、喉頭内腔に入るのを避けるように横方向へ向かう経皮的アプローチ 有（経皮的アプローチの場合）	本試験の最初の 2 年間は、最小有効量を決定するために 2.5 単位の漸増用量での片側投与が用いられた。それ以降の新たな患者には片側あたり 2.5 単位が投与され、その後は有効性及び副作用により増量又は減量された。大半の患者で、投与後の気息音の持続期間を短くするため、用量は減量の方向に調整されたが、痙攣性の活動が軽減しなかった患者では増量された。 平均投与量：記載なし	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.	横断研究 米国 2011 年 9 月 ～ 2012 年 6 月	痙攣性発声障害 6 例 本剤	記載なし	外転型痙攣性発声障害患者に対する記述はなかった。 平均投与量：記載なし	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：$p<0.001$）。

筆頭著者	掲載論文	試験 デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の 症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	外転型患者への投与方法 投与量 1 回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Damrose JF	J Voice. 2004; 18: 415-22.	前向き コホート 研究 米国 1995 年 9 月 ～ 1998 年 12 月	痙攣性 発声障害 5 例 本剤	後輪状披裂筋 （片側又は両側） 経皮的アプローチ （詳細記載なし） 有	＜初回及び追加投与＞ 本剤 1.25-15.0 単位が投与された。症状に応じて投与量は症状緩和を最大にし、気息性嗄声、嚥下障害のような有害事象を最小にするように個々に調整された。 投与スケジュールは、患者、医療言語聴覚士、医師の間で決めた。主に発声困難や発声に努力を要する等の再発症状が現れた場合に再投与が行われた。 平均投与量：記載なし	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.	症例集積 研究 日本 1989 年～ 2004 年 1 月	痙攣性 発声障害 4 例 千葉県血清研究所製の A 型ボツリヌス毒素 (1989～1992 年) Dysport (1992 年～)	後輪状披裂筋（片側） 記載なし 記載なし	記載なし	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 15:19:36

筆頭著者	掲載論文	試験 デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の 症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	投与量 1 回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Tisch SHD	J Clin Neurosci. 2003; 10: 434-8.	症例集積研究 オーストラリア 1983 年～1999 年	痙攣性発声障害 1.8% (169 例中) 本剤	後輪状披裂筋（片側） 輪状軟骨の外側方向より注射針を刺入（経皮的に注射） 有	投与量は、治療成績、有害事象及び患者の希望に応じて調整された。 平均投与量：記載なし	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。

筆頭著者	掲載論文	試験 デザイン 実施国 実施期間	対象患者 外転型の 症例数 使用薬剤	外転型患者への投与方法 標的筋（片側／両側） 刺入部位 筋電図等の補助検査の有無	投与量 1 回あたりの平均投与量	有効性結果の要約
Anari S	Laryngoscope. 2007; 117: 1888-92.	前向き コホート 研究 英国 2006 年 3 月 ～ 6 月	痙攣性 発声障害 2 例 記載なし	記載なし 記載なし 有	投与量は、前回の投与効果に基づき決定され、被験者によって異なった。 平均投与量：記載なし	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。
3）有効性データが記載されていない報告						
Stong BC	Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 131: 793-5.	症例集積 研究 米国 記載なし	外転型痙攣性 発声障害 21 例 本剤	後輪状披裂筋（両側） 18 例：輪状甲状膜及び気道を貫通するように刺入（経皮的に輪状軟骨を通った注射）、 3 例：輪状軟骨の外側方向より注射針を刺入（経皮的に注射） 有	初回投与 2～4 週後の内視鏡による評価で改善が認められなかった場合には、追加投与を行った。 両側への合計投与量は、2.50～7.50 単位の範囲であった。 平均総投与量：両側合計 4.70 単位	記載なし

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. BTX-SD-01 試験

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±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。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の被験者において、主要評価項目とした投与 4 週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量［平均値±標準誤差（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）。副次的評価項目としては、各評価時点の異常モーラ数の変化量、GRBAS 尺度における声の総合的異常（G）及び努力性（S）、VAS の変化量において、本剤群で改善傾向がみられた。

また、本治験における痙攣性発声障害患者での本剤の安全性プロファイルはこれまでに得られている知見と一致しており、臨床上問題となる新たな安全性所見は認められなかった。

2.7.3.2.2. 公表されている臨床報告

2.7.3.2.2.1. 内転型痙攣性発声障害患者に対する報告

海外におけるプラセボ対照ランダム化比較試験、並びに対象患者数が 100 例以上の非盲検試験又は症例集積研究等の概要を表 2.7.3.2-1 に示す。これらの海外臨床報告では、客観的及び主観的評価のいずれにおいても改善が認められ、内転型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報告されている。

日本人の内転型痙攣性発声障害患者を対象とした報告は 4 報あり、このうち 1 報は手術療法に関する報告であった。A 型ボツリヌス毒素投与に関する 3 報の臨床報告の概要を表 2.7.3.2-2 に示す。これらの臨床報告において、日本人患者に対する A 型ボツリヌス毒素の有効性が示唆されている。患者及び評価者の主観的評価、投与後の効果持続期間等の指標で海外での報告と同様の有効性が報告されている。

表 2.7.3.2-1　内転型痙攣性発声障害患者を対象とした海外プラセボ対照ランダム化比較試験、並びに対象患者数が 100 例以上の非盲検試験又は症例集積研究等の報告の概要

筆頭著者	掲載論文	実施国	試験デザイン	対象患者	症例数	内転型患者に対する有効性結果の要約
Truong DD	Laryngoscope. 1991; 101: 630-4.	米国	プラセボ対照ランダム化比較試験	内転型	13 例	本剤を片側 5 単位ずつ計 10 単位投与した群で、プラセボ群と比較して母音持続の乱れの有意な低下（p<0.05）、基本周波数範囲の有意な低下（p<0.01）、スペクトログラフ分析における有意な改善（p<0.05）が認められた。また、言語聴覚士による患者の声の 5 段階評価では、プラセボ群では投与前と比較して改善が認められなかったのに対し、本剤群は投与前と比較して改善が認められた（p<0.005）。同様に、本剤投与後の患者の主観的な 5 段階評価でも、プラセボ群で改善がみられなかったのに対し、本剤投与群では改善が認められた。
Brin MF	Adv Neurol. 1998; 78: 237-52.	米国	症例集積研究	内転型 外転型	639 例 108 例	内転型痙攣性発声障害患者に対し本剤平均 3.1 単位が投与され、患者自身による評価スケール［正常発声機能の割合（PNF）スケール］において、投与前後で改善が認められ、効果持続期間は平均 15.1 週であった。
Tisch SHD	J Clin Neurosci. 2003; 10: 434-8.	オーストラリア	症例集積研究	合計 内転型 外転型 混合型	169 例 89.4% 1.8% 4.7%	平均 1.85 単位の本剤の投与により、患者自身による主観的な 4 段階評価で excellent が 63.9%、very good が 18%、satisfactory が 14.5%、unsatisfactory が 3.5%と報告され、また客観的な評価項目である呼気流率、相対的機能範囲及び発声（歌唱）域でも改善が認められた。
Ludlow CL	J Voice. 1992; 6: 380-6.	米国	非盲検試験	内転型 外転型	140 例 21 例	本剤の両側投与を受けた内転型痙攣性発声障害患者における平均投与量は 10.163 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 113.71 日であり、最大効果の持続期間は 81.56 日であった。
Damrose JF	J Voice. 2004; 18: 415-22.	米国	前向きコホート研究	内転型 外転型	97 例 5 例	内転型痙攣性発声障害患者に本剤 0.75-30.0 単位を投与した結果、評価者（専門家 3 名及び非専門家 3 名）による単盲検下での全般的重症度の評価（7 段階評価）において、本剤初回投与の 6 週後、再投与 1 回目の 6 週後及び再投与 2 回目の 6 週後に改善が認められた。また、1 年から 2 年の効果の維持がみられた。
Novakovic D	Laryngoscope. 2011; 121: 606-12.	米国	前向きコホート研究	内転型	133 例	本剤を平均 1.17 単位の投与した結果、患者による自己評価である VHI 及び PNF は、いずれも有意に改善した（p<0.01）。効果持続期間は中央値で 11 週、平均値で 10.6 週であった。
Meyer TK	Laryngoscope. 2013; 123(Suppl 6): S1-S14.	米国	横断研究	内転型 外転型	139 例 6 例	内転型痙攣性発声障害患者に対して平均 1.6 単位を投与した。痙攣性発声障害による仕事の生産性及び就労傾向を調査した結果、本剤投与によって休業による損失、就業中の効率低下に伴う損失、仕事の生産性の低下及び活動障害が減少した。内転型痙攣性発声障害における再投与までの期間は 16.7 週間であった。

筆頭著者	掲載論文	実施国	試験デザイン	対象患者	症例数	内転型患者に対する有効性結果の要約
Rosow DE	Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 148: 1003-6.	米国	症例集積研究	内転型	305 例	被験者による 4 段階の自己評価が行われ、改善がみられた被験者は、本剤 1.25 単位を投与した群で 91%、本剤 2.5 単位を投与した群で 94%の患者であった（p=0.75）。効果持続期間は、1.25 単位群で平均 99.7 日間、2.5 単位群で平均 108.3 日間であった（p=0.54）。

Apr 10 2018 15:19:36

表 2.7.3.2-2　国内における内転型痙攣性発声障害患者に対するA型ボツリヌス毒素投与の臨床報告の概要

筆頭著者	掲載論文	試験デザイン	製剤	症例数	結果の要約
熊田政信	音声言語医学. 1997; 38: 176-81.	前向き コホート研究	本剤	10 例	モーラ法による本剤投与前後の評価が行われ、投与後に異常モーラ数の平均値の減少（投与前の異常モーラ数の平均：21.2、投与後の最小値の平均：7.6）が認められた。また、医師による重症度評価及び患者自身による主観的評価が良いほど異常モーラ数が減少する傾向がみられた。
	音声言語医学. 2001; 42: 355-61.	症例集積研究	千葉県血清研究所製 A型ボツリヌス毒素 (1989～1992年) Dysport (1992年～)	15 例 (1991年5月～1994年6月)	有効投与回数35回における効果の持続は、最頻値が12～15週、平均17.3週であった。
	喉頭. 2004; 16: 67-73.			88 例 (1989～1999年6月)	片側投与が選ばれた症例は52例（59%）、両側は36例（41%）であった。
				21 例 (1998年12月～1999年11月)	症例あたりの年間投与回数は、3回が最頻値（7例、33%）で、次に4回（5例、24%）が多かった。
				260 例	投与量は片側2.5単位が38%、両側2.5単位ずつ（計5.0単位）が16%、片側5単位が29%、両側5.0単位ずつ（計10単位）が5%、その他が12%であった。

2.7.3.2.2.2. 外転型痙攣性発声障害患者に対する報告

外転型痙攣性発声障害患者が対象患者として含まれていた臨床報告のうち、手術療法に関する報告を除いた 18 報の臨床報告の概要を以下に示す。

[Brin, 1998]

本報告は、ニューヨーク（米国）の医療機関（3 機関）において、1983 年 7 月から 1996 年 8 月までに治療を受けたジストニア患者 1,448 例（喉頭ジストニア患者 901 例を含む）に関する大規模な症例集積研究であった。

喉頭ジストニア患者 901 例中、原発性ジストニアが 744 例、続発性ジストニアが 157 例であった。このうち女性の割合はそれぞれ 63.3%、69.4%であり、発症年齢（平均値±SD）は 39.0±16.2 歳、40.1±20.9 歳、内転型痙攣性発声障害の割合は 82.9%、72.4%であった。

本剤投与を受けた喉頭ジストニア患者は 747 例（投与回数：5461 回）であった。投与時に、患者は評価スケールの記入方法に関する指示を受け、自宅で記入するワークシートを受け取った。患者は、本剤の効果の発現及び持続時間、並びに視覚的評価スケールである PNF を記録した。PNF は発声不能を 0%、正常を 100%とした。患者はフォローアップ時に評価用紙を提出し、有害事象を報告した。

外転型痙攣性発声障害患者 108 例に対しては、本剤が平均 2.163 単位で 840 回投与された。PNF スケールにおいて投与前後で改善が認められ（$p<0.05$）、効果持続期間は平均 10.5 週であった。

安全性としては、外転型痙攣性発声障害において本剤投与後によくみられた有害事象として、嚥下障害が 11.2%に、上気道性喘鳴が 6.9%に報告されている。これらの事象の平均持続期間はそれぞれ 2.2 週及び 3.1 週であった。

[Blitzer, 1992]

本試験は、外転型喉頭ジストニア患者を対象とした非盲検試験であった。有効性の評価には患者、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）を用いた。

本試験の対象となった外転型喉頭ジストニア患者 32 例の平均発症年齢は 39.8 歳（範囲：5～76 歳）であり、女性の割合は 34%であった。

患者全体において、機能評価スケールの投与前スコア［平均値（範囲）］は 31%（5～85%）であった。投与後の平均最高スコアは 70%（40～95%）であり、平均改善率は 39%（5～85%）であった。投与前に声の震えが認められた患者の結果（平均最高スコア：65%、平均改善率：35%）は、患者全体と比較して低く、他の筋にジストニア及び声の震えが認められた患者（平均最高スコア：58%、平均改善率：30%）でも患者全体と比較して低かった。限局性の発声障害を有する患者で、最も良い結果（平均最高スコア：70%、平均改善率：42.4%）が認められた。

本剤は 32 例中 6 例で片側の後輪状披裂筋に、26 例で両側の後輪状披裂筋に投与された。片側投与の 6 例における投与前の症状は、全体と比較して軽度であった（機能評価スケー

ル：片側投与が 46.6%、全体が 31%）。10 例の患者では、両側の輪状甲状筋への追加投与及び／又は喉頭形成術 I 型が行われた。

有害事象として、労作性喘鳴／上気道性喘鳴（2 例）及び嚥下障害（2 例）が報告された。これらの事象は一時的であり、通常 1 週間以内に消失した。

[Ludlow, 1992]

本試験は、内転型痙攣性発声障害（140 例）、外転型痙攣性発声障害（21 例）、及び音声振戦症（17 例）患者を対象に、本剤を片側又は両側に投与する非盲検の大規模コホート研究であった。この研究では、片側投与と両側投与の効果及び副作用を比較することを目的とした。

外転型痙攣性発声障害患者 21 例中、女性の割合は 62%であった。平均発症年齢は 37.2 歳、本剤を投与した際の平均年齢は 46.1 歳、発症から本剤投与までの期間は平均 8.8 年であった。

本試験では、投与ごとの症状の頻度、気息音及び嚥下障害に関する患者からの報告を用いて有効性を評価した。患者は気息音、嗄声、音量、緊張、途切れ、痙攣、振戦、音の高さ、嚥下について患者日誌に記録した。その際の評価スコアは、顕著な改善（＋3）～軽微な改善（＋1）、変化なし（0）、軽微な悪化（－1）～顕著な悪化（－3）とした。有効性の評価項目は、最大効果の持続期間（緊張、途切れ、痙攣及び振戦が最も高いプラス値であった日数）、効果持続期間（最大効果の持続期間に緊張、途切れ、痙攣及び振戦が減少しても依然としてプラス値であった日数を加算）、気息音又は嚥下障害の持続時間（患者が嚥下又は気息音に関してマイナス値を記録した日数）等とした。

本試験では、178 例の痙攣性発声障害患者が計 477 回の本剤片側及び／又は両側投与を受けた。ほとんどの患者は 3 回以上（範囲：2～10 回）の投与を受けた。症状が再発した場合のみ反復投与を行ったが、反復投与までの期間は通常、投与後 220 日（7 ヵ月超）であった。

内転型痙攣性発声障害患者では、片側投与法で症状をコントロールするためには、両側投与法と比較して、筋肉 1 ヵ所あたりの投与量を多くし、1 回あたりの総投与量を多くすることが必要であった（$p \leq 0.0001$）。他に、投与の方法に有意な差は認められなかった。平均投与量は外転型で内転型よりも多かった（$p=0.0001$）。外転型は嚥下障害の持続期間が内転型よりも長く（$p=0.04$）、最大効果が得られる期間が短かった（$p=0.01$）。内転型痙攣性発声障害患者と音声振戦症患者では、投与量又は効果の持続期間に有意な差は認められなかった。全患者のうちでは、12.3%（23 例）で 1 年を超えて症状がみられなかった。

[Stong, 2005]

本報告は、外転型痙攣性発声障害患者を対象として、両側後輪状披裂筋への本剤の同時投与の安全性を検討することを目的とした後向き症例集積研究であった。

対象となった外転型痙攣性発声障害患者 21 例のうち女性は 18 例であり、平均年齢は 44 歳（範囲：32～62 歳）であった。

有効性に関する記載はなかった。安全性に関しては、重大な合併症はなく、軽微な合併症は自然治癒した。重大な呼吸困難の発現率は 5%、嚥下障害の発現率は 2%であり、すべて

の患者を保存的に治療した。呼吸困難及び嚥下障害が生じた投与量の平均は、それぞれ 4.97 単位及び 5.56 単位であった。

[Woodson, 2006]

本症例集積研究は、外転型痙攣性発声障害患者では外転型痙攣が片側、通常は左側で強くなることが多いという臨床所見に基づき、左右非対称な増量プロトコールを用いて後輪状披裂筋への本剤投与を行った経験を報告したものであった。

外転型痙攣性発声障害患者 14 例及び混合型 3 例の計 17 例（20 例に投与されたが、1 例は投与後の来院なし、2 例は精神的な問題によることが判明したため、合計 3 例が結果から除外された）のうち、女性は 12 例であった。優性側の後輪状披裂筋への投与量は、11 例は 10 単位であったが、2 例の男性で 20 単位、1 例の女性では 25 単位であり、5 単位のみでコントロールできた患者はいなかった。追加投与までの期間は 12 例で 3～6 ヵ月であった。

有効性は患者満足度に基づき、Very good、Good、Fair、Poor の 4 段階で評価された。その結果、17 例中 14 例の患者において本剤投与による転帰は良好（Very good/Good）又は十分な発声（Fair voice）という結果が得られた。2 例の患者で運動不耐性のため後輪状披裂筋の用量が制限された。1 例では持続性の気息性が認められ、これは甲状軟骨形成術 I 型により改善した。

[Bielamowicz, 2001]

本試験では、外転型痙攣性発声障害患者 15 例を対象に、本剤の後輪状披裂筋への経皮的投与手技を、同筋肉への内視鏡を用いた投与手技と比較した。

本剤が投与された 15 例（女性 12 例、男性 3 例）の発症年齢は 22～46 歳であり、本剤投与時の年齢は 33～74 歳であった。15 例中 7 例は経皮的手技の後に内視鏡的手技による投与を受け、4 例は内視鏡的手技の後に経皮的手技による投与を受けた。残りの 4 例は内視鏡的手技を用いるのが技術的に困難であったため、経皮投与のみが行われた。

有効性評価のために、患者に 5 つの文章の音読及び母音の持続発声をさせ、その音声を 2 名の言語聴覚士が評価した。評価者は気息音、harshness 及び声の震えの 3 つの観点で、症状の重症度を 4 段階評価した（0：正常～3：会話の理解度が著しく障害される状態）。また、投与前後の音声を比較して症状の変化を評価した。評価スコアは、軽度～中等度の悪化（-1）、変化なし（0）、軽度～中等度の改善（+1）、正常化（+2）とした。また、顕著な母音の途切れ数、気息音の交じる途切れ数、声の震えた回数をカウントした。患者の主観的評価は投与後の音声記録時に実施し、患者は症状の変化を 3 段階（改善なし、やや改善、顕著な改善）で記録した。

その結果、投与に対する主観的評価として 15 例中 11 例の患者で少なくともいずれかの手技において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しなかった。更に、いずれの手技を用いた場合でも気息音の交じる途切れ数に、本剤投与による有意な低下は認められず、投与手技間でも差はみられなかった。患者の主観的評価に関しても 2 つの手技に有意差は認めら

れなかった。喘鳴は 1 例のみで認められ、初回投与後 1 週間以内に自然消滅した。その他の副作用は報告されなかった。

本試験では、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、用いた投与手技にかかわらず限定的であったことが示された。

[Klein, 2008]

本報告は、外転型痙攣性発声障害患者を対象とした症例集積研究で、主要目的は両側の後輪状披裂筋への本剤投与後の声に関する生活の質（QOL）の予後を、声に関する QOL 質問票（VRQOL）を用いて検討することであった。

外転型痙攣性発声障害患者 14 例（女性 9 例、男性 5 例）に対して 16 ヵ月にわたって本剤を 37 回両側の後輪状披裂筋へ投与した。対象患者の平均年齢は 46.6 歳（範囲：27～64 歳）であり、本剤の平均投与量は 4.97 単位であった。

主要評価項目は VRQOL を用いた。VRQOL は初回来院時と電話によるフォローアップ時に収集され、投与前後の調査の平均間隔は 36 日（範囲：21～45 日）であった。37 回中 33 回の投与（89%）で改善がみられ、3 回の投与では改善が得られず、1 回の投与では VRQOL が悪化した。全体として、VRQOL は 19.8 点（範囲：5～52.5 点）改善した。軽度の呼吸困難と嚥下障害がよくみられる副作用であるが、発現に有意な関連性はなかった。

以上より、外転型痙攣性発声障害患者に対する本剤の後輪状披裂筋への両側投与は、高い割合で VRQOL スコアの有意な改善、すなわち QOL の改善をもたらすと結論付けられている。

[Cyrus, 2001]

本試験では、外転型痙攣性発声障害患者を対象として、会話の途切れ時に不適切に活性化する内喉頭筋を特定することを目的とした。会話が途切れた時の後輪状披裂筋、甲状披裂筋、輪状甲状筋の両側筋電図活動を、会話が途切れなかった場合の同一又は同様の単語発話時の活動と比較した。

本試験では、甲状披裂筋の右側投与後の 1 回及び後輪状披裂筋投与後 5 回のの結果を健康被験者 10 例と比較した。外転型痙攣性発声障害患者の内訳は女性 9 例及び男性 3 例であり、平均年齢は 47 歳（範囲：30～66 歳）であった。一方、健康被験者の内訳は女性 3 例及び男性 7 例であり、平均年齢は 33 歳（範囲：30～54 歳）であった。

結果として、外転型痙攣性発声障害患者の両側の甲状披裂筋及び輪状甲状筋の活動は有意に非対称（右側優位）であることが判明した。これらの結果、外転型痙攣性発声障害の治療における後輪状披裂筋（喉頭の主な外転筋）への本剤投与は、内転型痙攣性発声障害における甲状披裂筋への投与と同程度の有効性が得られない理由を示している。この病態での甲状披裂筋及び輪状甲状筋の活動が非対称の場合、外転型痙攣性発声障害患者の後輪状披裂筋への両側投与には有意な効果が得られないと考えられる。

[Ford, 1992]

本症例集積研究では、痙攣性発声障害患者 58 例に本剤を経口的又は経皮的アプローチによって投与し、その後 6 ヵ月以上追跡した。大多数の患者は、正確な位置に投与するために間接喉頭鏡を用いて経口的アプローチで投与していた。

最初の 2 年間に投与を実施した 38 例の患者の内訳は、内転型が 27 例、外転型又は混合型が 11 例であった。しかしながら、これらの患者集団に対しては本剤投与後、症状が再発した場合に再来院することとしていたため、同一間隔での発声機能の客観的評価が得られずに有効性が評価できなかった。そのため、最後の 1 年間に追加された 20 例の患者に対しては、投与 1 ヵ月後に再来院することとした。

患者に様々な音の高さ又は大きさの母音を反復的に持続発声させた間、あるいは声帯の変換運動をさせた間に、発声機能解析器を用いて声質を客観的に測定した。録音した母音の持続発声及びそれに続く会話サンプルは音響的解析及び聴覚印象的判定に用いた。この聴覚印象的判定は 3 名の経験豊富な言語聴覚士によって実施された。また、患者は通常の音の高さ及び大きさで文章を読み、その患者の顔を真正面からビデオで撮影し、3 つの指標（一節を読むのにかかる時間、発声が途切れた言葉の割合及び異常発声された言葉の割合）を基に流暢性を測定した。声帯の動き、関連する異常な動き、声門閉鎖は喉頭ビデオストロボスコープを使用して評価した。患者の声の評価には、自身の声質、努力性、滑らかさ、気息音、疲労、並びに他人が声をどのように認識したかを記録した評価スケールを用いた。

有効性データは、投与 1 ヵ月後の評価を実施した 58 例中 27 例のみから得られた。これら 27 例の痙攣性発声障害患者において、声質分析結果（信号対雑音比、緊張度、揺らぎ、及び基本周波数の SD）に患者間で有意な差は認められず、投与後も投与前と比較してほとんど変化が認められなかった。しかしながら、指定された文章を読むのにかかった平均時間は短縮し（p=0.0284）、異常と判定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は低下した（いずれも p=0.0001）。聴覚印象的判定においても、80%の患者で投与 1 ヵ月後に声の改善が認められた。

この試験では、本剤の経口的アプローチによる投与にて内転型痙攣性発声障害の症状改善が示された。内転型痙攣性発声障害患者における改善は、外転型痙攣性発声障害患者と比較して良好であった。本報告では、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。この試験には効果持続期間に関する情報はなかった。

[Ludlow, 1991]

本報告は、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を対象とした症例集積研究であった。

外転型痙攣性発声障害患者 10 例のうち、女性が 6 例であり、年齢は 30～66 歳であった。各輪状甲状筋に投与された本剤の平均用量は 10.5 単位であった。

有効性の評価のため、本剤投与前及び投与 2 週間後に患者に 3 つの文章を読ませて音声を記録した。その音声は言語聴覚士が評価し、音読にかかる時間、周期性発声を含む時間の割合、及び無声子音の継続時間を測定した。

10 例中 6 例で、最終投与後 2 週間で患者及び言語聴覚士の評価により本剤投与の効果があったと報告された。音声パターンの音響分析結果は臨床的印象と同様の変化を示した。周期性発声を含む時間の割合及び無声子音の継続時間の割合は限定された患者のみで改善されたのに対し、音読にかかる時間は患者全体で有意な改善が認められた。外転型痙攣性発声障害及び輪状甲状筋に加えて他の筋肉異常を有する患者及び一定の息切れを有する患者はベネフィットを得られなかった。

本剤投与により最も効果が得られた患者は、輪状甲状筋の活動による評価において、最初の障害が最も大きかったという証拠があった。著者らは、主に輪状甲状筋に痙攣を伴う外転型痙攣性発声障害患者、及び発話時に中等度から重度の音程の変化及び声の途切れがみられた外転型痙攣性発声障害患者が、輪状甲状筋への両側投与の最適な候補であると考えられると結論付けた。一方、他の喉頭筋が関与する痙攣を伴う外転型痙攣性発声障害患者又は一貫した気息音を伴うより軽度の外転型痙攣性発声障害患者では、この方法による効果はあったとしても少ないと考えられる。

[Meleca, 1997]

外転型痙攣性発声障害の治療において後輪状披裂筋への両側投与を行う方法として、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について検討した。筋電図ガイド下で投与を行い、一般的に 1.25～1.7 単位を片側に、0.9 単位を反対側に投与した。

対象となった外転型痙攣性発声障害患者は 6 例（女性 3 例、男性 3 例）で、平均年齢は 43 歳（範囲：21～61 歳）、症状の継続期間は平均 3.2 年（範囲：2～5 年）であった。

2 種類の投与手技の評価を得るために、声の改善（改善、変化なし、悪化）、投与手技の不快感（1：最小限の不快感～5：極度の不快感）、副作用（血腫、頚部不快感、嚥下障害、感染及び息苦しさ等の投与手技によると考えられる事象）、全体的な満足度（1：非常に不満～7：非常に満足）について電話による調査を実施した。

本研究では、6 例の転帰について報告され、6 例すべてで経輪状甲状間膜アプローチが好ましいと評価された。このうち 2 例で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等であると評価した。6 例中 4 例の患者では、経輪状甲状間膜アプローチよりも輪状軟骨側面アプローチで副作用の報告が多かった（皮下血腫及び投与後の頚部不快感増大等）。いずれの方法でも、嚥下障害、感染又は重大な呼吸困難は報告されなかった。著者ら及び対象となった 6 例の患者は、経輪状甲状間膜アプローチは不快感が少なく、同等もしくはより良い有効性が認められ、かつ副作用が少ないことから好ましい手技であると考えた。

[Meyer, 2013]

本報告は、本剤投与が行われている痙攣性発声障害患者を対象として、発声障害による仕事の生産性及び就労傾向を調査することを目的とした横断研究であった。

痙攣性発声障害患者 145 例（内転型 139 例、外転型 6 例）のうち、本剤による治療中に就労経験があった患者は 108 例であった。調査時点で就労中であった患者は 72 例（内転型 67

例、外転型 5 例）であり、女性の割合は 62.5%、平均年齢は 54.2 歳（範囲：26～71 歳）であった。

内転型痙攣性発声障害患者に対しては平均 1.6 単位を甲状披裂筋、外側輪状披裂筋に、一部の震えを伴う症例では披裂筋にも分けて投与された（外転型痙攣性発声障害患者に対する記述はなかった）。本剤の投与間隔は平均 16.7 週であった。

被験者は仕事の生産性及び活動障害に関する質問票に回答し、雇用形態、仕事の生産性、仕事以外の活動障害等に対する痙攣性発声障害の影響、並びに本剤投与がこれらの指標に影響したかどうかを評価した。就労中の 72 例において本剤投与後の最高値と最低値を比較したところ、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及び活動障害が減少した（休業による損失：$p=0.03$、それ以外の項目：$p<0.001$）。

安全性に関して、内転型痙攣性発声障害における副作用（気息性嗄声及び嚥下障害）の平均持続時間が本剤投与後 1.4 週間であった。

[Rontal, 1991]

本報告では、外転型痙攣性発声障害患者 6 例に対し、経皮的アプローチを用いた筋電図ガイド下で、輪状甲状膜から本剤 15 単位を後輪状披裂筋に片側投与した。2 人目の手術者が光ファイバー喉頭鏡により針が後喉頭壁に入り、貫通していないことを確認した。

この予備的研究の対象患者 6 例のうち女性は 3 例であり、罹患期間は 1～5 年であった。

対象患者 6 例中 5 例で音声及び発話の改善が認められた。しかしながら、1 例の患者は 5 回の本剤投与を試みた後でも、痙攣及び重度の気息音がない機能的音声を得ることができなかった。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しなかった。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。6 例すべてで投与後に軽度から中等度の気息音が認められ、2 例では重度の気息音が 2 ヵ月間持続した後、滑らかな会話音声が得られた。

著者らは自らの経験から、フレキシブル喉頭鏡により針を観察し、目標の針の筋電図電位を確実にモニターすることで、本剤の投与位置を調節することが重要であった、とコメントしている。著者らは、この方法の欠点は 2 点あると述べている。それらは、本剤は後輪状披裂筋に直接投与するのではなく、後輪状披裂筋へ拡散する必要がある点、及び輪状披裂関節を刺激し、関節の動きを低下させる可能性がある点である。

[Damrose, 2004]

本報告では、痙攣性発声障害患者を対象として本剤の有効性を 2 年間にわたり評価することを目的とした。

対象となったのは痙攣性発声障害患者 102 例及び対照群 66 例であった。痙攣性発声障害患者の内訳は、内転型 97 例（年齢の中央値：67.8 歳）及び外転型 5 例（女性 2 例、男性 3 例、年齢の中央値：56.5 歳）であった。このうち、内転型の 63 例及び外転型の全例は本剤の投与経験を有していた。

本剤は 1 名の医師によって筋電計を用いて喉頭部へ投与された。投与スケジュールは、患者、医療言語聴覚士、医師の間で決めた。主に発声困難や発声に努力を要する等の再発症状

が現れた場合に再投与が行われた。内転型痙攣性発声障害患者に対しては、甲状披裂筋の片側又は両側に、片側あたり 0.75～30.0 単位が投与された。外転型痙攣性発声障害患者に対しては、後輪状披裂筋の片側又は両側に、片側あたり 1.25～15.0 単位が投与された。

患者及び対照群は、母音 a の 10 秒間の持続発声及び指定された文章の音読を行い、専門家 3 名及び非専門家 3 名が単盲検下で症状の重症度を 7 段階（1：正常又は無症状～7：かなり重度の障害）のスコアで評価した。

その結果、痙攣性発声障害患者において試験登録時、1 年後、2 年後の各本剤投与の 6 週後に評価スコアの改善がみられた。また、改善効果は 1 年後及び 2 年後の再投与直前まで維持されていた。試験登録時から 1 年後までの変化及び試験登録時から 2 年後までの変化に統計学的有意差が認められた（それぞれ $p<0.002$、$p<0.004$）。内転型痙攣性発声障害患者と外転型痙攣性発声障害患者では、どの評価タイミングにおいても評価スコアに有意差は認められなかった。また、A 型ボツリヌス毒素の投与経験を有する患者及び投与経験を有さない患者においても有意な差はみられなかった。

安全性に関して、本剤と関連した一過性の嚥下障害、嗄声、気息性嗄声が少数例みられた。入院、挿管、気管切開を伴う重度の有害事象はなかった。

これらの結果は、痙攣性発声障害患者における本剤の反復投与の有効性を裏付けていた。

[熊田, 2004]

本報告は、日本人痙攣性発声障害患者に対する A 型ボツリヌス毒素投与の治療成績をまとめた症例集積研究であった。

内転型痙攣性発声障害の患者数は 260 例、総投与回数は 1486 回であった。外転型痙攣性発声障害は 4 例のみであった。内転型の女性患者は 209 例（80.4%）と、女性の割合が非常に多かった。初回投与時の平均年齢は 35.7 歳（範囲：15～79 歳）。男女別にみると、男性 51 例においては平均 40.0 歳（範囲：21～72 歳）、女性 209 例においては平均 34.7 歳（15～79 歳）であった。

A 型ボツリヌス毒素製剤として、千葉県血清研究所製の A 型ボツリヌス毒素（1989 年～1992 年）及び Dysport（英国 Ipsen 社製、1992 年～）を用いた。内転型痙攣性発声障害患者に対しては筋電図ガイド下に甲状披裂筋に投与した。基本的には、片側 2.5 単位、両側 2.5 単位ずつ、片側 5 単位、両側 5 単位ずつという 4 つのオプションで投与された。初回投与は片側 2.5 単位とし、投与回数を重ねるごとに最適オプションへ移行した。患者の最適オプションの比率としては、片側 2.5 単位が 38%、両側 2.5 単位ずつが 16%、片側 5.0 単位が 29%、両側 5.0 単位ずつが 5%、その他が 12%であった。すなわち、オプションとしては片側 2.5 単位が最も多かった。片側か両側かの比較では片側オプションの方が両側よりも多かった。量的には、5.0 単位（両側 2.5 単位ずつ+片側 5.0 単位）が最も多かった。外転型痙攣性発声障害患者に対しては、基本的に片側の後輪状披裂筋に投与した。

1991 年 5 月～1994 年 6 月までに A 型ボツリヌス毒素製剤の甲状披裂筋内注入術を施行された内転型 15 例の有効投与 35 回の有効週数の平均は 17.3 週であった。一方、2002 年に施行されたボツリヌス毒素の甲状披裂筋内注入術の平均投与間隔は 3.2 ヵ月であった。従って、ここに示された投与間隔は、先に述べた有効期間をかなり反映していると考えられる。ただ

し、投与間隔は有効期間よりもやや短い傾向があり、これは投与セッションが月に 1 回しかないため、前回投与の効果が消えないうちに早めに次の投与を希望する場合が多いことを反映していると考えられる。

一般的な副作用としては、気息性嗄声、軽い誤嚥が挙げられるが、これらは数日ないし、長くても投与 2 週間以内には消失した。なお、投与後に発疹がみられた症例が 1 例のみあったが、同一患者のその後の投与ではみられず、A 型ボツリヌス毒素製剤投与との関連ははっきりしなかった。

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であり、外転型は 4 例のみであった。外転型の 4 例とも、効果は内転型ほど劇的ではなかったと述べられている。

[Tisch, 2003]

本試験は、痙攣性発声障害患者 169 例の症例集積研究であり、そのうち 144 例が本剤投与を受けた。本試験は前向き試験であった。

痙攣性発声障害患者 169 例のうち、女性の割合（62.1%）が男性（37.9%）より多く、診断までの平均期間は 60 ヵ月であった。患者の内訳は、内転型 89.4%、外転型 1.8%、混合型 4.7%であり、音声振戦は 32%に認められた。

144 例の痙攣性発声障害患者に本剤が投与され、投与イベントは 1093 回、投与回数は 1950 回であった。本剤の投与回数が 20 回を超えた症例は 12 例、10〜20 回であったのは 34 例、5〜9 回が 29 例、2〜4 回が 46 例、1 回が 23 例、0 回が 25 例であった。

重症度の評価には、患者及び神経科医によって評価された 4 段階の評価スケール（1：軽度、2：中等度、3：重度、4：極めて重度）を、転帰の評価には 4 段階の主観的評価スケール（1：excellent、2：very good、3：satisfactory、4：unsatisfactory）を用いた。すべての投与における有害事象を記録した。転帰の客観的評価には、音響的及び空気力学的測定値の変化、並びにストロボスコープ付き光ファイバー喉頭鏡による所見を含めた。初回投与の前後に Unified Spasmodic Dysphonia Rating Scale（USDRS）を実施した。

本剤の平均投与量は 1.85 単位、平均投与回数は 7.58 回であり、重症度評価は平均 2.32、転帰の評価は 1.68、効果持続時間は平均 4.04 ヵ月であった。

各患者における転帰の主観的評価（中央値）は、63.9%が excellent、18%が very good、14.5%が satisfactory、3.5%が unsatisfactory 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（転帰の主観的評価の中央値が 2.5 超として定義）と評価した患者の割合が内転型痙攣性発声障害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であった要因として、65 歳超（p=0.049）及び外転型痙攣性発声障害（p=0.024）が確認された。

声の音響的及び空気力学的評価として、呼気流率、最大発声持続時間、会話速度、モデル会話、相対的機能範囲、発声（歌唱）域が測定された結果、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、USDRS 患者自己評価スコアも、統計的に有意な変化を示した。

以上より、本報告では内転型痙攣性発声障害に対する本剤投与は非常に効果的であり、重篤な有害事象は稀であったこと、転帰不良の要因として、高齢及び外転型痙攣性発声障害が挙げられること等が報告された。

[Anari, 2007]

本試験は、痙攣性発声障害の A 型ボツリヌス毒素投与後に認められる QOL の変化に、非薬理的因子が寄与しているかどうかを検討することを目的にした、前向きコホート研究であった。

対象となった痙攣性発声障害の 34 例（女性 30 例、男性 4 例）の平均年齢は 62 歳（範囲：38～89 歳）であり、その内訳は内転型 29 例、外転型 2 例、混合型 3 例であった。

患者は A 型ボツリヌス毒素を筋電図ガイド下に投与された。投与量は、前回の投与効果に基づき決定され、被験者によって異なった。

QOL の指標として VHI スコアを用い、以下の 3 時点で評価した。

1. 投与直前（参考又はベースライン）
2. 投与 1 日後（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 日かかるとされているため、この段階で薬剤の神経筋遮断作用による有意な変化は認められないと予想され、心理的／プラセボ効果によって引き起こされる可能性が最も高い）
3. 投与 2 週後（真の薬物的変化が予測される時点）

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た。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）。投与 1 日後と投与 2 週後の変化は最小限であり、いずれのサブスコアでも統計学的な有意差は認められなかった。

本研究から、A 型ボツリヌス毒素投与後に観察された痙攣性発声障害患者における QOL の初期（24 時間以内）の変化は、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。著者らは本研究における初期の変化が強いプラセボ効果によるものなのか、あるいは患者の情動状態の変化によるものなのかは明らかではないと結論付けた。

[Kimaid, 2004]

本研究は、運動性疾患による発声障害における喉頭筋電図データ及び本剤投与についての予備的研究であった。

対象となった 25 例（女性 18 例、男性 7 例）の年齢は 21～86 歳（平均 51.4 歳）であった。内視鏡検査及び診察の診断では、痙攣性発声障害 19 例（内転型 17 例、外転型 2 例）、音声振戦 5 例、ジル･ド･ラ･トゥレット症候群 1 例と診断されたが、喉頭筋電図検査の結果は、痙攣性発声障害 14 例（内転型 12 例、外転型 2 例）、正常 5 例、振戦 5 例（本態性振戦 3 例、パーキンソン振戦 2 例）、ジル･ド･ラ･トゥレット症候群 1 例であった。

有効性の評価には、11 段階の改善評価スケールが用いられた。この評価スケールでは、8～10 が大幅な改善、5～7 は軽度な改善、2～4 は不十分な改善、0～1 はほとんど改善せず又は改善なしとみなした。

本剤は 18 例（痙攣性発声障害 14 例、本態性振戦 3 例、ジル･ド･ラ･トゥレット症候群 1 例）の患者に投与された。痙攣性発声障害患者 14 例のうち、9 例は大幅な改善が認められ、3 例は軽度な改善、2 例は不十分な改善であった。不十分な改善であった 2 例は外転型痙攣性発声障害患者であった。本態性振戦 3 例のうち、1 例が大幅な改善、残りの 2 例は軽度な改善であった。ジル･ド･ラ･トゥレット症候群 1 例は大幅な改善を示した。

2.7.3.2.3. その他の報告

医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]号）において、以下の助言を受けた。

- 本剤の投与手技に関連する情報（投与失敗や手技由来の有害事象）及び外転型痙攣性発声障害に対する使用状況や投与に関する情報について、本剤が承認されている国（豪州等）及びガイドラインにおいて本剤の記載がある米国において、公表論文、現地のキーオピニオンリーダーの意見聴取を踏まえて説明する必要がある。

そこで、海外専門医へのアンケート結果を 2.7.3.2.3.1.に、外転型痙攣性発声障害患者への投与手順に関する公表論文からの報告を 2.7.3.2.3.2.に示す。

2.7.3.2.3.1. 海外専門医へのアンケート結果

調査の結果、海外の専門医 9 名（米国 5 名、英国 2 名、オーストラリア 2 名）より回答が得られた。アンケート結果を付録 2.7.3.6-3 に示す。結果において、国による偏りや違いはなかった。

投与手技によって投与の失敗が認められる割合が、5%以下であると回答した医師は 7 名、6~10%であると回答した医師は 2 名であった。投与手技に由来する有害事象の発現について、専門医より挙げられた事象（嗄声、嚥下障害、喘鳴等）は本剤の薬理作用により発現するものであり、投与手技が直接原因となる事象は挙がらなかった。

外転型痙攣性発声障害に対する本剤投与の流れについて、8 名の医師が投与前に内視鏡を用いて声帯及び声門を確認していた。ただし、うち 2 名の医師においては、初回投与のみ声門及び声帯の確認を行い、再投与の際は必要に応じて、声門及び声帯の確認を行っていた。残り 1 名の医師は、声門及び声帯の確認を必須とせず、問題のある時のみ鼻内視鏡を用いて確認していた。投与時における標的筋の同定は、8 名の医師が行っており、筋電図を用いて行っている医師がほとんどであったが、内視鏡による視診や臨床的評価にて標的筋を同定している医師もいた。残り 1 名の医師は、片側のみへの投与のため標的筋を同定しながら投与する必要性を感じないとのことであった。

外転型痙攣性発声障害の標的筋は、常に後輪状披裂筋であり、その他の筋への投与は行われていなかった。標的筋へのアプローチ方法はさまざま存在するが、主に用いる方法は医師によって異なり、輪状軟骨の外側方向から経皮的に投与する方法又は経皮的に輪状軟骨を通って投与する方法に分かれた。また、内視鏡を用いて経口的に行う方法も選択している医師も若干名いた。

承認されているオーストラリアにおける用法・用量は以下のとおりであるが、調査においても、概ね同様の用法・用量で投与されていた。内転型痙攣性発声障害に対しては、初回投与においてすべての医師が両側投与を行っており、片側投与のみを行っている医師はいなかった。片側投与については、めったに行わないが、副作用を最小限に抑えるために選択することがあるとのことであった。用量は初回投与が 0.25～3 単位、再投与は 0.01～15 単位であったが、再投与においては、前回投与の反応により用量を調節しているとのことであった。一方、外転型痙攣性発声障害に対しては、両側の筋に投与する医師はいなかった。用量は、初回投与が 2~5 単位、再投与が 1~10 単位であった。

≪オーストラリアにおける用法・用量≫
内転型痙攣性発声障害の場合

- 初回推奨用量は、甲状披裂筋に片側あたり 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。

2.7.3.2.3.2. 外転型痙攣性発声障害患者への投与手順に関する報告

投与筋について

BTX-SD-01 試験では、後輪状披裂筋のみを投与の対象としていた。公表論文によると、2003 年 8 月以前の公表論文では後輪状披裂筋以外に、輪状甲状筋に投与している報告もあったが（付録 2.7.3.6-5）、2003 年 8 月以降の公表論文では、後輪状披裂筋のみに投与されており、輪状甲状筋に投与している報告はなかった（付録 2.7.3.6-6）。

投与筋へのアプローチ方法について

BTX-SD-01 試験では、筋電図によるモニター下で、輪状軟骨の外側方向から経皮的に投与した。公表論文によると、側方からのアプローチが最も一般的な方法であり、輪状軟骨を貫通するアプローチ方法は、骨化の少ない軟骨を有する若年者には使えるが、高齢者にとっては、軟骨の硬化により非常に困難な方法であるとされている[Gibbs, 2000]。また、筋電図ガイド下で行う代わりに、咽頭鏡のチャネルを介して、経口的に投与する方法もある[Sulica, 2004]。

投与前の声帯・声門の評価について

BTX-SD-01 試験では、投与前及び投与後も各来院時に内視鏡による喉頭観察を実施した。公表論文によると、Sulica は、気道における安全性の問題があるため、両側の後輪状披裂筋への投与は行わないこととし、声帯の可動性を確認して投与量を調節している[Sulica, 2004]。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

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は国内 1 試験（BTX-SD-01 試験）のみであった。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳

内転型痙攣性発声障害の被験者における初回投与、再投与 1 回及び再投与 2 回の内訳を図 2.7.3.3-1 に示す。

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）はすべて治験薬の投与を受けた。初回投与後に治験を中止した被験者は 1 例（本剤群）のみであった。初回投与のみで再投与が行われずに治験を完了した被験者は 1 例（本剤群）で、20 例の被験者が再投与を受けた（再投与 1 回被験者）。再投与 1 回被験者のうち、治験を中止した被験者は認められなかった。再投与 1 回のみで 2 回目の再投与が行われずに治験を完了した被験者は 3 例で、17 例の被験者が 2 回目の再投与を受けた（再投与 2 回被験者）。再投与 2 回被験者のうち、治験を中止した被験者は 2 例であり、再投与 2 回後に治験を完了した被験者は 15 例であった。

中止理由はいずれも「被験者より中止の申し入れがあった」であった。

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再投与 2 回を受け、治験を完了した。

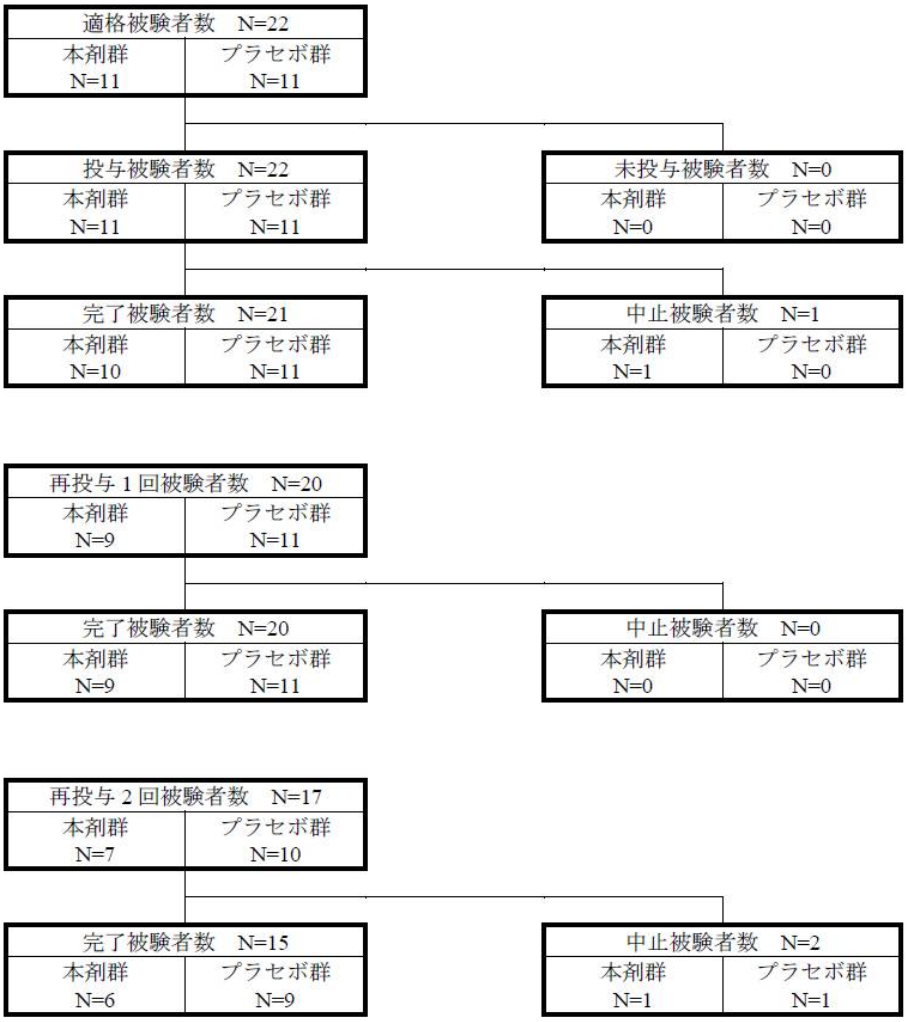


図 2.7.3.3-1　　内転型痙攣性発声障害の被験者の内訳（適格被験者）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-1-1

2.7.3.3.1.2.　　解析対象集団

初回投与、再投与 1 回及び再投与 2 回の解析対象集団の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示す。

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）すべてで初回投与を実施し、安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。FAS のうち PPS から除外された被験者はなく、PPS は FAS と同数となった。

また、再投与 1 回目を実施した被験者 20 例及び再投与 2 回目を実施した被験者 17 例について、すべて安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。

外転型痙攣性発声障害の被験者では、適格被験者 2 例すべてが再投与 2 回目まで実施し、安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。

表 2.7.3.3-1　　解析対象集団の内訳（初回投与）（適格被験者）

	内転型		外転型
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
安全性解析対象被験者数	11 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)
FAS 対象被験者数	11 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)
PPS 対象被験者数	11 (100.0)	11 (100.0)	-

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-2-1

表 2.7.3.3-2　　解析対象集団の内訳（再投与 1 回及び再投与 2 回）（適格被験者）

	内転型	外転型
	全体 N=22 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
再投与 1 回		
安全性解析対象被験者数	20 (90.9)	2 (100.0)
FAS 対象被験者数	20 (90.9)	2 (100.0)
再投与 2 回		
安全性解析対象被験者数	17 (77.3)	2 (100.0)
FAS 対象被験者数	17 (77.3)	2 (100.0)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-2-2, 表 14-2-3

2.7.3.3.1.3.　　人口統計学的及びその他の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-3 に示す。

内転型痙攣性発声障害被験者の年齢（平均値±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［平均値±SD（中央値）］はそれぞれ 10.48±10.016（6.00）年及び 5.86±3.392（7.00）年であった。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。人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間で大きな相違はなかった。

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。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		内転型			外転型
		本剤群 N=11	プラセボ群 N=11	全体 N=22	本剤群 N=2
年齢（歳）	被験者数	11	11	22	2
	平均値 (SD)	38.5 (11.23)	41.6 (10.04)	40.0 (10.52)	28.5 (0.71)
	中央値 (最小値, 最大値)	35.0 (21, 59)	39.0 (26, 63)	38.5 (21, 63)	28.5 (28, 29)
年齢区分, n (%)	39 歳以下	6 (54.5)	6 (54.5)	12 (54.5)	2 (100.0)
	40 歳以上	5 (45.5)	5 (45.5)	10 (45.5)	0
罹病期間（年）	被験者数	11	11	22	2
	平均値 (SD)	10.48 (10.016)	5.86 (3.392)	8.17 (7.670)	7.00 (4.243)
	中央値 (最小値, 最大値)	6.00 (0.5, 30.0)	7.00 (1.0, 10.0)	6.50 (0.5, 30.0)	7.00 (4.0, 10.0)
罹病期間区分, n (%)	3 年未満	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (22.7)	0
	3 年以上	9 (81.8)	8 (72.7)	17 (77.3)	2 (100.0)
	5 年未満	5 (45.5)	4 (36.4)	9 (40.9)	1 (50.0)
	5 年以上	6 (54.5)	7 (63.6)	13 (59.1)	1 (50.0)
性別, n (%)	男性	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	1 (50.0)
	女性	10 (90.9)	10 (90.9)	20 (90.9)	1 (50.0)
既往歴, n (%)	なし	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	2 (100.0)
	あり	0	0	0	0
合併症, n (%)	なし	4 (36.4)	1 (9.1)	5 (22.7)	2 (100.0)
	あり	7 (63.6)	10 (90.9)	17 (77.3)	0
前治療薬, n (%)	なし	7 (63.6)	4 (36.4)	11 (50.0)	1 (50.0)
	あり	4 (36.4)	7 (63.6)	11 (50.0)	1 (50.0)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-3-1

FAS の初回投与時のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-4 に示す。

内転型痙攣性発声障害被験者の異常モーラ数（平均値±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。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。

表 2.7.3.3-4　ベースラインの疾患特性（初回投与）（FAS）

		内転型		外転型
		本剤群 N=11	プラセボ群 N=11	本剤群 N=2
異常モーラ数	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	19.2 (1.36)	21.3 (1.86)	11.0 (4.00)
	SD	4.51	6.18	5.66
	中央値 (最小値, 最大値)	21.0 (13, 24)	24.0 (3, 24)	11.0 (7, 15)
GRBAS 尺度				
声の総合的異常(G)	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	2.2 (0.23)	2.3 (0.33)	1.5 (0.50)
	SD	0.75	1.10	0.71
	中央値 (最小値, 最大値)	2.0 (1, 3)	3.0 (0, 3)	1.5 (1, 2)
粗ぞう性(R)	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	1.3 (0.27)	1.4 (0.34)	0.0 (0.00)
	SD	0.90	1.12	0.00
	中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (0, 3)	1.0 (0, 3)	0.0 (0, 0)
気息性(B)	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	0.4 (0.20)	0.7 (0.27)	1.0 (0.00)
	SD	0.67	0.90	0.00
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 2)	1.0 (1, 1)
無力性(A)	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	0.3 (0.19)	0.4 (0.20)	0.5 (0.50)
	SD	0.65	0.67	0.71
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 2)	0.5 (0, 1)
努力性(S)	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	2.1 (0.21)	1.9 (0.34)	0.5 (0.50)
	SD	0.70	1.14	0.71
	中央値 (最小値, 最大値)	2.0 (1, 3)	2.0 (0, 3)	0.5 (0, 1)
VHI				
身体的支障度サブスコア	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	26.2 (2.53)	27.2 (1.67)	23.0 (0.00)
	SD	8.38	5.53	0.00
	中央値 (最小値, 最大値)	28.0 (8, 38)	26.0 (21, 40)	23.0 (23, 23)
機能的支障度サブスコア	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	26.8 (2.21)	23.1 (1.38)	26.5 (5.50)
	SD	7.32	4.59	7.78
	中央値 (最小値, 最大値)	26.0 (14, 37)	22.0 (19, 35)	26.5 (21, 32)
感情的支障度サブスコア	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	25.5 (1.94)	22.2 (2.90)	27.0 (6.00)
	SD	6.44	9.61	8.49
	中央値 (最小値, 最大値)	28.0 (11, 33)	21.0 (11, 37)	27.0 (21, 33)
合計値	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	78.5 (5.69)	72.5 (5.01)	76.5 (11.50)
	SD	18.86	16.63	16.26
	中央値 (最小値, 最大値)	82.0 (33, 97)	68.0 (53, 105)	76.5 (65, 88)
VAS (mm)	被験者数	11	11	2
	平均値 (SE)	71.9 (5.39)	72.9 (5.45)	61.0 (12.00)
	SD	17.89	18.06	16.97
	中央値 (最小値, 最大値)	70.0 (47, 100)	71.0 (30, 100)	61.0 (49, 73)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-5-1, 表 14-6-1-1, 表 14-7-1, 表 14-8-1

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. 内転型痙攣性発声障害の被験者における結果

2.7.3.3.2.1.1. 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（主要評価項目）

FAS における投与 4 週後の異常モーラ数の変化量を表 2.7.3.3-5 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ベースラインからの変化量（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 2.7.3.3-5 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

2.7.3.3.2.1.2. 各評価時点の異常モーラ数の変化量

初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の異常モーラ数のベースライン（各投与前）からの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-2、図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示す。

初回投与時において、ベースライン時の異常モーラ数（平均値±SE）は本剤群 19.2±1.36、プラセボ群 21.3±1.86 であった。異常モーラ数のベースラインからの変化量は、本剤群では投与 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）。プラセボ群では投与 2 週後−1.1±0.68、投与 12 週後 0.4±0.43 と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。

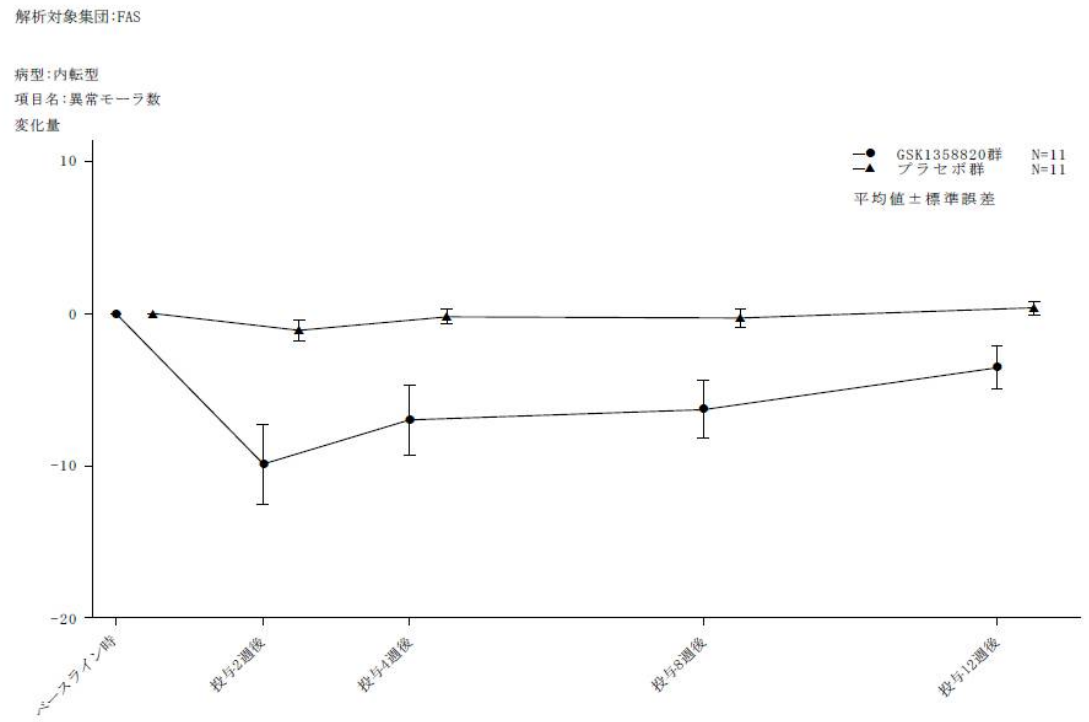


図 2.7.3.3-2　　異常モーラ数の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-1

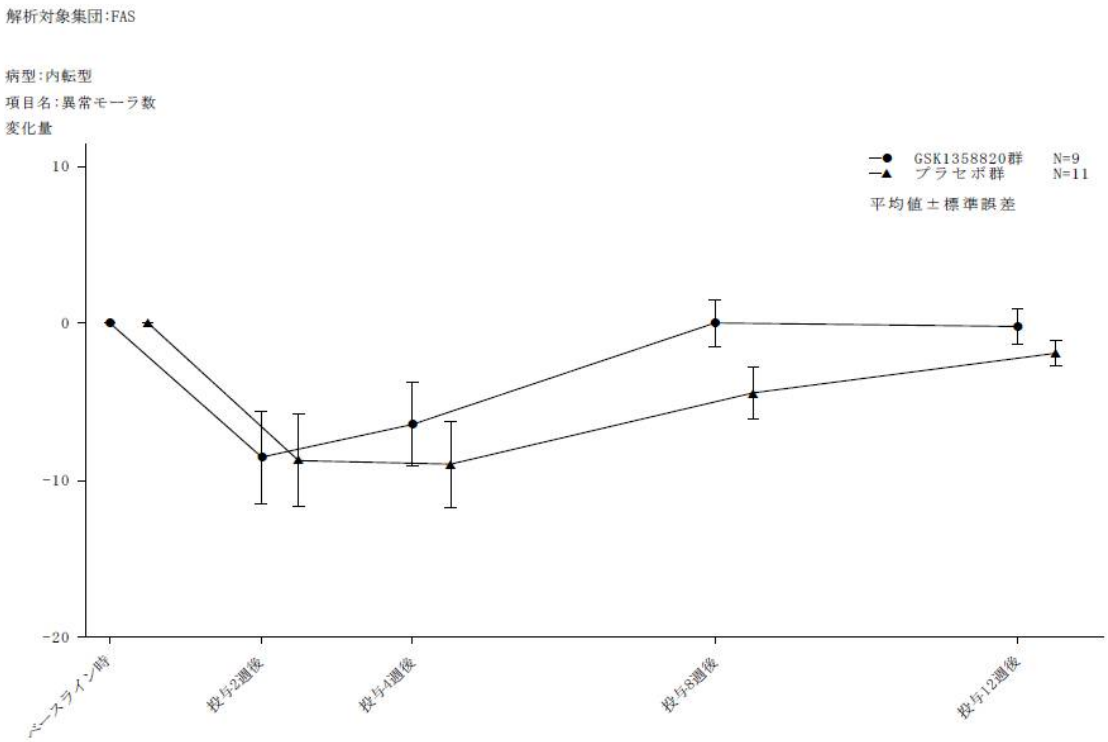


図 2.7.3.3-3　　異常モーラ数の変化量の推移（再投与１回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-2
注：再投与時には、プラセボ群も本剤を投与した。

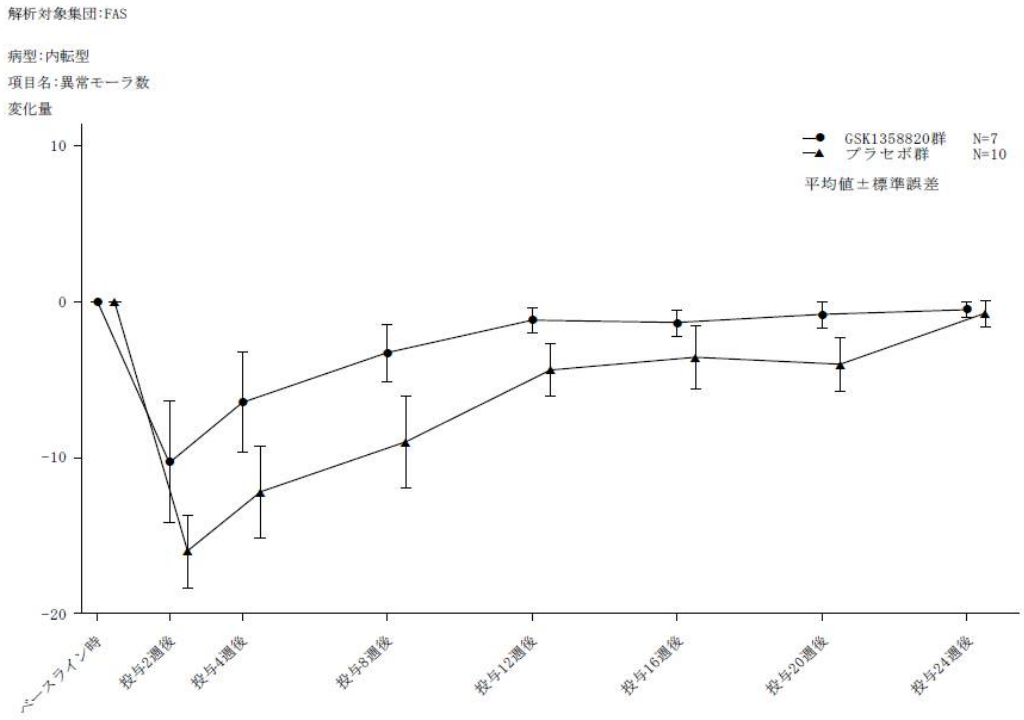


図 2.7.3.3-4　　異常モーラ数の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-3
注：再投与時には、プラセボ群も本剤を投与した。

反復投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量（事後統計解析）

本剤が 3 回投与された被験者 7 例を対象に、投与後 12 週までの異常モーラ数について初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごと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た（図 2.7.3.3-5）。

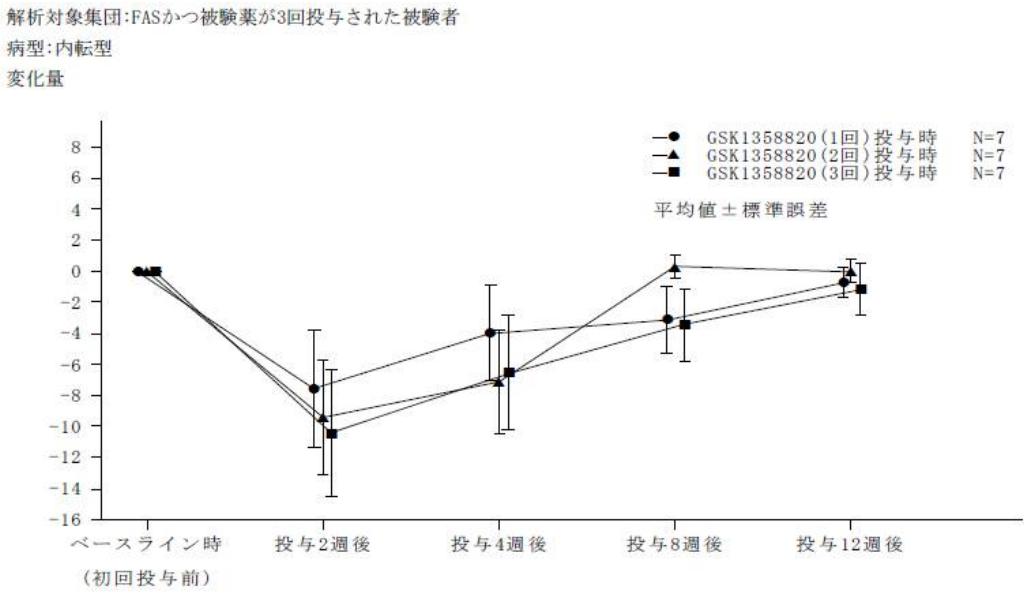


図 2.7.3.3-5 投与回数ごとの各評価時点の異常モーラ数推移図
（初回投与前のベースライン値を使用した変化量、内転型痙攣性発声障害）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-10-1

2.7.3.3.2.1.3. GRBAS 尺度

GRBAS 尺度の変化量の推移を、初回投与時は図 2.7.3.3-6、図 2.7.3.3-7、図 2.7.3.3-8、図 2.7.3.3-9 及び図 2.7.3.3-10 に、再投与 1 回時は図 2.7.3.3-11、図 2.7.3.3-12、図 2.7.3.3-13、図 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-15 に、再投与 2 回時は図 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-17、図 2.7.3.3-18、図 2.7.3.3-19 及び図 2.7.3.3-20 に示す。

初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の 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。

努力性（S）について、初回投与時にはベースライン時の実測値（平均値±SE）は本剤群 2.1±0.21、プラセボ群 1.9±0.34 であった。変化量は本剤群では投与 2 週後には−1.2±0.33 でピークに達し、投与 12 週後には−0.4±0.24 となったのに対し、プラセボ群では投与 2 週後 −0.2±0.18、投与 12 週後−0.3±0.30 と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。再投与 1 回時には本剤群でベースライン時の実測値が 2.3±0.17 であったが、投与 2 週後及び 4 週後の変化量はそれぞれ−1.3±0.17 及び−1.3±0.24 でピークに達し、投与 12 週後には−0.7±0.24 となった。プラセボ群ではベースライン時の実測値が 2.1±0.31 であったが、変化量は本剤投与 4 週後には−0.8±0.23 でピークに達し、投与 12 週後には−0.2±0.12 となった。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、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。

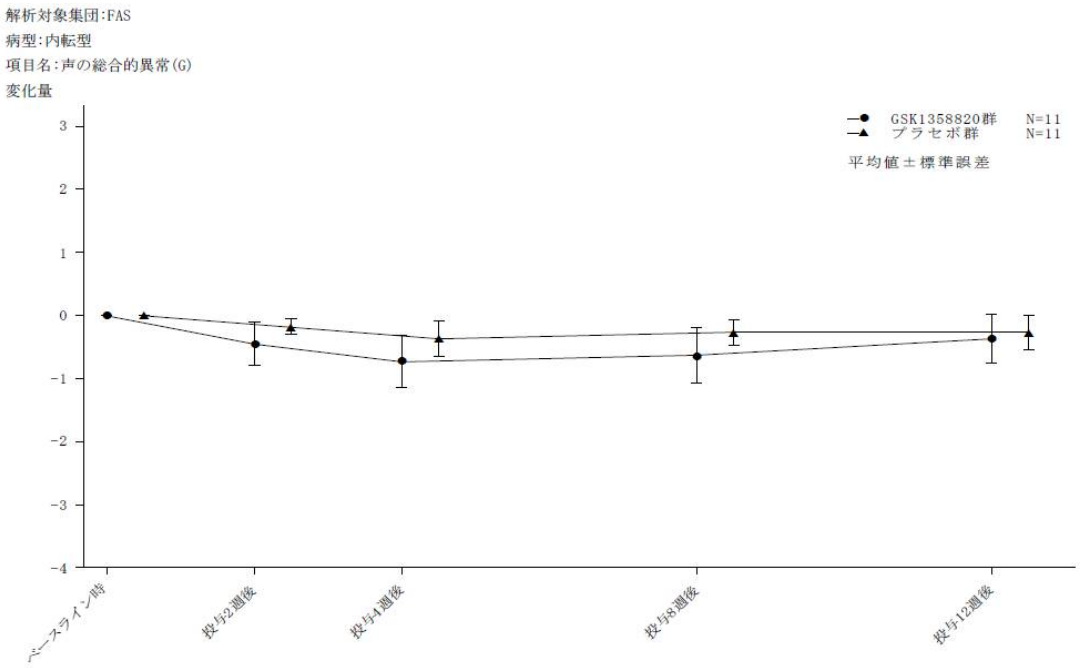


図 2.7.3.3-6　　GRBAS 尺度［声の総合的異常（G）］の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-1

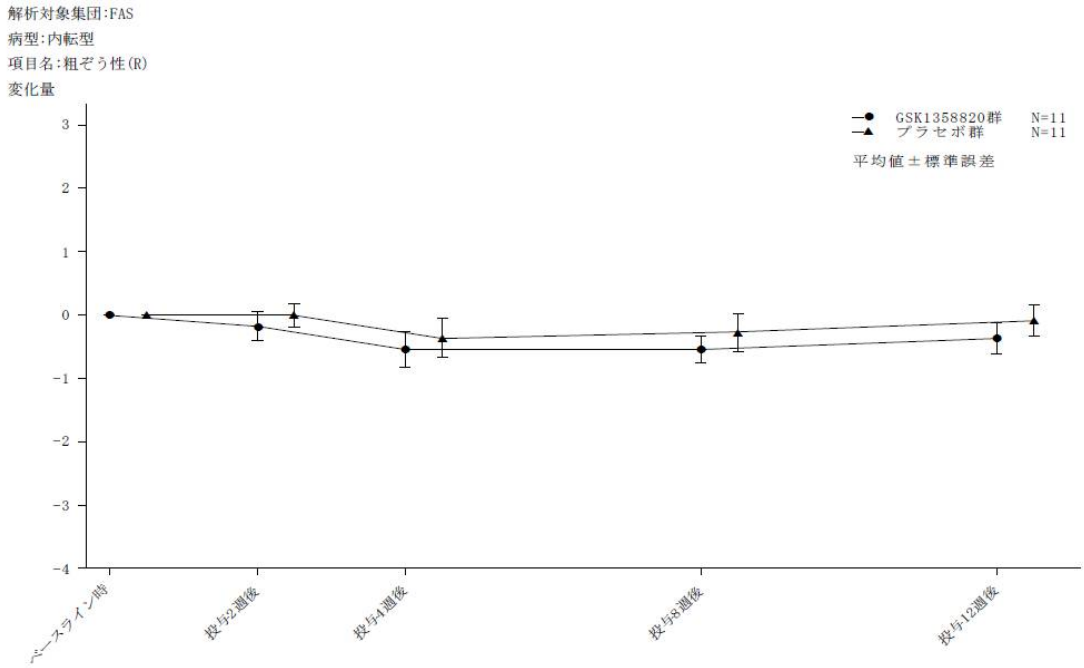


図 2.7.3.3-7　　GRBAS 尺度［粗ぞう性（R）］の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-1

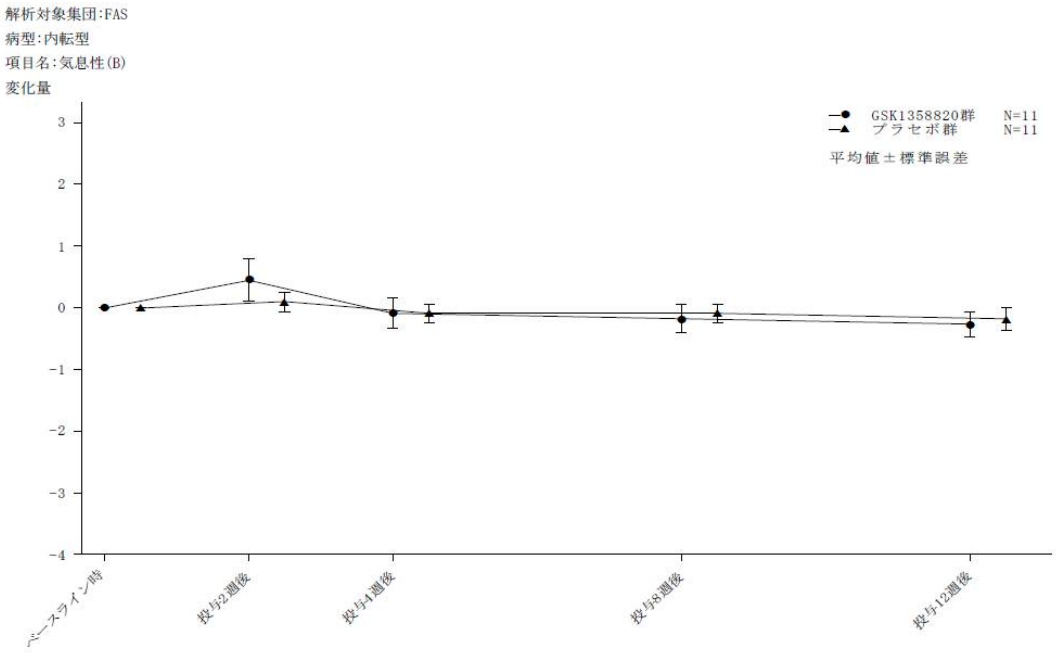


図 2.7.3.3-8　　GRBAS 尺度［気息性（B）］の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-1

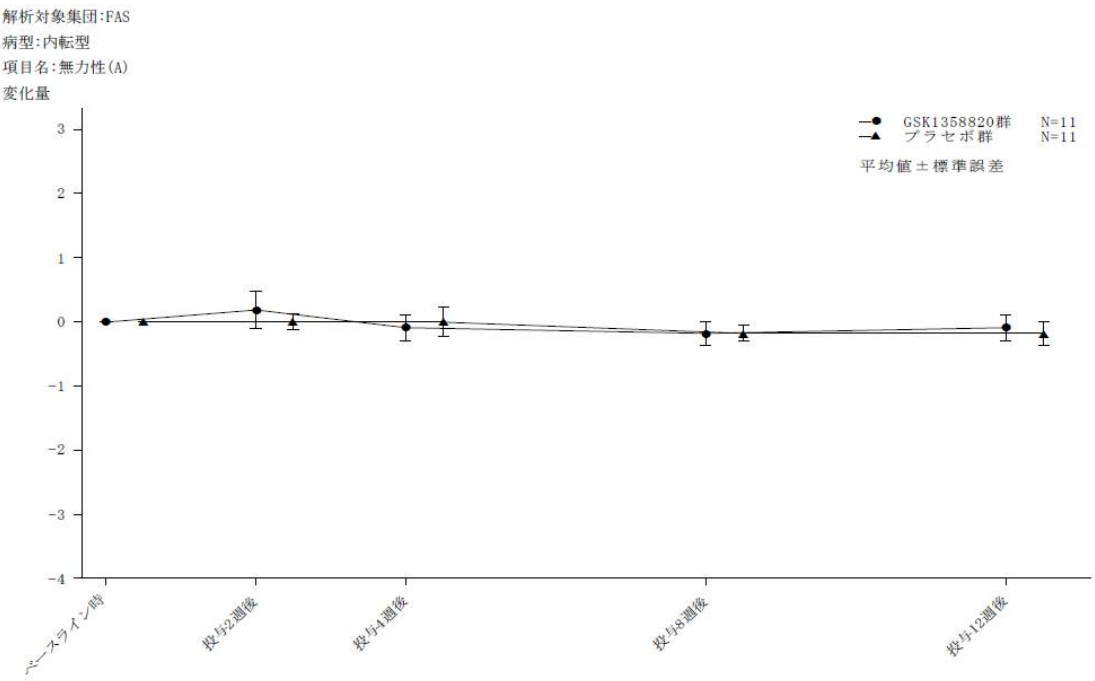


図 2.7.3.3-9　　GRBAS 尺度［無力性（A）］の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-1

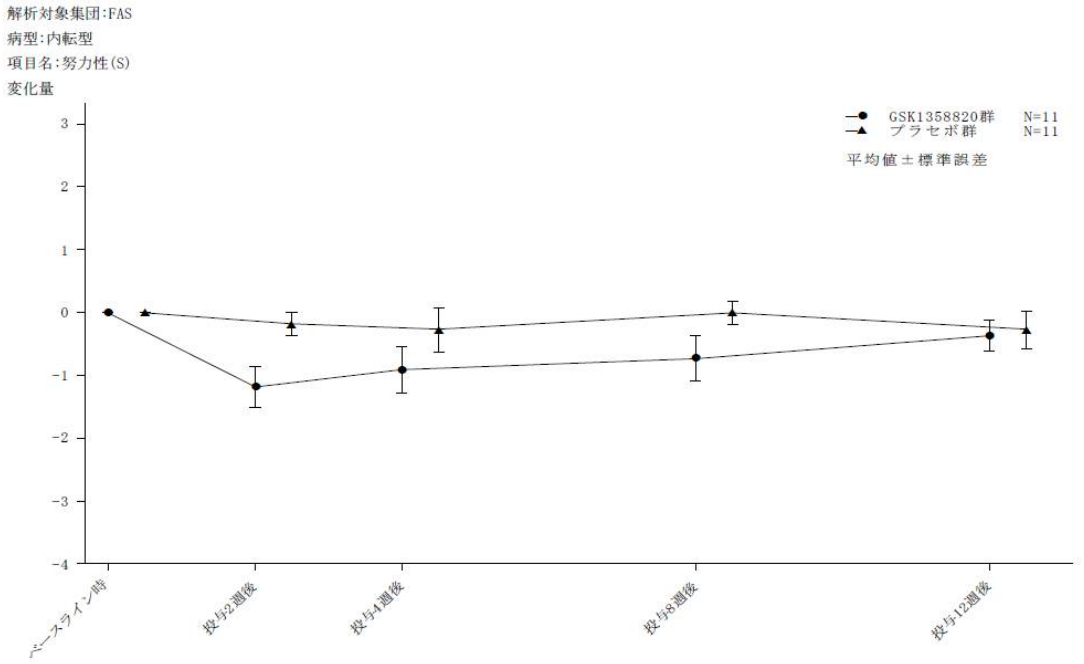


図 2.7.3.3-10　　GRBAS 尺度［努力性（S）］の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-1

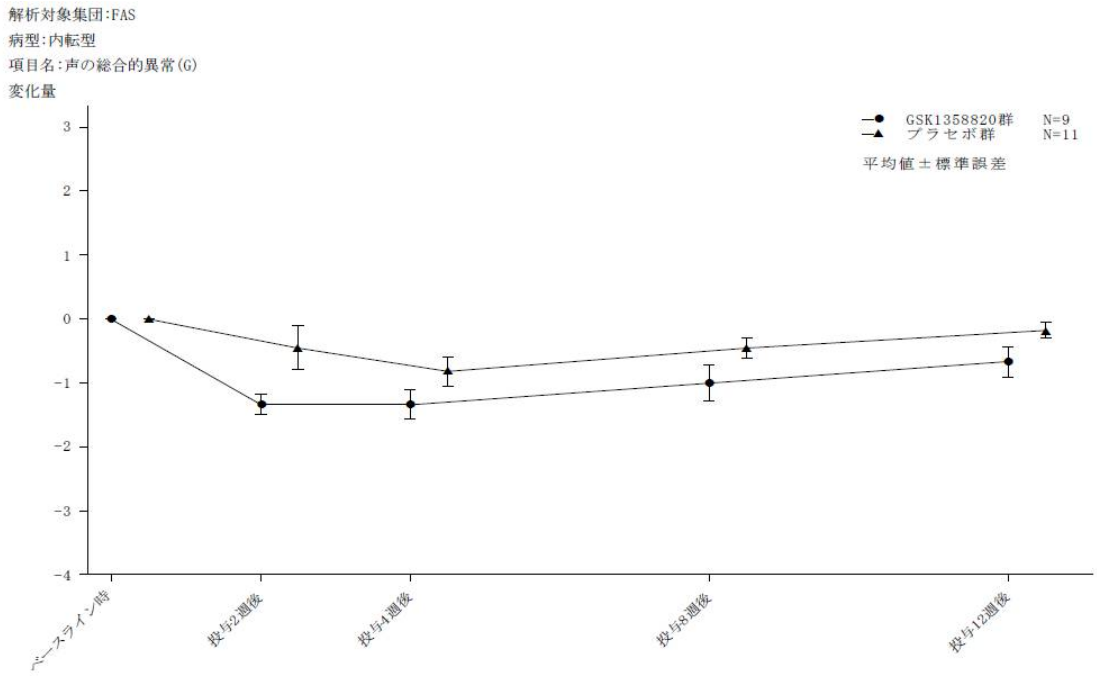


図 2.7.3.3-11　　GRBAS 尺度［声の総合的異常（G）］の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-2

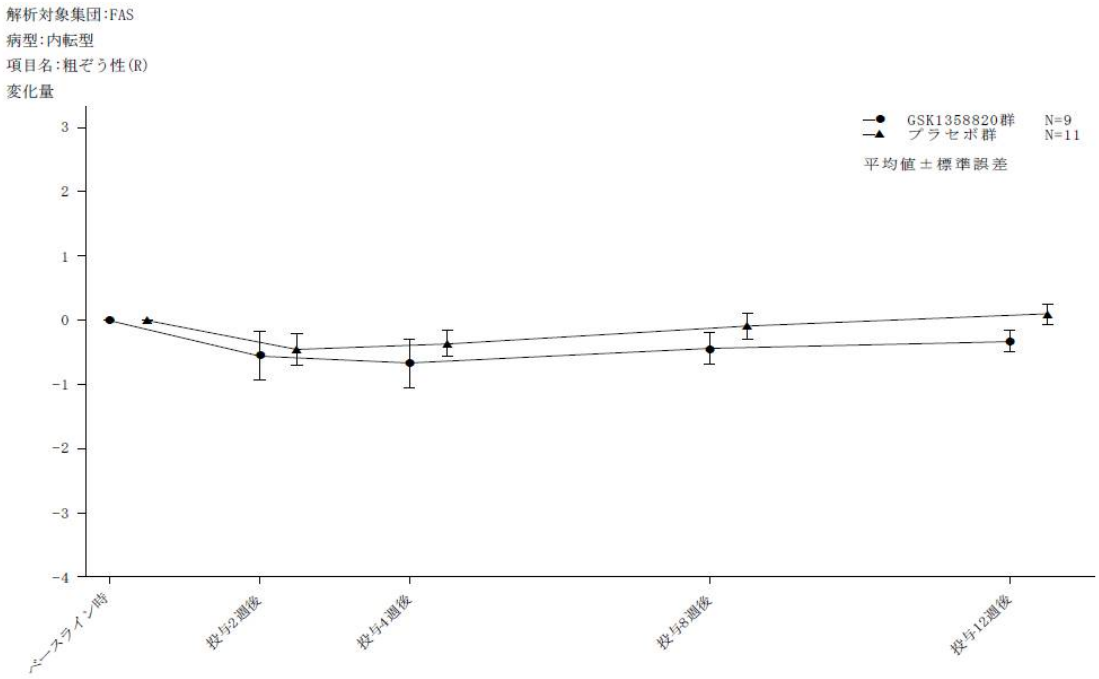


図 2.7.3.3-12　　GRBAS 尺度［粗ぞう性（R）］の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-2

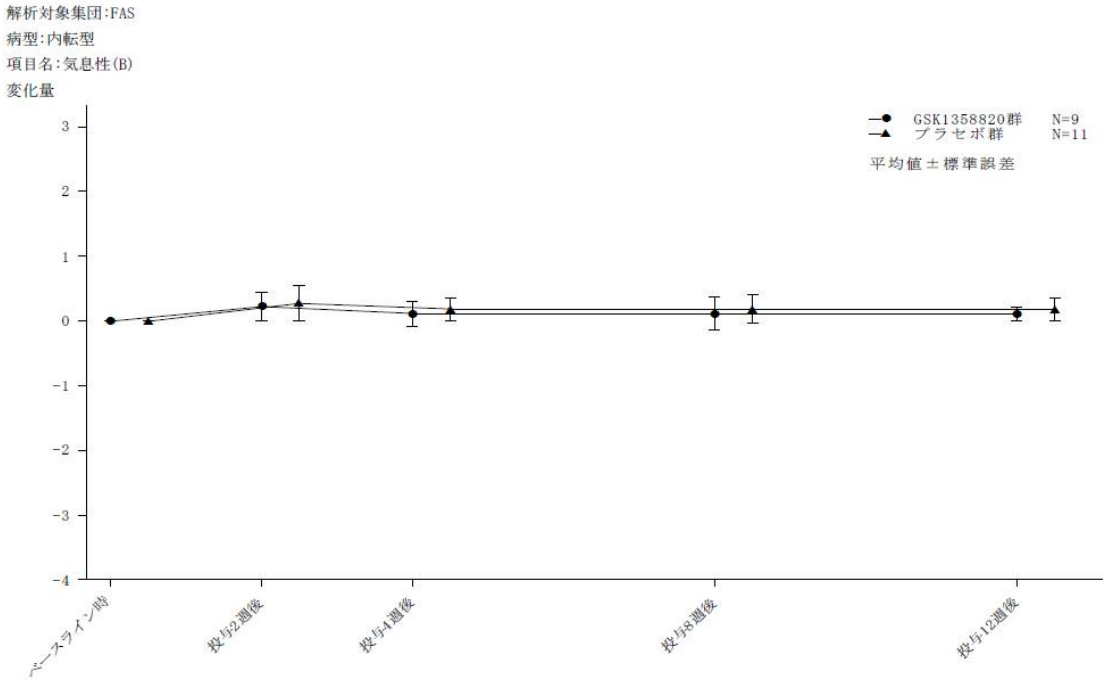


図 2.7.3.3-13　　GRBAS 尺度［気息性（B）］の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-2

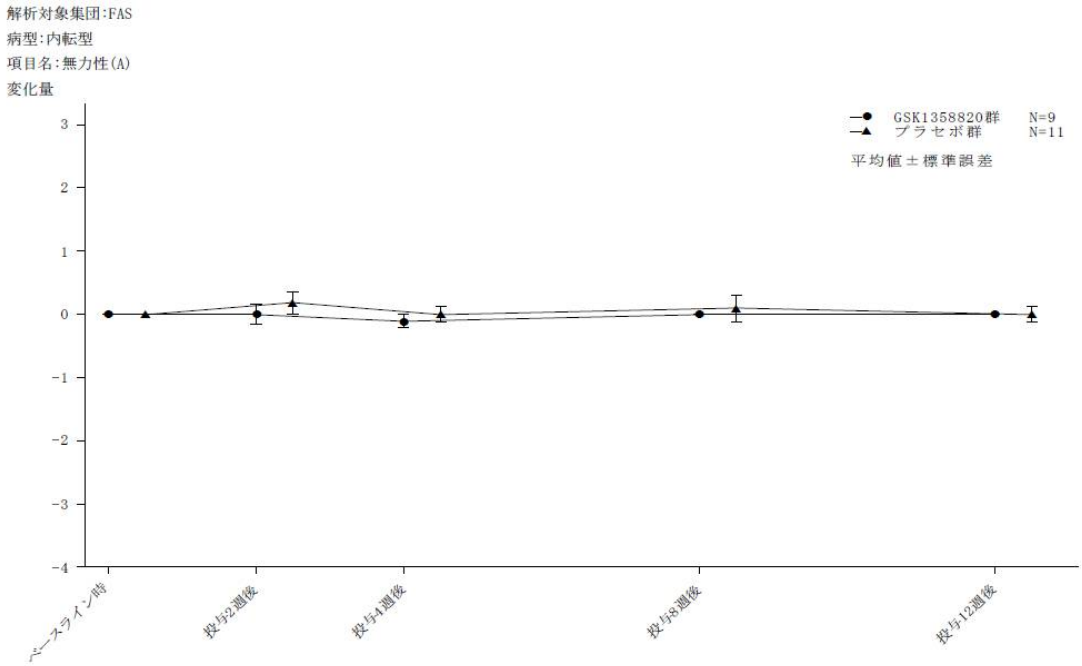


図 2.7.3.3-14　　GRBAS 尺度［無力性（A）］の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-2

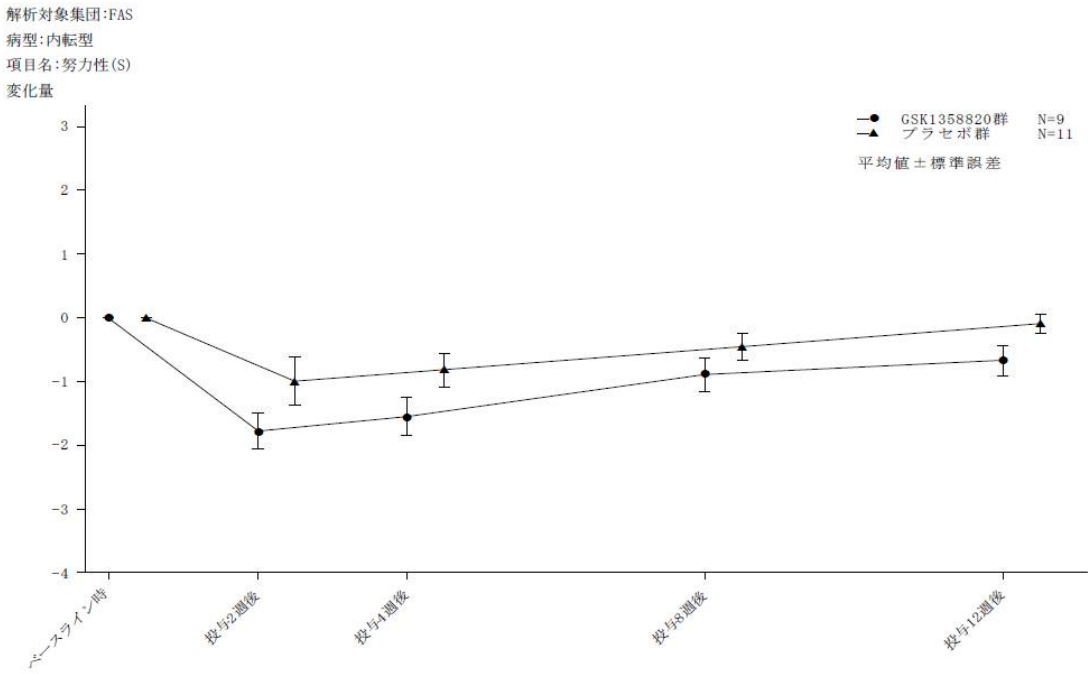


図 2.7.3.3-15　　GRBAS 尺度［努力性（S）］の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-2

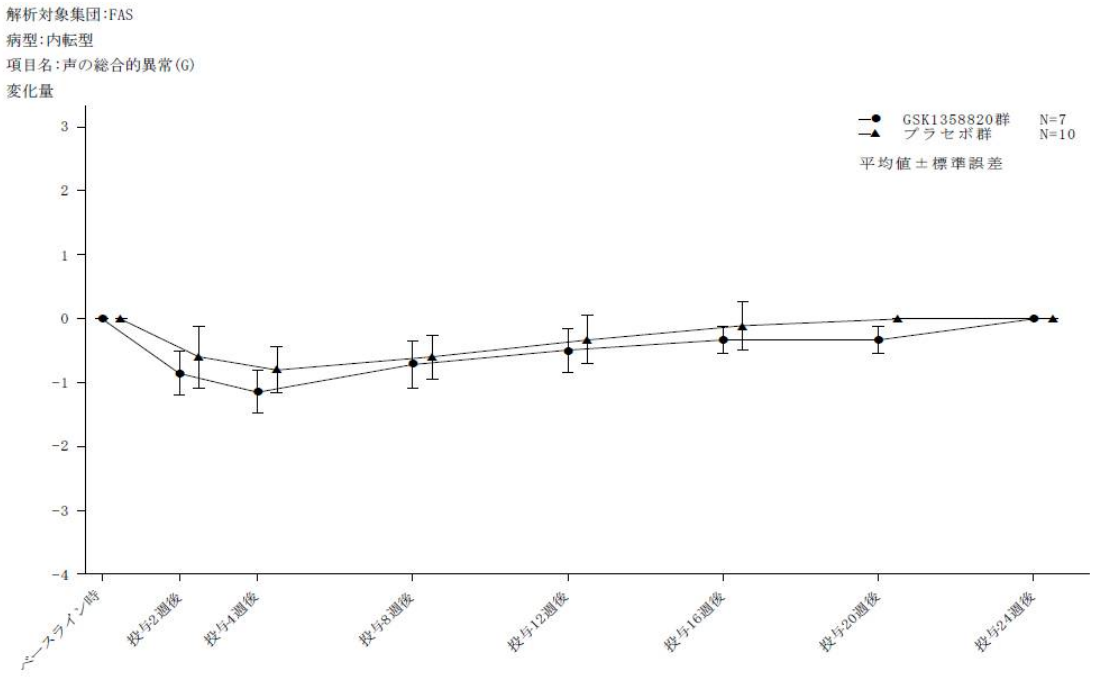


図 2.7.3.3-16　GRBAS 尺度［声の総合的異常（G）］の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-3

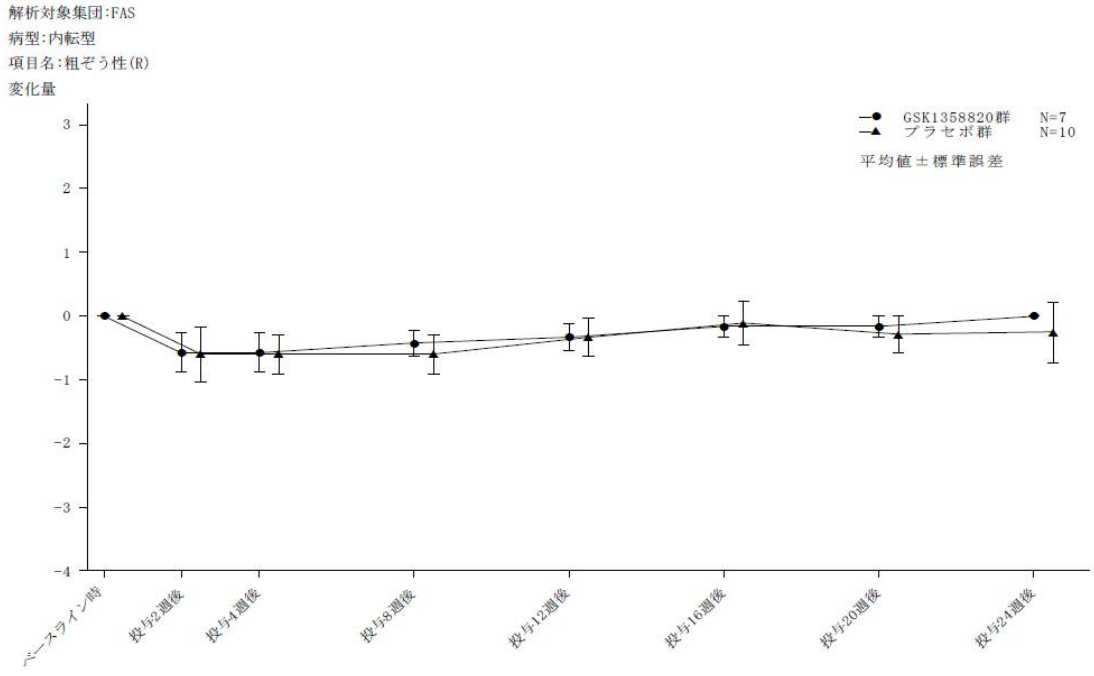


図 2.7.3.3-17　GRBAS 尺度［粗ぞう性（R）］の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-3

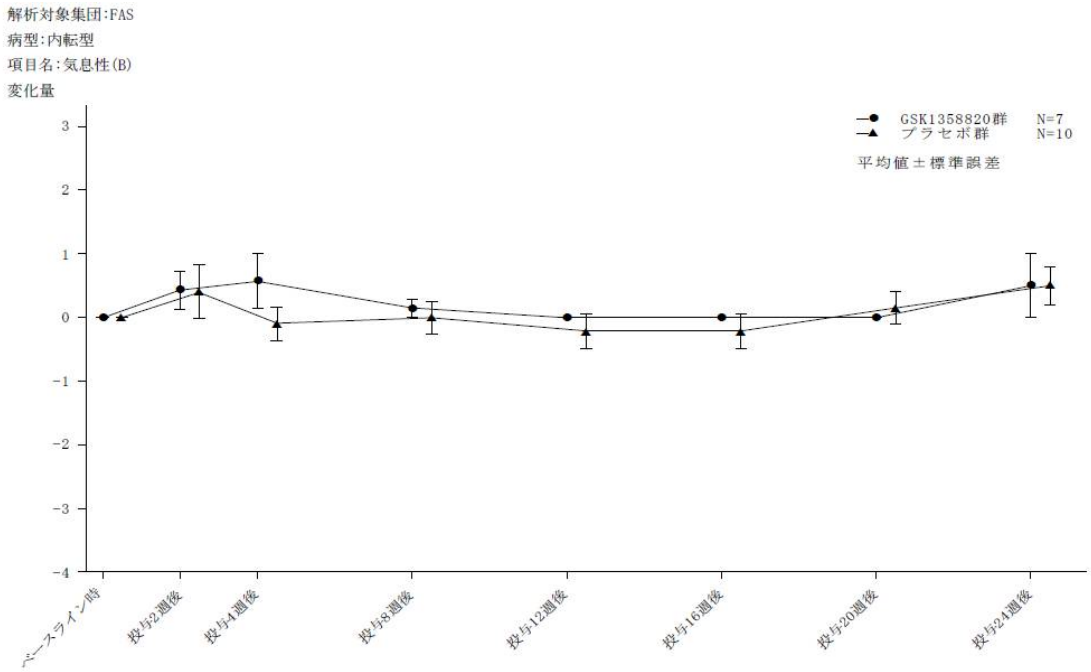


図 2.7.3.3-18　GRBAS 尺度［気息性（B）］の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-3

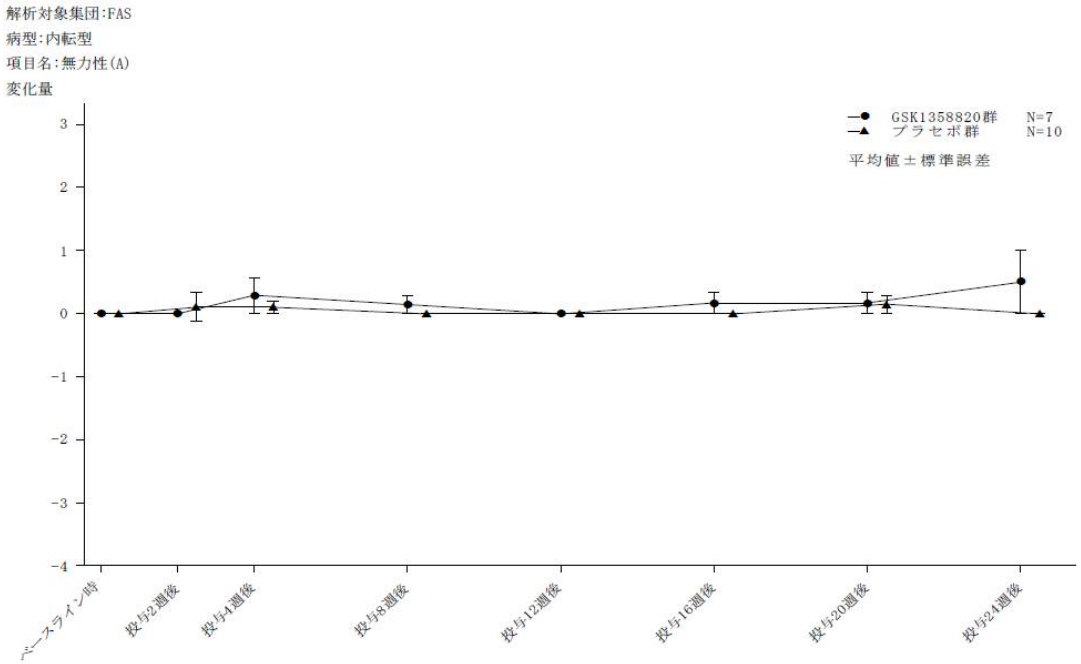


図 2.7.3.3-19　GRBAS 尺度［無力性（A）］の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-3

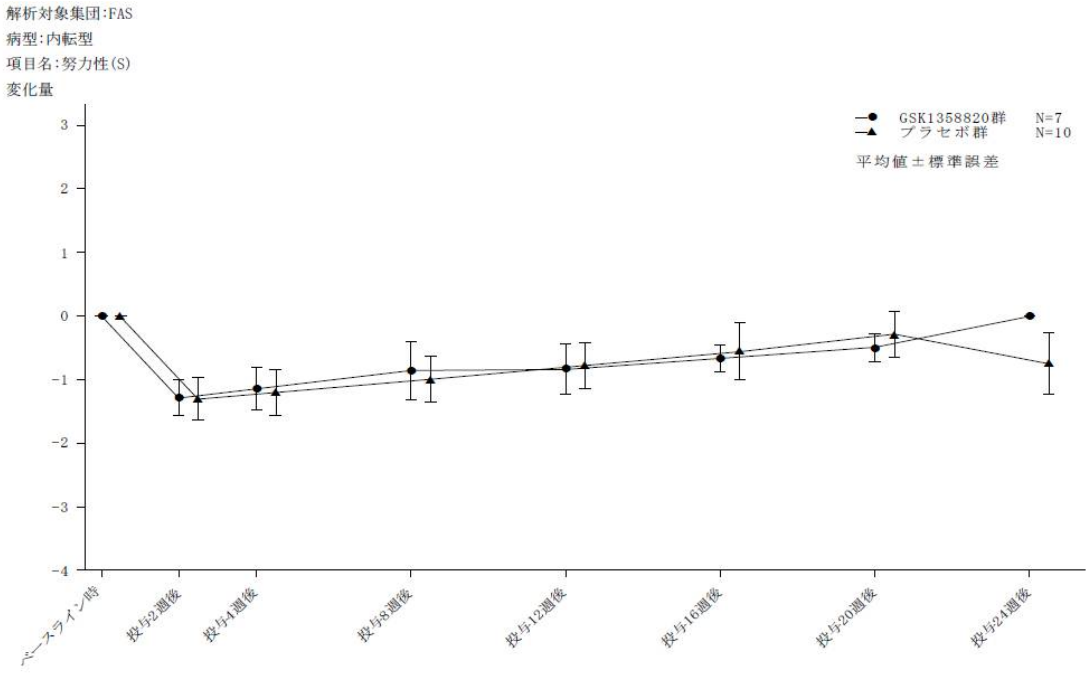


図 2.7.3.3-20　　GRBAS 尺度［努力性（S）］の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-5-1-3

2.7.3.3.2.1.4.　　VHI の変化量

VHI の変化量の推移を、初回投与時は図 2.7.3.3-21、図 2.7.3.3-22、図 2.7.3.3-23 及び図 2.7.3.3-24、再投与 1 回時は図 2.7.3.3-25、図 2.7.3.3-26、図 2.7.3.3-27 及び図 2.7.3.3-28 に、再投与 2 回時は図 2.7.3.3-29、図 2.7.3.3-30、図 2.7.3.3-31 及び図 2.7.3.3-32 に示す。

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。身体的支障度サブスコアの変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−7.6±3.35 でピークに達し、投与 12 週後には−4.5±2.28 となった。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−5.4（−12.7～1.8）及び−3.3（−9.2～2.7）であった。機能的支障度サブスコアの変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−8.6±3.13 でピークに達し、投与 12 週後には−6.5±3.08 となった。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−7.3（−14.4～−0.3）及び−5.0（−12.4～2.4）であった。感情的支障度サブスコアの変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−7.7±3.52 でピークに達し、投与 12 週後には−5.6±2.88 となった。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−3.4（−11.3～4.4）及び−1.1（−8.6～6.4）であった。合計値の変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−24.0±9.63 でピークに達し、投与 12 週後には−16.7±7.59 となった。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）であり、本剤群で改善傾向が認められた。

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。

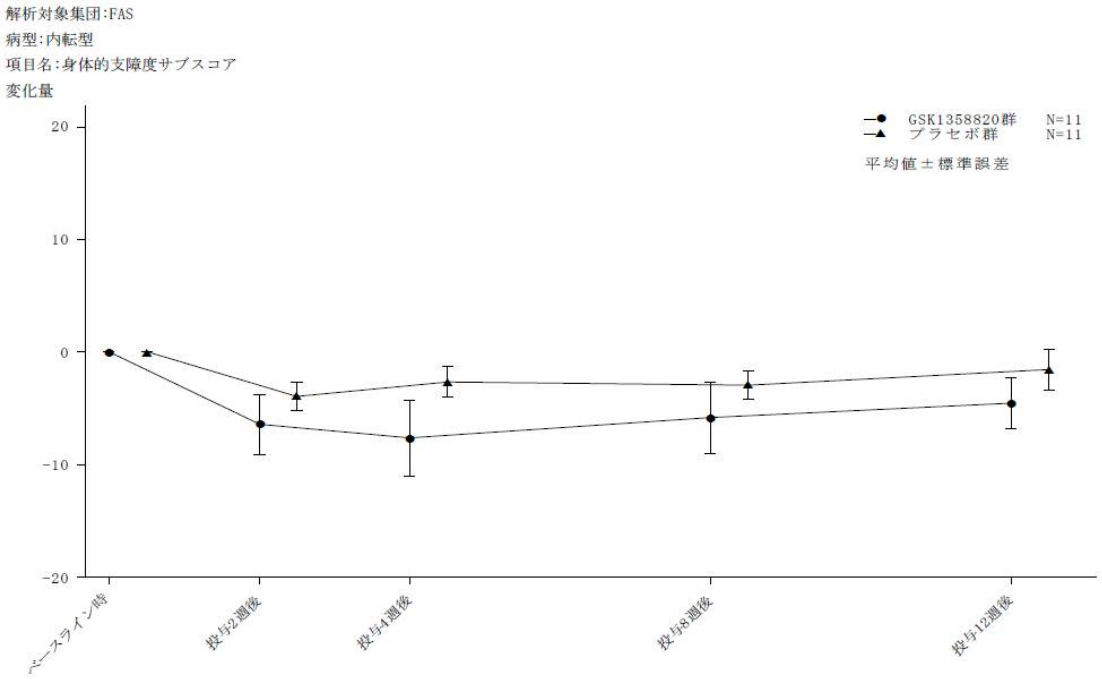


図 2.7.3.3-21　　VHI（身体的支障度サブスコア）の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-1

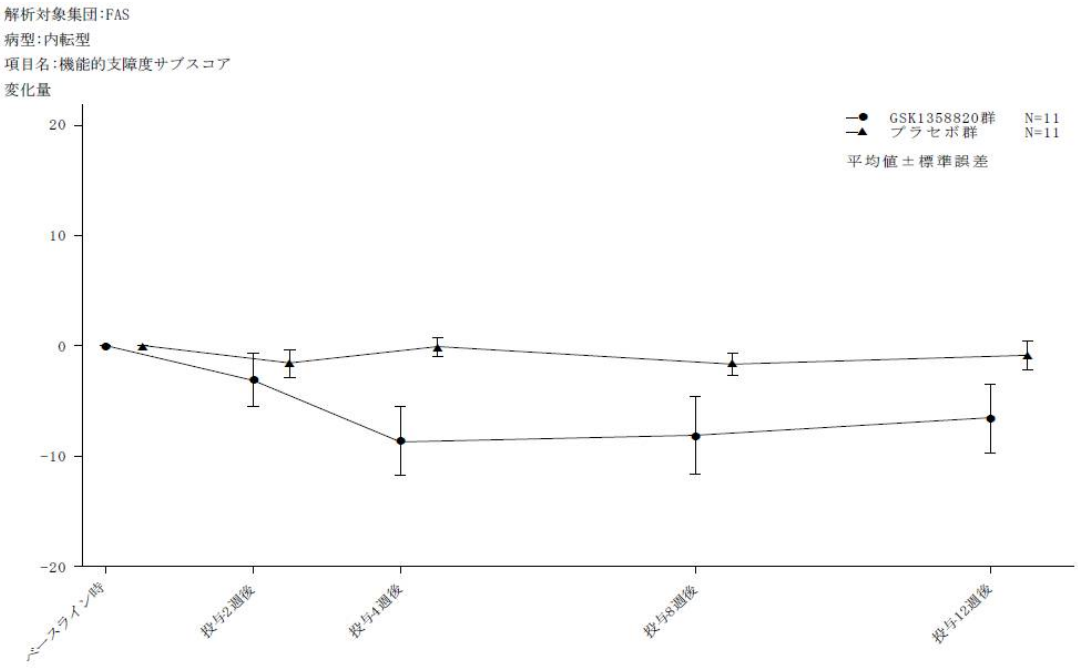


図 2.7.3.3-22　　VHI（機能的支障度サブスコア）の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-1

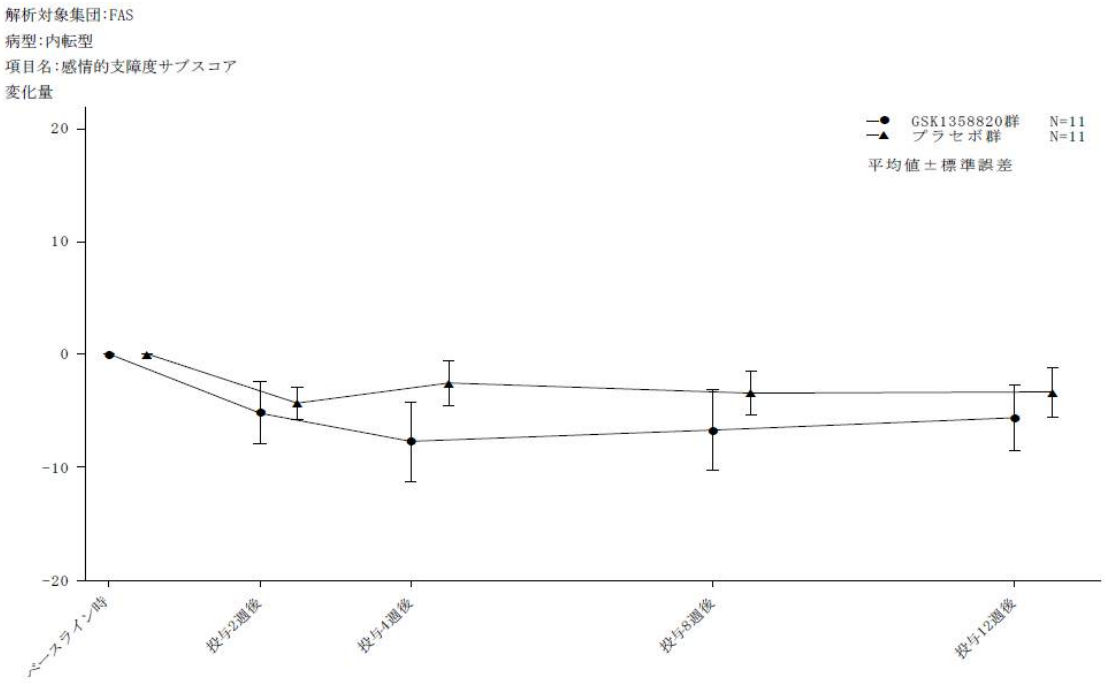


図 2.7.3.3-23　　VHI（感情的支障度サブスコア）の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-1

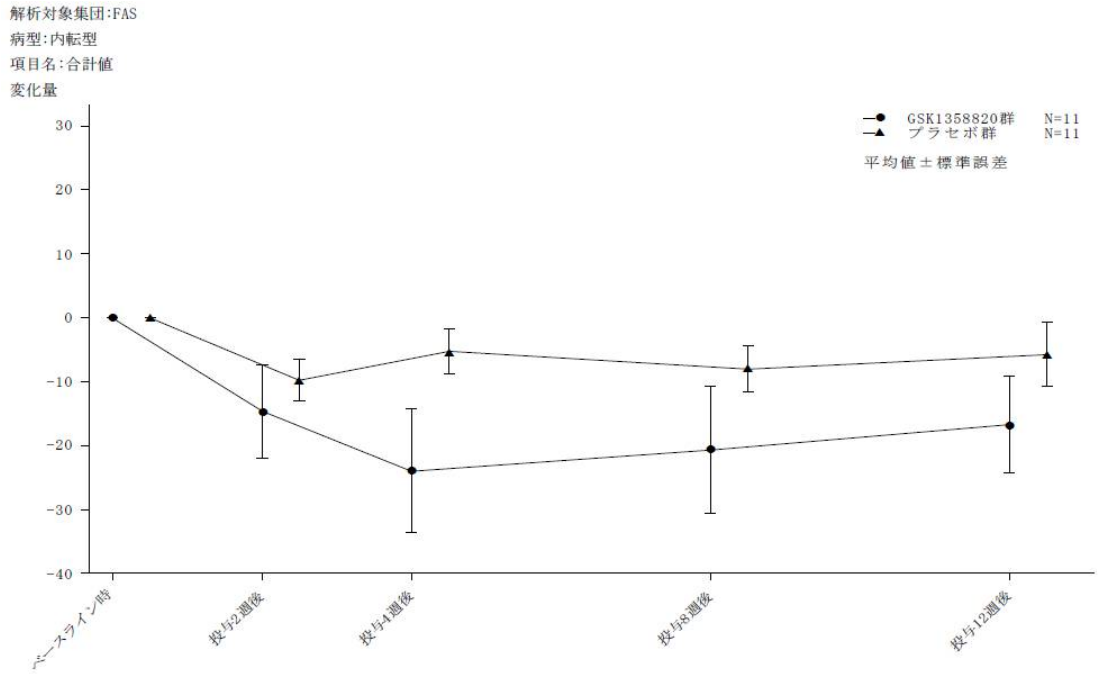


図 2.7.3.3-24　　VHI（合計値）の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-1

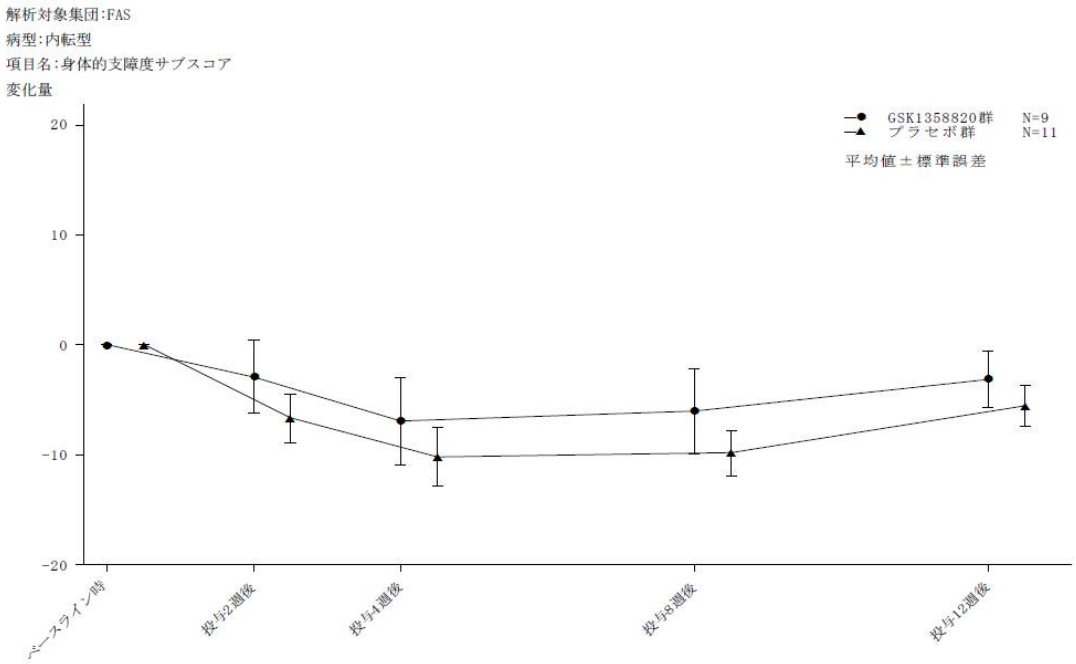


図 2.7.3.3-25　　VHI（身体的支障度サブスコア）の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-2

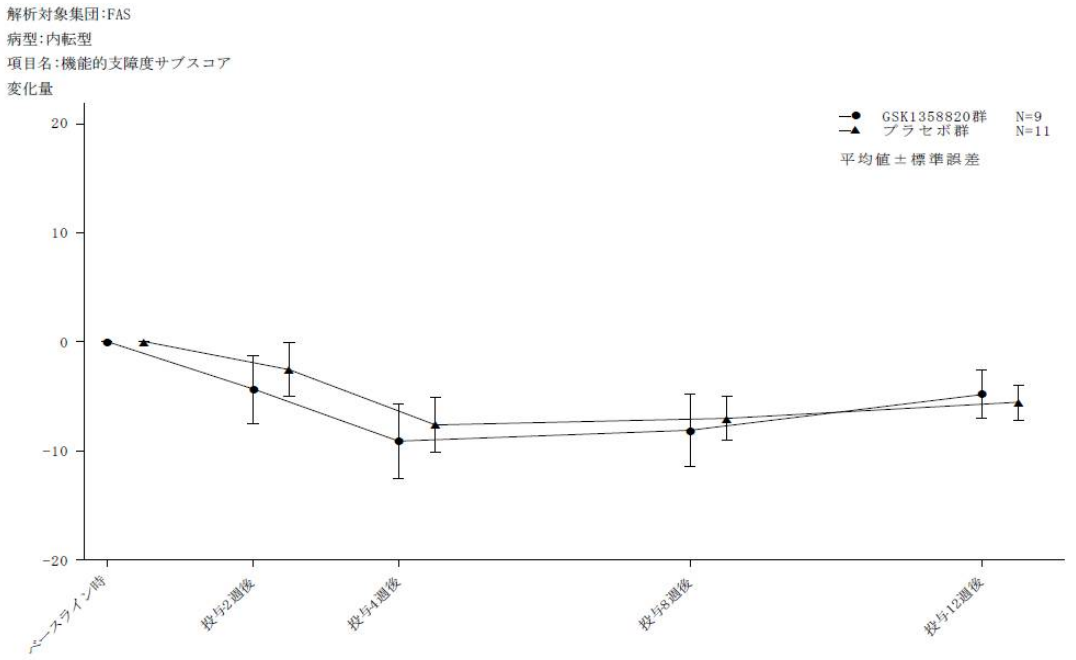


図 2.7.3.3-26　　VHI（機能的支障度サブスコア）の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-2

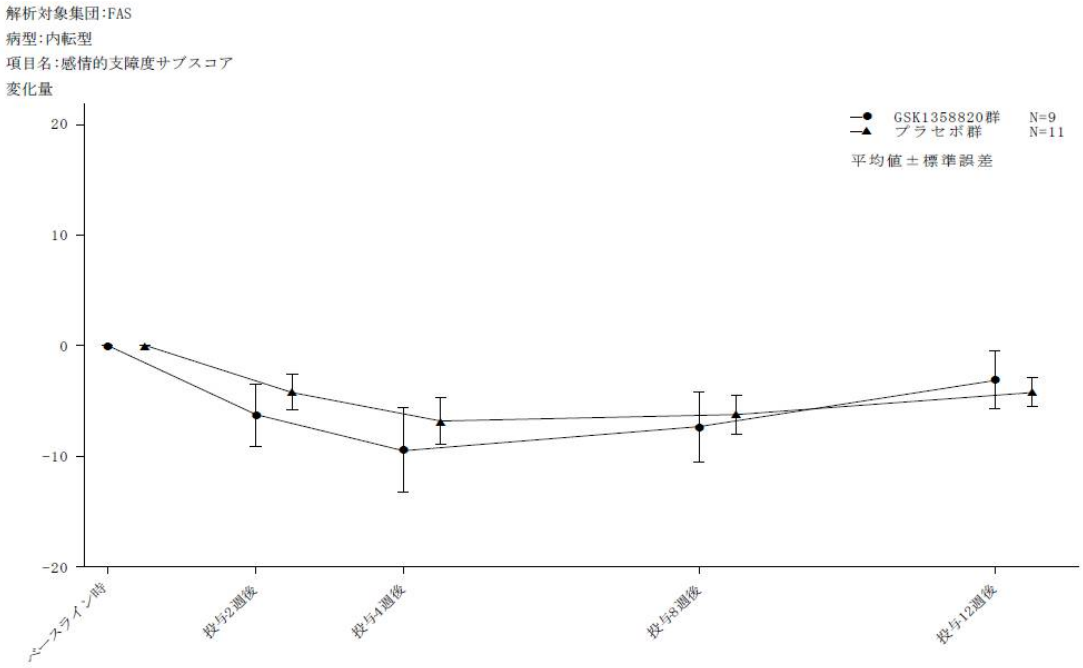


図 2.7.3.3-27　　VHI（感情的支障度サブスコア）の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-2

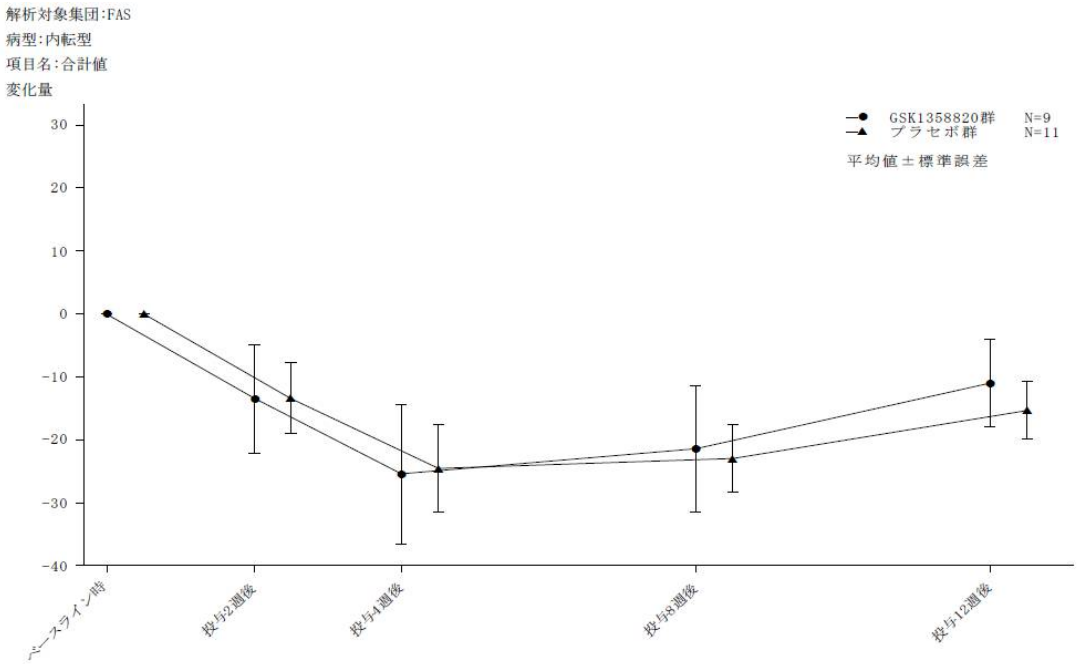


図 2.7.3.3-28　　VHI（合計値）の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-2

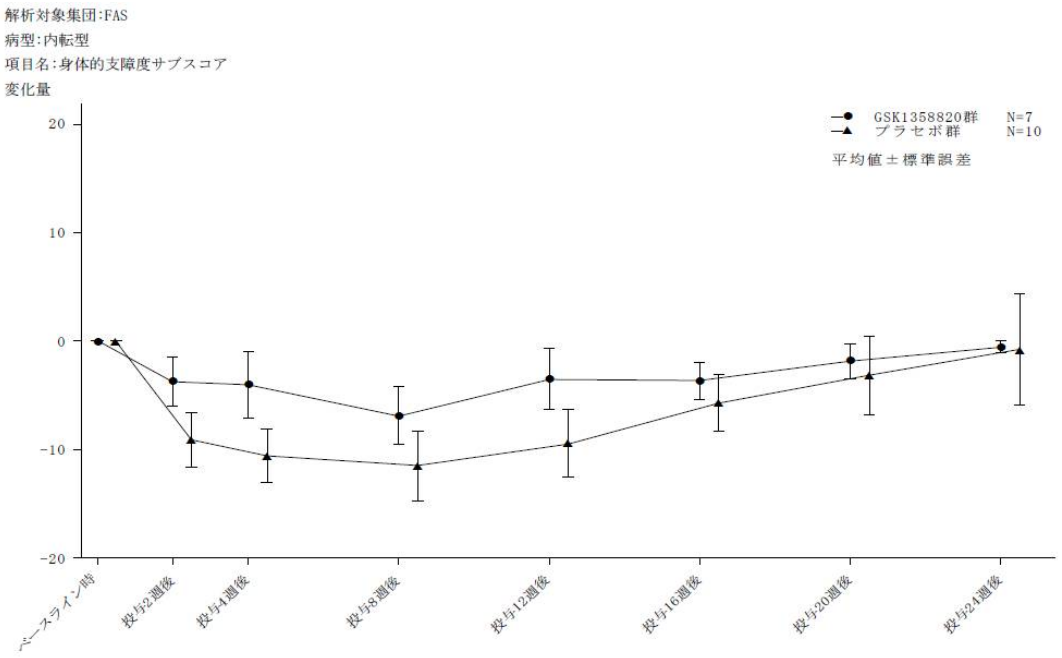


図 2.7.3.3-29　　VHI（身体的支障度サブスコア）の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-3

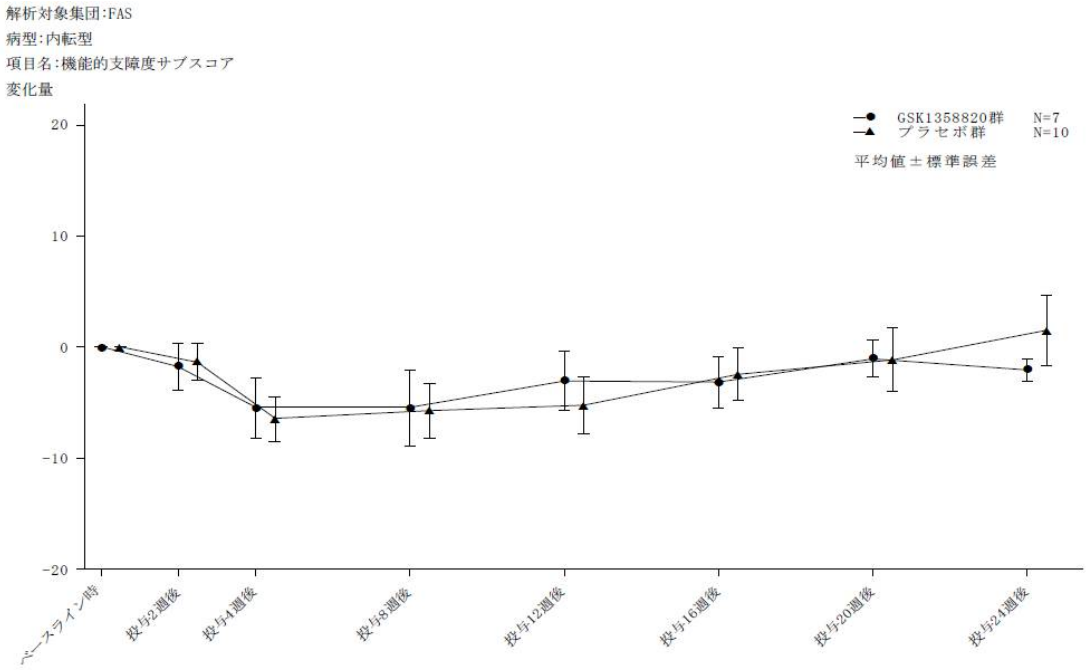


図 2.7.3.3-30　　VHI（機能的支障度サブスコア）の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-3

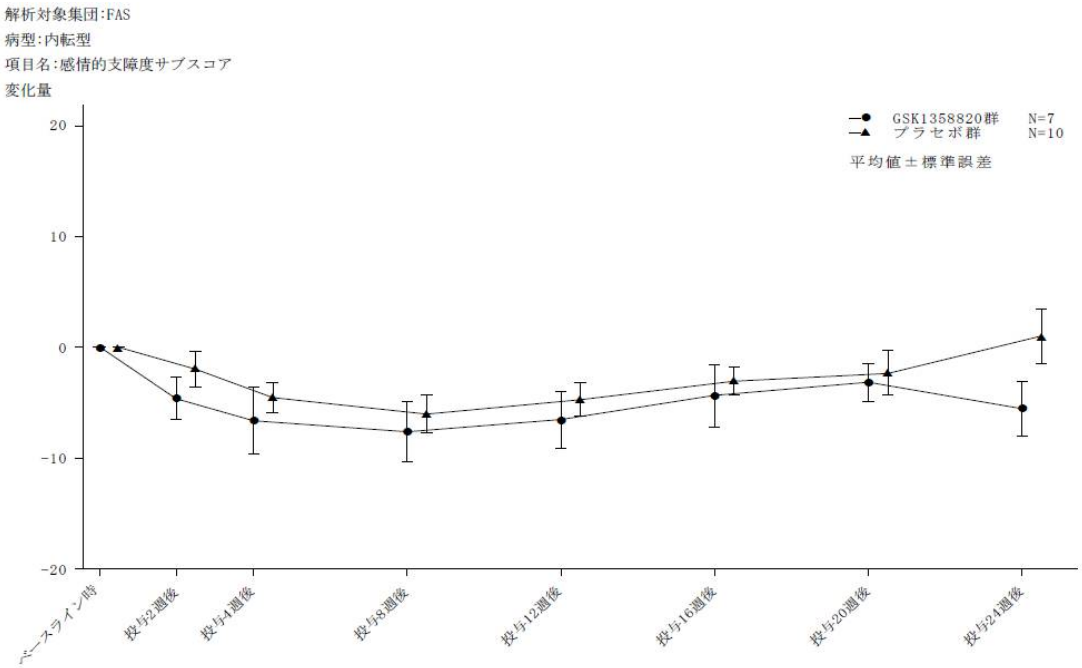


図 2.7.3.3-31　　VHI（感情的支障度サブスコア）の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-3

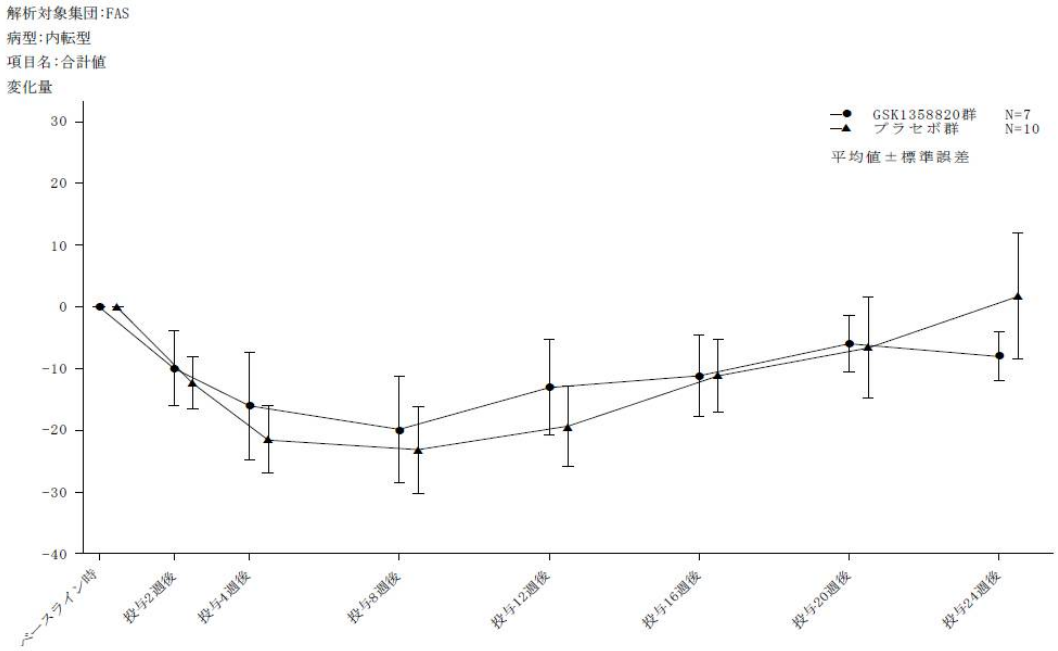


図 2.7.3.3-32　　VHI（合計値）の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-6-1-3

2.7.3.3.2.1.5. VAS の変化量

初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の VAS の変化量の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-33、図 2.7.3.3-34 及び図 2.7.3.3-35 に示す。

初回投与時において、VAS の変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には −20.5±8.74 でピークに達し、投与 12 週後には−15.6±8.68 となった。プラセボ群では投与 4 週後に−6.2±4.67、投与 12 週後に−3.2±3.95 と顕著な変化は認められなかった。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。

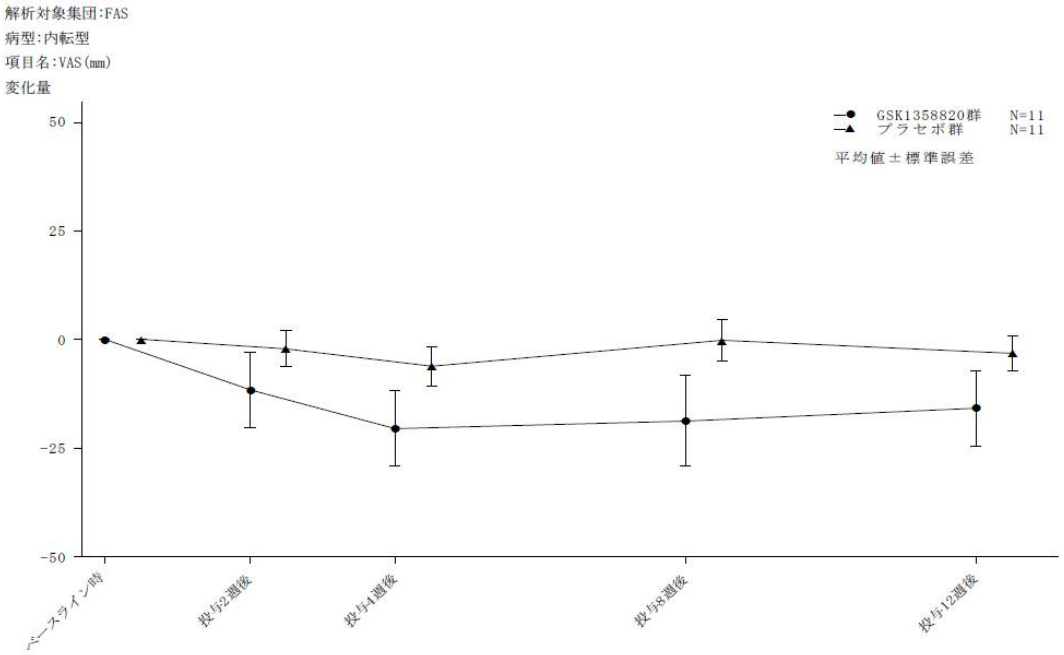


図 2.7.3.3-33 VAS の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-7-1-1

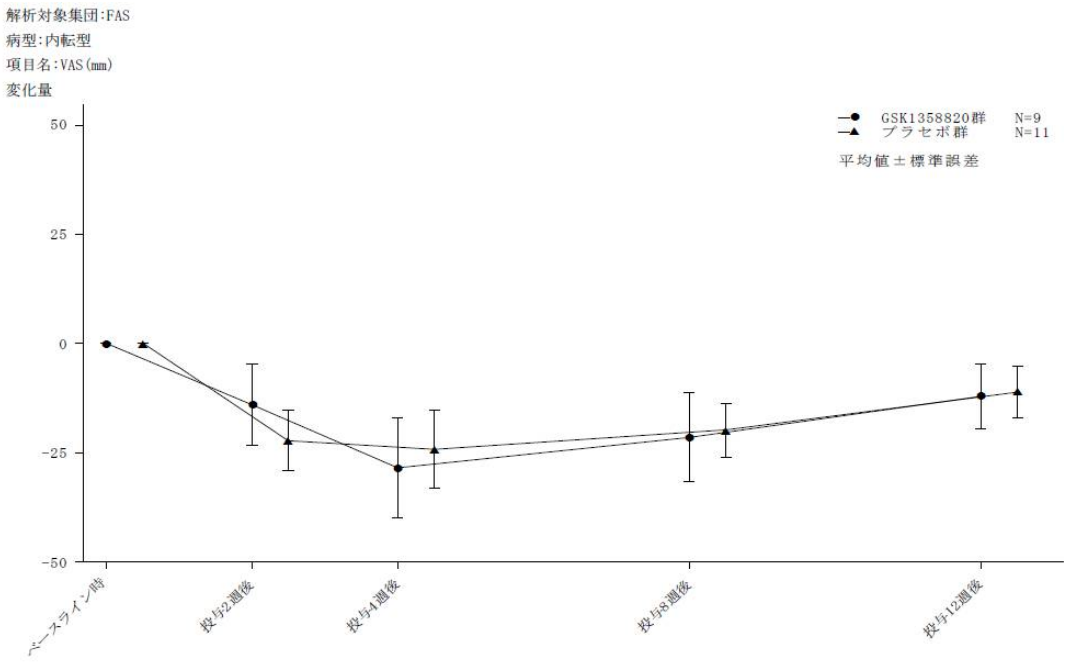


図 2.7.3.3-34　　VAS の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-7-1-2

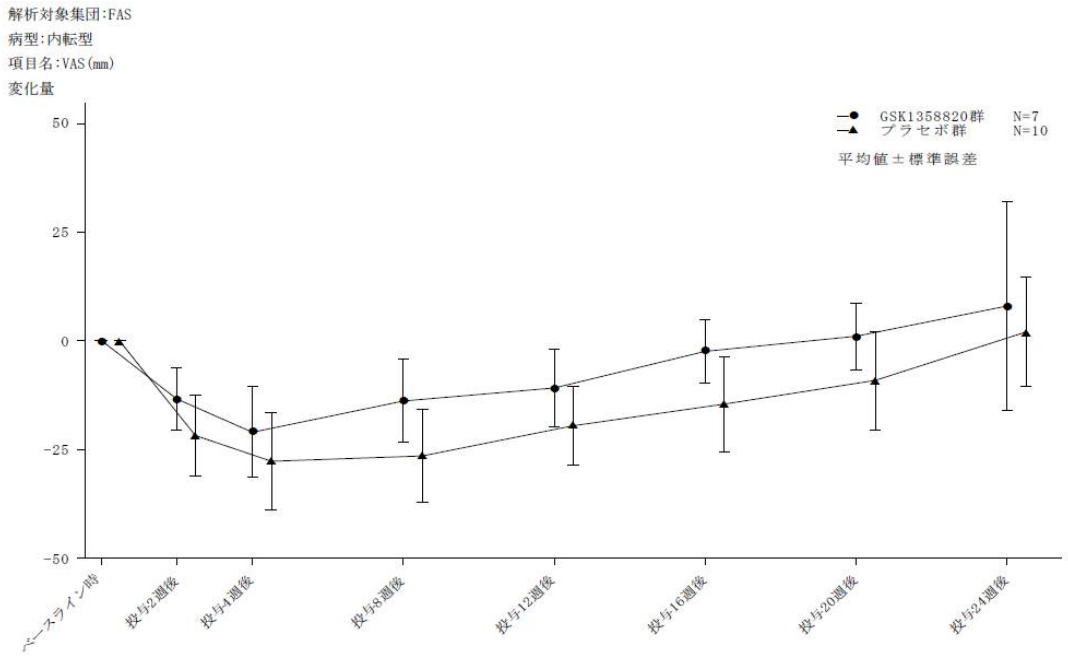


図 2.7.3.3-35　　VAS の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-7-1-3

2.7.3.3.2.2. 外転型痙攣性発声障害の被験者における結果

2.7.3.3.2.2.1. 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量

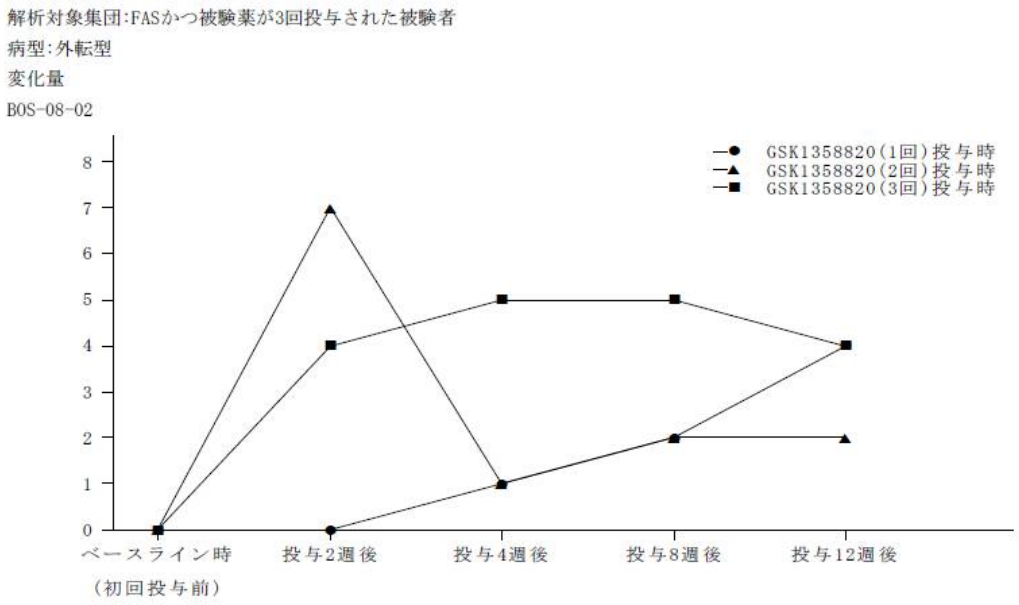
外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例の投与 4 週後の異常モーラ数の変化量は、−2 及び 1 であった。

2.7.3.3.2.2.2. 各評価時点の異常モーラ数の変化量

初回投与時の異常モーラ数は、1 例ではベースライン時の 15 から投与 8 週時に 10 へと減少し、投与 12 週後に 12 となったが、もう 1 例はベースライン時の 7 から徐々に増加し、投与 12 週後に 11 となった。再投与 1 回時及び再投与 2 回時にも本剤投与による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。そのため、事後統計解析として投与回数ごとの各評価時点の異常モーラ数の変化量について被験者別推移図を作成した。

反復投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量（事後統計解析）

投与後 12 週までの異常モーラ数について、初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごとの異常モーラ数の変化量を検討した。その結果、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（図 2.7.3.3-36）。



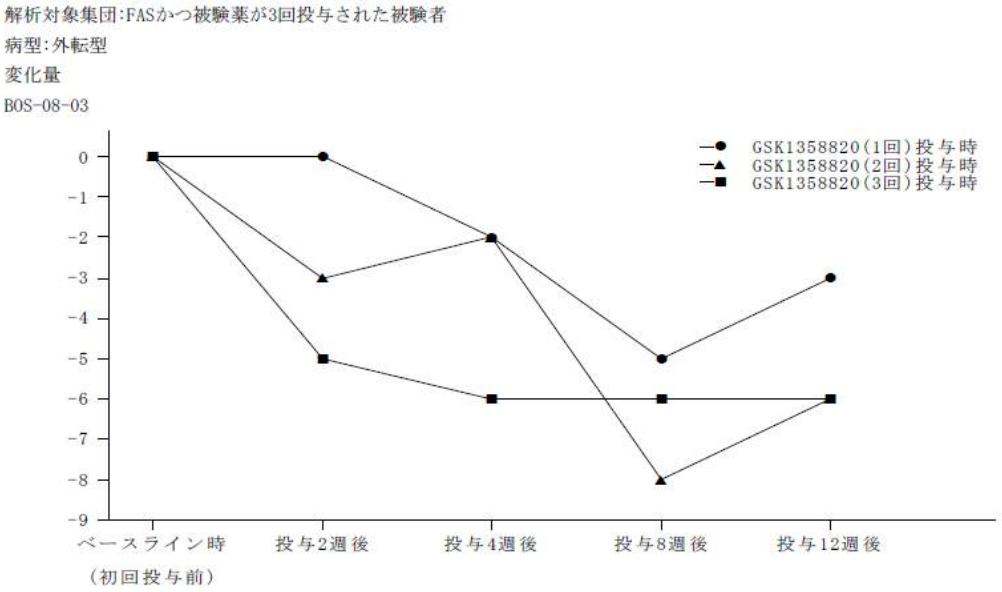


図 2.7.3.3-36　　投与回数ごとの各評価時点の異常モーラ数 被験者別
（初回投与前のベースライン値を使用した変化量、外転型痙攣性発声障害）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-10-2

2.7.3.3.2.2.3.　　GRBAS 尺度

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）であり、声の総合的異常（G）はベースライン時にそれぞれ 2 及び 1 であったが、投与 2 週後には 2 例ともに 0、投与 4 週後に 1 及び 0 と判定された。また、気息性（B）は 2 例ともにベースライン時には 1 であったが、投与 2 週後には 0 と判定された。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。

2.7.3.3.2.2.4. VHI の変化量

各評価時点の VHI の変化量に、顕著な変化は認められなかった。

2.7.3.3.2.2.5. VAS の変化量

各評価時点の VAS の変化量に、顕著な変化は認められなかった。

2.7.3.3.2.2.6. 公表されている臨床報告での有効性

BTX-SD-01 試験で得られた本剤の有効性結果を補足することを目的として、外転型痙攣性発声障害に対する A 型ボツリヌス毒素投与の臨床報告の有効性データを以下に記載した。日本人の外転型痙攣性発声障害患者に対する報告は 1 報のみであり、症例数も 4 例と限られていた。

痙攣性発声障害に対して本剤を投与した後の転帰が不良となる要因として、一般的に「外転型である」ことが知られているが、代替治療が限られていることもあり、治療方針の決定に際してこれらの要因を考慮すべきとする報告はみられない。

[Brin, 1998]

本報告は、ジストニア患者 1,448 例（喉頭ジストニア患者 901 例を含む）を対象とした大規模な症例集積研究であった。有効性の評価には、本剤の効果の発現及び持続時間、並びに視覚的評価スケールである PNF（0%：発声不能～100%：正常）を用いた。

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。PNF スケールは投与前後で 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（表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7）。

表 2.7.3.3-6 本剤投与量、効果の発現、ピーク及び持続期間（外転型痙攣性発声障害）

病型	例数	来院回数	投与量 [単位±SD (範囲)]	効果の発現時期 (日±SD)	効果のピーク時期 (日±SD)	効果持続期間 (週±SD)
外転型	108	840	2.163±1.07 (0.5~6.25)	4.1±5.5	10.0±12.5	10.5±12.2

表 2.7.3.3-7 PNF の変化（外転型痙攣性発声障害）

病型	例数	来院回数	PNF(%) ±SD		
			初回投与時	最終投与後	最終投与後−初回投与時
外転型	108	840	54.8±21.9	66.7±23.4	16.3±11.7 ($p<0.05$)

[Blitzer, 1992]

本試験は、外転型喉頭ジストニア患者を対象とした非盲検試験であった。有効性の評価には患者、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）を用いた。

外転型喉頭ジストニア患者全体において、機能評価スケールの投与前スコア［平均値（範囲）］は 31%（5～85%）であった。（表 2.7.3.3-8）。投与後の平均最高スコアは 70%（40～95%）であり、平均改善率は 39%（5～85%）であった。投与前に声の震えが認められた患者の結果（平均最高スコア：65%、平均改善率：35%）は、患者全体と比較して低く、他の筋にジストニア及び声の震えが認められた患者（平均最高スコア：58%、平均改善率：30%）でも患者全体と比較して低かった。（表 2.7.3.3-9）。限局性の発声障害を有する患者で、最も良い結果（平均最高スコア：70%、平均改善率：42.4%）が認められた。

表 2.7.3.3-8　本剤投与を受けた外転型喉頭ジストニア患者の特性

Characteristics of Patients with Abductor Laryngeal Dysphonia: Treatment with Botox.	
Average initial percentage of function	31% (Range: 5-85%)
Average best postinjection of function	70% (Range: 40-95%)
Average percentage of improvement	39% (Range: 5-85%)

表 2.7.3.3-9　外転型喉頭ジストニア患者における本剤の有効性

	Initial (%)	Best Avg. (%)	Improvement (%)
1. Focal	27.6	70	42.4
2. Tremor	30	65	35
3. Combined dystonia and tremor	28.3	58	30
4. All patients	31	70	39

本剤は 32 例中 6 例で片側の後輪状披裂筋に、追加投与が必要と判断された 26 例で両側の後輪状披裂筋に投与された。片側投与の 6 例における投与前の症状は、全体と比較して軽度であった（機能評価スケール：片側投与が 46.6%、全体が 31%）。9 例の患者には、両側の輪状甲状筋への投与と両側の後輪状披裂筋の投与が行われた。後輪状披裂筋への投与と甲状軟骨形成術が行われた 3 例では、最も良い平均最高スコア（82%）がみられ、平均改善率は 52%であった。

[Ludlow, 1992]

本試験は、内転型痙攣性発声障害（140 例）、外転型痙攣性発声障害（21 例）、及び音声振戦症（17 例）患者を対象に、本剤を片側又は両側に投与する非盲検の大規模コホート研究であった。

有効性の評価には、患者から報告された投与ごとの症状の頻度、気息音及び嚥下障害に関する副作用を用いた。患者は気息音、嗄声、音量、緊張、途切れ、痙攣、振戦、音の高さ、嚥下について患者日誌に記録した。その際の評価スコアは、顕著な改善（＋3）～軽微な改善（＋1）、変化なし（0）、軽微な悪化（－1）～顕著な悪化（－3）とした。

有効性の評価項目は、最大効果の持続期間（緊張、途切れ、痙攣及び振戦が最も高いプラス値であった日数）、効果持続期間（最大効果の持続期間に緊張、途切れ、痙攣及び振戦が減少しても依然としてプラス値であった日数を加算）、気息音又は嚥下障害の持続時間（患者が嚥下又は気息音に関してマイナス値を記録した日数）等とした。

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いて、平均投与量は 31.25 単位であった。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（表 2.7.3.3-10）。気息音又は嚥下障害の持続時間はそれぞれ、10.30 日及び 12.214 日であった。

表 2.7.3.3-10　内転型痙攣性発声障害、外転型痙攣性発声障害、及び音声振戦症患者における本剤両側投与の有効性

Measure	ADD SD (n=182)	ABD SD (n=31)	p-value of F-ratio[a]	Tremor (n=27)	p-value of F-ratio[b]
Amount/muscle (U) (SD)	4.43 (4.64)	14.16 (12.98)	0.0001	3.491 (1.702)	NS
Dosage/series (U) (SD)	10.163 (10.583)	31.25 (23.5)	0.0001	14.61 (16.75)	NS
Duration dysphagia (day) (SD)	7.13 (12.125)	12.214 (10.49)	0.04	5.06 (6.07)	NS
Duration breathy (day) (SD)	10.85 (15.63)	10.30 (14.95)	NS	16.27 (15.92)	NS
Duration flu-like symptoms (day) (SD)	1.95 (0.248)	2.03 (0.183)	NS	2.05 (0.229)	NS 0.08
Duration maximum benefit (day) (SD)	81.56 (47.092)	52.52 (78.74)	0.01	59.75 (42.58)	NS 0.08
Duration benefit (day) (SD)	113.71 (61.699)	76.208 (88.461)	0.01	91.812 (66.599)	NS

ADD SD: 内転型痙攣性発声障害患者、ABD SD: 外転型痙攣性発声障害患者、Tremor: 音声振戦症患者、
NS: Not Significant
a. F-ratio computed on a one way ANOVA comparing ADD SD and ABD SD groups.
b. F-ratio computed on a one way ANOVA comparing ADD SD and tremor groups.

[Stong, 2005]

本報告には有効性に関する記載はなかった。

[Woodson, 2006]

本症例集積研究は、外転型痙攣性発声障害患者を対象として、左右非対称な増量プロトコールを用いて後輪状披裂筋への本剤投与を行った経験を報告したものであった。

有効性の指標として、患者満足度に基づく 4 段階の評価（Very good、Good、Fair、Poor）を行った。その結果、17 例中 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（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11　　外転型痙攣性発声障害患者における本剤投与の患者満足度

Type	Gender	Dom PCA Units	Abductor Control	Voice Outcome
AB	F	10	Yes	Very good
AB	F	10	Yes, but breathy	T plasty ⇒ good
AB	F	15	Yes	Very good
AB	F	10	Yes	Very good
AB	F	10	Yes	Very good
AB	F	15	No (dyspnea)	Breathy
AB	F	25	Yes	Good
AB	F	10	Yes	Good
AB	F	10	Improved	Breathy
AB	M	15	Yes	Fair, breathy
AB	M	10	Yes	Very good
AB	M	20	Yes	Very good
AB	M	20	Yes	Fair, breathy
AB	M	10	Yes	Very good
Mixed	F	15	Yes	Fair
Mixed	F	10	Yes	Very good
Mixed	F	10	Yes	Good

AB: 外転型痙攣性発声障害患者、Mixed: 混合型痙攣性発声障害患者、PCA：後輪状披裂筋
Notes: Results are for 17 patients who completed the protocol. Abductor control was assessed by unblended perceptual assessments. Outcome was based on patient satisfaction.

[Bielamowicz, 2001]

本試験では、外転型痙攣性発声障害患者 15 例を対象に、本剤の後輪状披裂筋への経皮的投与手技を、同筋肉への内視鏡を用いた投与手技と比較した。

有効性評価のために、患者に 5 つの文章の音読及び母音の持続発声をさせ、その音声を 2 名の言語聴覚士が評価した。評価者は気息音、harshness 及び声の震えの 3 つの観点で、症状の重症度を 4 段階評価した（0：正常～3：会話の理解度が著しく障害される状態）。また、投与前後の音声を比較して症状の変化を評価した。評価スコアは、軽度～中等度の悪化（-1）、変化なし（0）、軽度～中等度の改善（+1）、正常化（+2）とした。また、顕著な母音の途切れ数、気息音の交じる途切れ数、声の震えた回数をカウントした。患者の主観的評価は投与後の音声記録時に実施し、患者は症状の変化を 3 段階（改善なし、やや改善、顕著な改善）で記録した。

本剤が投与された 15 例（女性 12 例、男性 3 例）のうち、11 例で少なくともいずれかの手技において本剤投与によるベネフィットが報告された。この 11 例中 4 例では、本剤の初回投与時には患者の主観的なベネフィットが報告されず、2 回目の投与後にのみ報告された。

気息音の交じる途切れ数（平均）について、各患者の投与前後の推移を図 2.7.3.3-37 に示す。いずれの投与手技でも投与前の 10 回から投与後の 8 回へ減少したが、統計学的に有意な差は認められなかった（内視鏡的手技：p=0.37、経皮的手技：p=0.08）。内視鏡的手技による途切れ数の減少は平均 1.4 回であり、経皮的手技による減少は 1.3 回であった（図 2.7.3.3-38）。

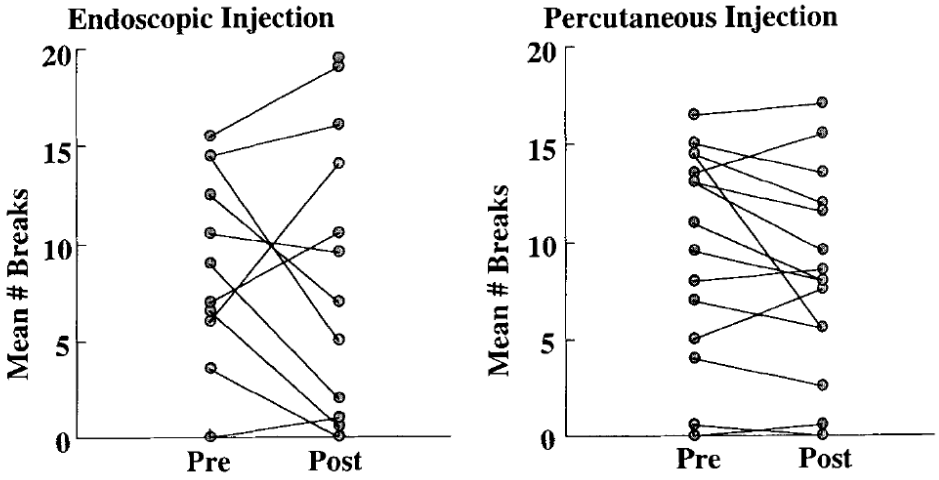


図 2.7.3.3-37　外転型痙攣性発声障害患者における気息音の交じる途切れ数の平均値の推移（投与手技別）

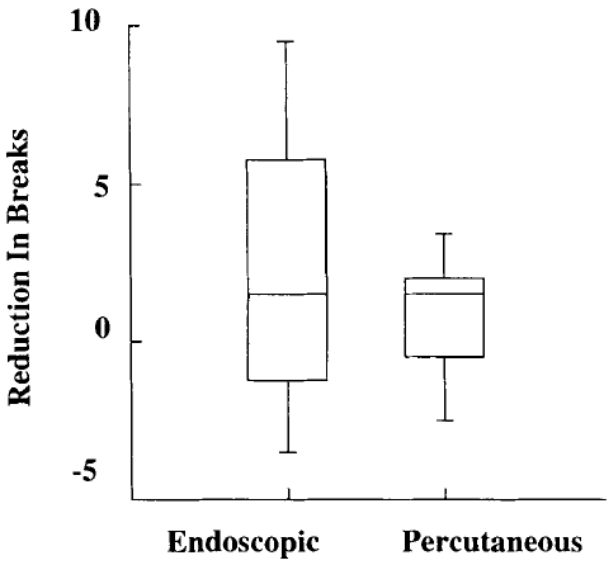


図 2.7.3.3-38　外転型痙攣性発声障害患者における気息音の交じる途切れ数の変化の中央値、平均値の分布及び SE（投与手技別）

後輪状披裂筋へ本剤を投与した後の、患者の主観的評価及び言語聴覚士による評価の結果を表 2.7.3.3-12 に示す。カイ 2 乗検定の結果、これらの評価の間には相関関係が示されなかった（p=0.75）。

表 2.7.3.3-12　外転型痙攣性発声障害における
患者の主観的評価及び言語聴覚士による評価の分布

Speech-Language Pathologist Ratings	Patient Ratings		
	No Improvement	Some Improvement	Significant Improvement
-1.0	1	1	1
-0.5	1	0	0
0.0	7	3	4
0.5	0	1	0
1.0	2	3	1
1.5	0	0	1
Total	11	8	7

Speech-language pathologist ratings were averaged across raters, with rating of 0 meaning no appreciable difference, +1 representing mild to moderate improvement, -1 representing mild to moderate decrement, and +2 representing normalization of symptoms.

患者の主観的評価に関して 2 つの手技に有意差は認められなかった。（p=0.72）。また、ベネフィットを感じている患者であっても、言語聴覚士による気息音の交じる途切れ数に有意な減少はみられなかった（p=0.86）。しかしながら、本剤によって「やや改善」したと報告した患者は、「変化なし」とした患者と比較して途切れ数の減少が大きかった（図 2.7.3.3-39）

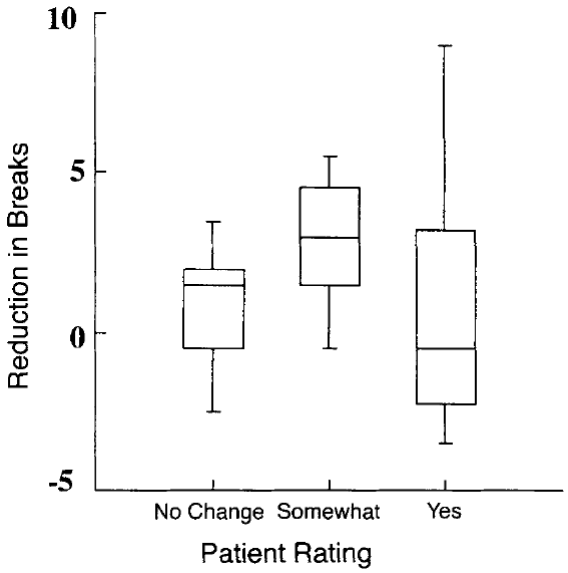


図 2.7.3.3-39　外転型痙攣性発声障害患者における途切れ数の変化の中央値、平均値の分布及び SE（本剤投与後の患者の主観的評価結果別）

[Klein, 2008]

本報告は、外転型痙攣性発声障害患者を対象とした症例集積研究で、主要目的は両側の後輪状披裂筋への本剤投与後の発声の予後を、VRQOL を用いて検討することであった。VRQOL は初回来院時と電話によるフォローアップ時に収集され、投与前後の調査の平均間隔は 36 日（範囲：21～45 日）であった。

調査の結果、37 回中 33 回の投与（89%）で改善がみられた。3 回の投与では改善が得られず、1 回の投与では VRQOL が悪化した。全体として、VRQOL の投与前平均スコアは

38.6（範囲：0～93.5）、投与後は 57.9（範囲：20～100）であり、平均改善スコアは 19.8（範囲：-5～52.5）であった。

[Cyrus, 2001]

本試験では、外転型痙攣性発声障害患者を対象として、会話の途切れ時に不適切に活性化する内喉頭筋を特定することを目的とした試験に続き、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。

本剤投与による効果は患者間で異なっており、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。

[Ford, 1992]

本報告は、痙攣性発声障害患者 58 例に本剤を経口的又は経皮的アプローチで投与し、その後 6 ヵ月以上追跡した症例集積研究であった。大多数の患者は正確な位置に投与するために間接喉頭鏡を用いて経口的アプローチで投与していた。

有効性評価には、声質分析、音響的解析、聴覚印象的判定、流暢性評価（指定された文章を読むのにかかる時間、発声が途切れた言葉の割合、異常発声された言葉の割合）等が用いられた。

本剤投与 1 ヵ月後の評価を行った 27 例の痙攣性発声障害患者（病型の内訳は不明）を有効性評価の対象とした。母音持続発声時に発声機能解析器を用いて行った測定では、患者間で有意な差は認められなかった。投与後の声質分析結果（信号対雑音比、緊張度、揺らぎ、及び基本周波数の SD）は、投与前と比較してほとんど変化が認められなかった。しかしながら、会話音声及び指定された文章の音読では、本剤による有効性が認められた。その結果を表 2.7.3.3-13 に示す。投与 1 ヵ月後には、指定された文章を読むのにかかった平均時間が 4.5 秒近く短縮し、異常発声された言葉の割合が 41%低下し、声の途切れが認められた言葉の割合も 26%低下した。聴覚印象的判定において、80%の患者で投与 1 ヵ月後に声の改善が認められ、12%で改善は不確かと判定され、8%では悪化した。

表 2.7.3.3-13　　痙攣性発声障害患者における本剤投与 1 ヵ月後の音読に関する有効性

Function	Subjects	Mean change	S.D.	p-value
Words in abnormal voice (%)	27	-41.37	43.4518	0.0001
Words with breaks (%)	27	-26.14	19.1573	0.0001
Time required to read	27	-4.38	9.8125	0.0284

本報告で転帰を決定する因子に関する解析がなされた結果、患者の年齢及び治療前の症状の持続期間は転帰への影響が少なかった。投与前の声質分析結果も投与後の結果と相関しなかった。転帰を決定する際の主な要因は診断であった。内転型痙攣性発声障害患者 27 例におけるランクに基づく主観的な転帰は、外転型又は混合型の 11 例よりも有意に良好であった（図 2.7.3.3-40）。内転型痙攣性発声障害患者の平均ランクは 15.5（1～38）であり、他の

病型の患者は 29.4 であった。本報告では、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。

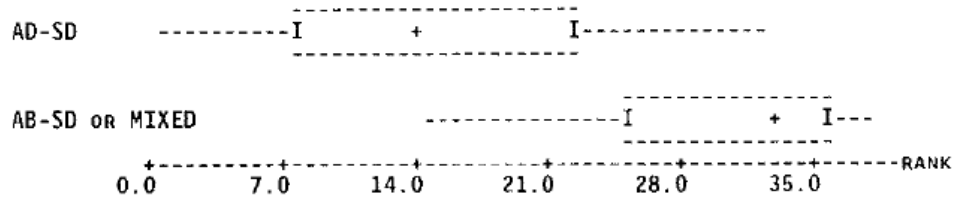


図 2.7.3.3-40　内転型、外転型及び混合型痙攣性発声障害患者における治療効果に基づく平均ランク

[Ludlow, 1991]

本報告は、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を対象とした症例集積研究であった。有効性を評価するために、音読にかかる時間、周期性発声を含む時間の割合、及び無声子音の継続時間を測定した。

10 例の対象患者のうち 6 例において、最終投与後 2 週間で患者及び言語聴覚士の評価により本剤投与による効果があったと報告された。この 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。患者自身がベネフィットを感じられなかった 4 例中 3 例では 5 単位の用量が投与されており、ベネフィットが感じられた患者で使用された用量より低かった。この 4 例では、初回投与後に嚥下障害（最長 7 日間持続したが、誤嚥はなかった）及び気息音の増加（1～3 週間持続）が認められ、これらの有害事象は一時的であったが、その後の投与が制限された。

言語聴覚士による音声評価では、周期性発声を含む時間の割合の平均が 4 例で減少した（図 2.7.3.3-41）。そのうち 2 例はベネフィットを感じていたが、残りの 2 例はしていなかった。周期性発声を含む時間の割合には本剤投与後も有意な変化が認められなかった（p=0.63）。

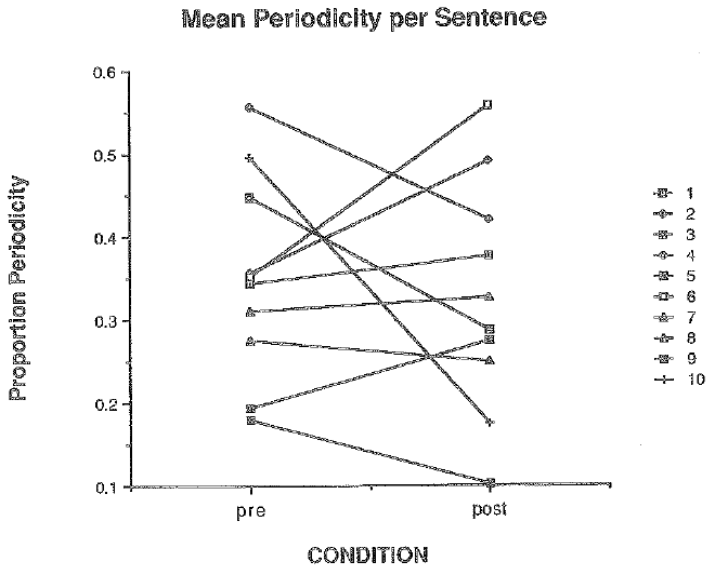


図 2.7.3.3-41　　外転型痙攣性発声障害患者における周期性発声を含む平均時間の推移

音読にかかる平均時間は本剤投与後 10 例中 8 例で減少した（図 2.7.3.3-42）。大きく増加した 1 例はベネフィットを感じていなかった。音読にかかる平均時間は、患者全体で有意な減少が認められた（p=0.0096）。

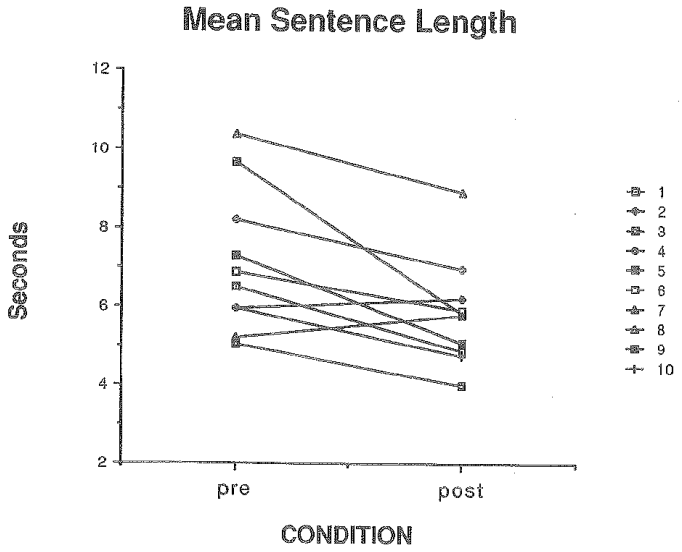


図 2.7.3.3-42　　外転型痙攣性発声障害患者における音読にかかる平均時間の推移

無声子音の平均継続時間は 10 例中 5 例で減少し、3 例で変化がみられず、2 例で増加した（図 2.7.3.3-43）。本剤投与による有意な変化は認められなかった（p=0.16）。

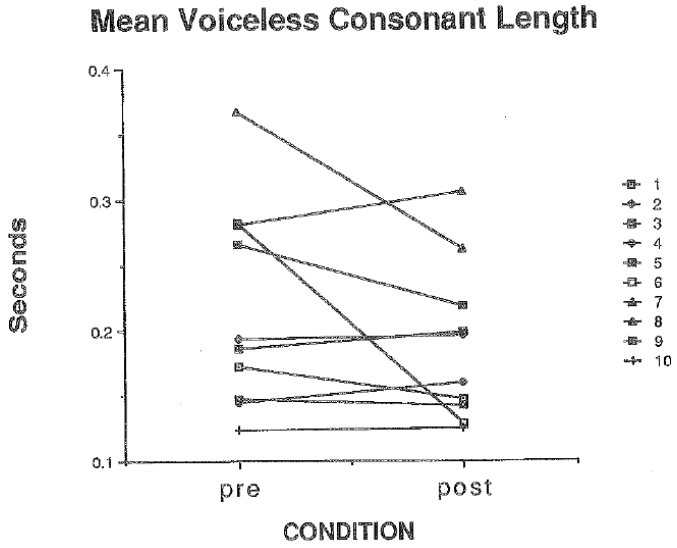


図 2.7.3.3-43　　外転型痙攣性発声障害患者における無声子音の平均継続時間の推移

[Meleca, 1997]

本研究では、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により投与が行われた外転型痙攣性発声障害患者 6 例に対し、投与手技の評価として声の改善（3 段階評価：改善、変化なし、悪化）、投与手技の不快感（1：最小限の不快感～5：極度の不快感）、副作用（血腫、頚部不快感、嚥下障害、感染及び息苦しさ等の投与手技によると考えられる事象）、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）について電話による調査を実施した。

すべての患者で経輪状甲状間膜アプローチが好ましいと評価された（表 2.7.3.3-14）。このうち 2 例で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等であると評価した。経輪状甲状間膜アプローチによる投与手技の不快感（平均スコア 1.75）は、側面からのアプローチ（平均スコア 3.75）よりも少なかった。全体的な満足度は投与手技に因らず、5～7 の範囲（平均 5.83）であった。

また、技術的に容易であり、迅速に実施可能で、かつ患者へのストレスが少ないという理由により、著者からも経輪状甲状間膜アプローチが好まれた。

表 2.7.3.3-14　　外転型痙攣性発声障害患者における本剤投与手技の比較

Patient no.	Sex	Age (yr)	Which method provided better voice?	Discomfort scale (1-5)		Which method produced more discomfort?	Injection technique preferred by the patient	Overall satisfaction scale with either technique (1-7)
				RC	TC			
1	F	61	Same	4.5	1.0	RC	TC	5.5
2	F	32	TC	3.0	1.5	Same	TC	6.5
3	M	21	Same	5.0	1.0	RC	TC	5.0
4	M	42	Same	4.0	2.0	RC	TC	5.5
5	M	52	TC	3.0	2.0	RC	TC	5.5
6	F	47	Same	3.0	3.0	Same	TC	7.0
Mean	-	43	-	3.75	1.75	-	-	5.83

RC= Lateral retrocricoid injection technique; TC= transcricoid injection technique
The discomfort scale ranges from 1-5: 1, minimal discomfort; and 5, extreme discomfort.
The overall benefit scale, regardless of injection technique used ranges from 1-7: 1, very dissatisfied; 4, neutral; and 7, very satisfied.

[Meyer, 2013]

本報告は、本剤投与が行われている痙攣性発声障害患者を対象として、発声障害による仕事の生産性及び就労傾向を調査することを目的とした横断研究であった。

就労中の 72 例（内転型 67 例、外転型 5 例）において、各評価項目の本剤投与後の最高値と最低値を比較した（表 2.7.3.3-15）。その結果、休業による損失が 4.4%減少（p=0.03）、就業中の効率低下に伴う損失が 28.1%減少（p<0.001）、仕事の生産性の低下が 29.4%減少（p<0.001）、活動障害が 21.4%減少した（p<0.001）。

表 2.7.3.3-15　就労中の痙攣性発声障害患者における仕事の生産性及び活動障害に関する質問票の結果

Measure	Best Week	Worst Week	Worst Week-Best Week	P Value**
% WM (n=69): Percent Missed Work Due to Voice: Absenteeism				
Mean (SD)	1.1 (6.7)	5.5 (15.3)	4.4 (16.1)	0.03
95% CI for mean	(0, 2.7)*	(1.8, 9.2)		
Median (range)	0 (0–50)	0 (0–80)		
% WI (n=71) :Percent Work Impairment Due to Voice: Presenteeism				
Mean (SD)	12.0 (21.9)	40.1 (30.5)	28.1 (30.2)	< 0.001
95% CI for mean	(6.8,17.2)	(32.9, 47.3)		
Median (range)	0 (0–100)	30 (0–100)		
% WPI (n=69) :Percent Work Productivity Impairment Due to Voice				
Mean (SD)	12.8 (22.9)	42.1 (31.2)	29.4 (31.9)	< 0.001
95% CI for mean	(7.2,18.2)	(34.6, 49.6)		
Median (range)	0 (0–100)	30 (0–100)		
% AI (n=71) :Percent Activity Impairment Due to Voice				
Mean (SD)	8.9 (18.6)	30.3 (28.3)	21.4 (24.9)	< 0.001
95% CI for mean	(4.5,13.3)	(23.6, 37.0)		
Median (range)	0 (0–100)	20 (0–100)		

Absenteeism：休業による損失、Presenteeism：就業中の効率低下に伴う損失、WPI：仕事の生産性の低下、AI：活動障害
CI= confidence interval; SD=standard deviation.
Sample includes individuals currently working and treated with BTX injection therapy for ≥ 1yr.
Best Week and Worst Week refer to the best- and worse-voicing week over the last injection cycle.
*lower bound was negative and was adjusted to 0; ** P value for paired t test.

[Rontal, 1991]

本報告では、外転型痙攣性発声障害患者 6 例に対し、経皮的アプローチを用いた筋電図ガイド下で、輪状甲状膜から本剤 15 単位を後輪状披裂筋に片側投与した。2 人目の手術者が光ファイバー喉頭鏡により針が後喉頭壁に入り、貫通していないことを確認した。

この予備的研究の対象患者 6 例のうち女性は 3 例であり、罹患期間は 1～5 年であった。

対象患者 6 例中 5 例で音声及び発話の改善が認められた（表 2.7.3.3-16）。しかしながら、1 例の患者は 5 回の本剤投与を試みた後でも、痙攣及び重度の気息音がない機能的音声を得ることができなかった。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しなかった。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。

表 2.7.3.3-16　外転型痙攣性発声障害患者の背景及び有効性

Patient	Age	Sex	Voice Improvement Postinjection*	Time Between Injection and Voice Improvement
1. Y.S.	46	F	Mild/moderate	3 days
2. J.P.	36	F	Mild	3 days
3. L.R.	42	M	Moderate	7 days
4. G.H.	48	M	Dramatic	2 months
5. W.R.	45	M	Dramatic	2 months
6. P.M.	46	F	Dramatic	7 days

* Clinical perceptual judgement of the magnitude of reduction in the number and severity of abductor laryngeal spasms (none, mild, moderate, dramatic).

[Damrose, 2004]

本報告では、痙攣性発声障害患者を対象として本剤の有効性を 2 年間にわたり評価することを目的とした。

有効性の評価には、患者及び対照群の音声記録を専門家 3 名及び非専門家 3 名が単盲検下で評価した、7 段階の重症度評価（1：正常又は無症状～7：かなり重度の障害）を用いた。評価タイミングは以下のとおりであった。

評価タイミング	定義
T1	試験登録時 （本剤の投与経験のない患者は本剤初回投与前、投与経験がある患者は本剤再投与前）
T2	T1 の 6 週間後
T3	T1 から 12 ヵ月以上経過後の再投与直前
T4	T3 の 6 週間後
T5	T3 から 12 ヵ月以上経過後の再々投与直前
T6	T5 の 6 週間後

痙攣性発声障害患者（内転型 97 例、外転型 5 例）における T1～T6 時点までの重症度評価スコア及び対照群の結果を、表 2.7.3.3-17 に示す。対照群の評価スコアは平均 1.187 であった。患者の評価スコアは試験開始時（T1 時点の平均スコア 4.258）及び試験終了時（T6 時点の平均スコア 3.477）に対照群と比較して有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。患者では、本剤の投与 6 週後に改善がみられた（T2 時点 3.569、T4 時点 3.300、T6 時点 3.477）。また、改善効果は本剤投与直後ではない 1 年後及び 2 年後まで維持されていた（T3 時点 3.709、T5 時点 3.654）。

表 2.7.3.3-17　痙攣性発声障害患者における重症度評価の平均スコア

	N	Overall mean rating of symptom severity*
Controls	66	1.187
T1	91	4.258
T2	63	3.569
T3	59	3.709
T4	41	3.300
T5	33	3.654
T6	22	3.477

*Ratings are on a scale of 1 (normal/asymptomatic) to 7 (very severely impaired).

対応のあるt検定の結果及び95%信頼区間において、T1～T3時点までの変化及びT1～T5時点までの変化に統計学的有意差が認められた（それぞれp<0.002、p<0.004）。T3～T5時点までは有意な変化はみられなかった。表 2.7.3.3-18に示したように、最大の改善は試験登録後の最初の1年で認められた。T5～T6時点までの変化に有意差はなかったが、これはT5時点の評価スコアは既に試験登録時と比べてかなり改善していたため、更なるベネフィットが最小限であった可能性がある。

表 2.7.3.3-18　　痙攣性発声障害患者における重症度評価の平均変化量

	Means	Mean Difference	N	p-value*	95% Confidence interval
T1–T2	4.315–3.573	0.742	59	0.001	(0.418,1.066)
T3–T4	3.871–3.333	0.538	40	0.001	(0.261,0.816)
T5–T6	3.783–3.477	0.306	22	0.201	(-0.176,0.788)
T1–T6	4.347–3.640	0.707	19	0.010	(0.195,1.219)

*Computed by paired-sample t-test (two-tailed).

内転型痙攣性発声障害患者と外転型痙攣性発声障害患者では、どの評価タイミングにおいても評価スコアに有意差は認められなかった。また、内転型痙攣性発声障害患者のうち、A型ボツリヌス毒素の投与経験を有する患者及び投与経験を有さない患者においても有意な差はみられなかった。

[熊田, 2004]

本報告は、日本人痙攣性発声障害患者に対するA型ボツリヌス毒素投与の治療成績をまとめた症例集積研究であった。

内転型痙攣性発声障害の患者数は260例、総投与回数は1486回であった。外転型痙攣性発声障害は4例のみであった。内転型の女性患者は209例（80.4%）と、女性の割合が非常に高かった。初回投与時の平均年齢は35.7歳（範囲：15～79歳）。男女別にみると、男性51例においては平均40.0歳（範囲：21～72歳）、女性209例においては平均34.7歳（15～79歳）であった。

1991年5月～1994年6月までにA型ボツリヌス毒素製剤の甲状披裂筋内注入術を施行された内転型15例の有効投与35回の有効週数の分布を、図 2.7.3.3-44に示す。有効週数の平均は17.3週であった。一方、図 2.7.3.3-45は2002年に施行されたA型ボツリヌス毒素の甲状披裂筋内注入術の投与間隔の分布を示すものである。平均投与間隔は3.2ヵ月であった。従って、ここに示された投与間隔は、先に述べた有効期間をかなり反映していると考えられる。ただし、投与間隔は有効期間よりもやや短い傾向があり、これは投与セッションが月に1回しかないため、前回投与の効果が消えないうちに早めに次の投与を希望する場合が多いことを反映していると考えられる。

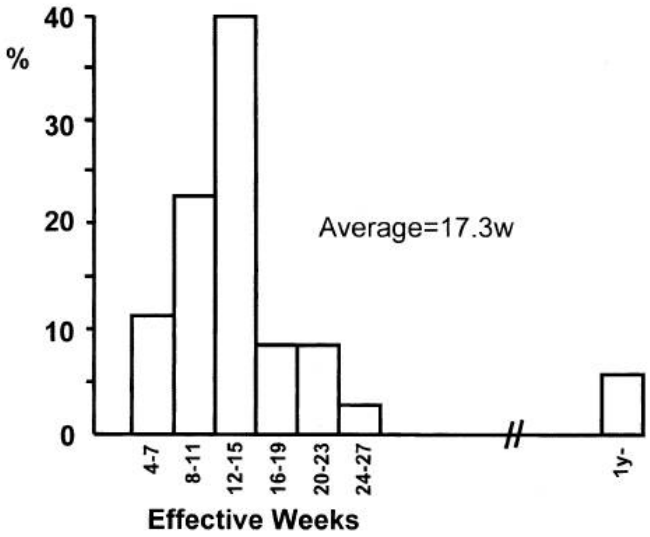


図 2.7.3.3-44　　A 型ボツリヌス毒素製剤の甲状披裂筋内注入術施行 15 例（有効注射 35 回）における有効週数の分布

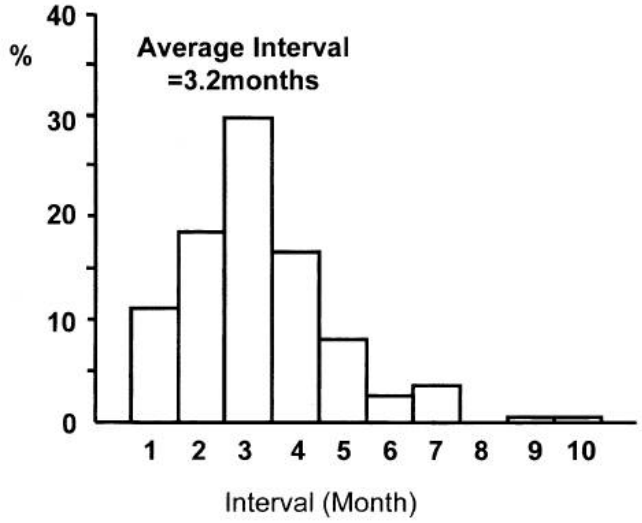


図 2.7.3.3-45　　2002 年に施行された A 型ボツリヌス毒素の甲状披裂筋内注射術の投与間隔の分布

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であり、外転型は 4 例のみであった。外転型の 4 例とも、効果は内転型ほど劇的ではなかったと述べられている。

[Tisch, 2003]

本試験は、痙攣性発声障害患者 169 例の症例集積研究であり、そのうち 144 例が本剤投与を受けた。本試験は前向き試験であった。

有効性の主観的評価として、痙攣性発声障害の重症度の 4 段階評価（1：軽度、2：中等度、3：重度、4：極めて重度）及び転帰の 4 段階評価（1：excellent、2：very good、3：satisfactory、4：unsatisfactory）を行った。転帰の客観的評価には、音響的及び空気力学的測

定値の変化、並びにストロボスコープ付き光ファイバー喉頭鏡による所見を行った。また、初回投与の前後に USDRS を実施した。

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%）における、重症度評価、本剤投与量、転帰の主観的評価、効果の持続時間及び本剤投与回数についての結果を表 2.7.3.3-19 に示す。各患者における転帰の主観的評価（中央値）は、63.9%が excellent、18%が very good、14.5%が satisfactory、3.5%が unsatisfactory 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（転帰の主観的評価の中央値が 2.5 超として定義）と評価した患者の割合が内転型痙攣性発声障害患者よりも多かった（外転型：5/11 例、内転型：20/128 例）（表 2.7.3.3-20）。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）が確認された。

表 2.7.3.3-19　痙攣性発声障害患者における本剤投与量、重症度評価及び転帰の主観的評価及び効果持続期間

	重症度評価 [1]	本剤投与量（単位）	転帰の主観的評価 [2]	効果持続期間（月）	投与回数
平均値±SD	2.32±0.55	1.85±0.31	1.68±0.74	4.04±2.21	7.58±7.12
中央値	2	2	1	4	5

1. 重症度評価　1=軽度、2=中等度、3=重度、4=極めて重度
2. 転帰の主観的評価　1=excellent、2=very good、3=satisfactory、4=unsatisfactory

表 2.7.3.3-20　痙攣性発声障害患者における本剤の有効性のサブグループ解析

		Poorer outcome[a]		Univariate		Multivariate		
		No (114)	Yes (25)	Odds ratio	p	Odds ratio	(95% CI)	p
Sex	F	71 (62%)	17 (68%)	1	-	1	-	-
	M	43 (38%)	8 (32%)	0.78	0.59	1.17	(0.41,3.3)	0.77
Age	<49	43 (38%)	6 (24%)	1	-	1	-	-
	50–64	40 (35%)	6 (24%)	1.08	0.91	0.92	(0.26,3.2)	-
	>65	31 (27%)	13 (52%)	3.01	0.036	2.83	(0.95,8.42)	0.049
Type SD	Adductor	108 (95%)	20 (80%)	1	-	1	-	-
	Abductor	6 (5%)	5 (20%)	4.5	0.021	4.69	(1.23,17.92)	0.024
Symptom duration	<6 weeks	42 (36%)	10 (40%)	1	-	1	-	-
	7-14 weeks	39 (34%)	8 (32%)	0.86	0.78	1.11	(0.37,3.33)	0.85
	>15 weeks	33 (29%)	7 (28%)	0.89	0.83	0.85	(0.27,2.65)	0.78
Vocal tremor	No	79 (69%)	15 (60%)	1	-	1	-	-
	Yes	35 (31%)	10 (40%)	1.5	0.37	0.99	(0.36,2.74)	0.99
Stridor	No	107 (94%)	23 (92%)	1	-	1	-	-
	Yes	7 (6%)	2 (8%)	1.33	0.73	0.38	(0.05,2.74)	0.34
Extra-laryngeal dystonia	No	105 (92%)	23 (92%)	1	-	1	-	-
	Yes	9 (8%)	2 (8%)	1.01	0.99	0.88	(0.16,4.97)	0.89
Essential tremor	No	107 (94%)	22 (88%)	1	-	1	-	-
	Yes	7 (6%)	3 (12%)	2.08	0.31	1.89	(0.42,8.49)	0.4
SPET[b]	No	104 (91%)	21 (84%)	1	-	1	-	-
	Yes	10 (9%)	4 (16%)	1.98	0.28	1.87	(0.5,7.03)	0.35

CI= confidence interval
a. Defined as median treatment rating > 2.5.
b. Severe preceding emotional trauma.

声の音響的及び空気力学的評価として、呼気流率、最大発声持続時間、会話速度、モデル会話、相対的機能範囲、発声（歌唱）域が測定された。結果を表 2.7.3.3-21 に示す。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）。

表 2.7.3.3-21　痙攣性発声障害患者における声の音響的及び空気力学的評価

	Sex	Mean pre-BTX	Mean post-BTX	p value
Airflow (ml/s)	-	129	183	<0.001
Max. phonation time (s)	M	16	12	<0.001
	F	9	10	>0.05
Speech rate (syllables/min)	M	169	187	<0.001
	F	193	203	>0.05
Modal speaking frequency (Hz)	M	144	129	<0.001
	F	175	178	>0.05
Relative functional range (semitones)	-	21	16	<0.001
Phonational (singing) range (semitones)	-	24	21	<0.001

USDRS 患者自己評価スコアは、統計的に有意な変化を示した。具体的には痙攣性発声障害の重症度評価が中等度から軽度に低下し、緊張／締め付けられるような声質及び声の途切れが減少し、声の大きさを除くすべてのパラメータが改善した。

[Anari, 2007]

本試験は、痙攣性発声障害の A 型ボツリヌス毒素投与後に認められる QOL の変化に、非薬理的因子が寄与しているかどうかを検討することを目的にした、前向きコホート研究であった。

QOL の指標として VHI スコアを用い、1）投与直前、2）投与 1 日後、3）投与 2 週間後の 3 時点で評価した。

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）における 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た。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（表 2.7.3.3-22）。投与 1 日後と投与 2 週後の変化は最小限であり、いずれのサブスコアでも統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-22　痙攣性発声障害患者における本剤投与による VHI の平均変化量

	Assessment						
	1 (t +30 min)	2 (t +24 hr)			3 (t +2 wk)		
Total	70.9 (65.8–76.1)	↓ ↓	(p=0.03)	61.2 (56.1–66.4)	↓	(p=1.0)	58.9 (53.8–64.1)
Social	23.9 (22.0–25.7)	↓	(p=0.13)	21.1 (19.4–23.0)	↑	(p=1.0)	21.8 (19.9–23.6)
Emotional	21.9 (20.3–23.4)	↓ ↓	(p=0.007)	18.3 (16.7–19.9)	↓	(p=1.0)	17.3 (15.7–18.9)
Physical	25.2 (23.1–27.3)	↓	(p=0.13)	22.1 (19.9–24.2)	↓	(p=0.72)	20.3 (18.1–22.4)

Arrows show direction of change between pairs of measurements. P values are according to post hoc Bonferroni test, with statistically significant changes (p<0.05) shown by double arrow. For all measurements, a reduction represents an improvement in quality of life.
t= time of botulinum toxin injection.

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 日かかることが認められていることから、本研究で観察された A 型ボツリヌス毒素投与後の初期（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。著者らは本研究における初期の変化が強いプラセボ効果によるものなのか、あるいは患者の情動状態の変化によるものなのかは明らかではないと結論付けた。

[Kimaid, 2004]

本研究は、運動性疾患による発声障害における喉頭筋電図データ及び本剤投与についての予備的研究であった。

有効性の評価には 0～10 までの改善評価スケールが用いられ、スコアごとに大幅な改善（8～10）、軽度な改善（5～7）、不十分な改善（2～4）、ほとんど改善せず又は改善なし（0～1）と定義した。

本剤は 18 例（痙攣性発声障害 14 例、本態性振戦 3 例、ジル･ド･ラ･トゥレット症候群 1 例）の患者に投与された。痙攣性発声障害患者 14 例のうち、9 例は大幅な改善が認められ、3 例は軽度な改善、2 例は不十分な改善であった。不十分な改善であった 2 例は外転型痙攣性発声障害患者であった。本態性振戦 3 例のうち、1 例が大幅な改善、残りの 2 例は軽度な改善であった。ジル･ド･ラ･トゥレット症候群 1 例は大幅な改善を示した。

2.7.3.3.2.3. 投与手技に問題が認められた被験者について

医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]号）における以下の助言を受け、BTX-SD-01 試験で投与手技に問題が認められた被験者について要約した。また、痙攣性発声障害患者に対する投与の失敗が認められる割合について記載された公表論文を用い、補足説明した。

- 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。

本試験では、内転型痙攣性発声障害患者 22 例に対して計 48 回、外転型痙攣性発声障害患者 2 例に対して計 6 回本剤が投与された。そのうち、担当医師から標的筋への投与が適切になされなかった可能性を示唆するコメントが得られたのは、内転型痙攣性発声障害の被験者 4 例に対する以下の 4 回であった。

- BOS-01-09（本剤群）：再投与 1 回目
- BOS-03-01（プラセボ群）：再投与 1 回目
- BOS-05-04（本剤群）：初回投与
- BOS-06-03（プラセボ群）：再投与 1 回目

これらの投与手技に問題が認められた被験者における各評価時点での異常モーラ数及び担当医師のコメントを表 2.7.3.3-23 に示す。これらの結果から、標的筋への投与が適切になされなかった場合には、期待される効果が得られないことが確認された。

表 2.7.3.3-23　　投与手技に問題が認められた被験者一覧

症例番号／投与回数	投与薬	異常モーラ数							担当医師のコメント
		投与前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	
BOS-01-09									
初回投与	本剤	16	2	14	14	-	-	-	初回投与および再投与2回目はモーラやVHIで著明に改善したが、再投与1回目では改善効果が少なかった。これは目的の筋に正しく治験薬が投与されていなかった、すなわち投与手技に問題があったことが推測される。
再投与1回目	本剤	11	10	11	15	14	-	-	
再投与2回目	本剤	14	0	0	2	9	12	-	
BOS-03-01									
初回投与	プラセボ	21	20	24	21	-	-	-	再投与1回目のあともモーラ法・VASともに改善が無かった。この原因には投与部位のずれが考えられる。筋電図で波形は確認して投与しているが、実際の注入で位置がずれた可能性がある。2回目はずれ無く投与できたため、改善がみられたと考える。
再投与1回目	本剤	22	20	23	21	-	-	-	
再投与2回目	本剤	18	0	0	1	8	9	9	
BOS-05-04									
初回投与	本剤	24	24	24	24	-	-	-	初回投与時に咳嗽がみられた。筋電上では筋電活動を認めていたが、咳嗽ともに甲状披裂筋外へ漏れ出てしまった可能性が否定できない。再投与1回目、2回目ともに咳嗽無くまた本症例も左右両側投与で効果がより強く出ている印象である。再投与1回目、2回目とも甲状披裂筋への局注の手技に問題は無かったと考える。
再投与1回目	本剤	24	0	4	24	-	-	-	
再投与2回目	本剤	24	0	4	21	24	23	24	
BOS-06-03									
初回投与	プラセボ	24	24	24	23	-	-	-	再投与1回目の手技の際に当院の筋電図が故障し、内筋に入ったことを確認できないままに注射を行った。その結果音声の改善がえられず、誤った部位に注射した可能性が高いと考えられた。
再投与1回目	本剤	24	24	24	24	-	-	-	
再投与2回目	本剤	24	0	8	4	24	24	23	

Data Source: BTX-SD-01 CSR 一覧表 16-8-1-1, 一覧表 16-8-1-2, 一覧表 16-8-1-3, 症例経過表

海外での臨床報告においても投与手技の問題について言及されており、Tischらは技術的な失敗が8.2%（90/1093回）にみられたと報告している[Tisch, 2003]。Galardiらの報告では、投与の失敗が全体の29.1%（43/148回）で発生したものの、その発生率は投与手技（筋電図又は咽頭鏡ガイド下）及びA型ボツリヌス毒素の種類（本剤又はDysport）に因らず同程度であり、ほとんどの患者が反復投与を行うことによって治療目標を達成できたことが示されている[Galardi, 2001]。また、Tewaryらは全48回の投与のうち、不十分な投与の発生率は当初16%と高かったが、投与経験が増えた後は5%まで低下したと報告している[Tewary, 1996]。

投与手技に関する海外専門医へのアンケート結果は、2.7.3.2.3.1.に示した。

2.7.3.3.3.　　部分集団における結果の比較

内転型痙攣性発声障害の被験者において、特定の部分集団における本剤の有効性を明らかにするため、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ついて、FASを対象として、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、投与群別に異常モーラ数のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

2.7.3.3.3.1. 年齢

年齢区分別の部分集団の検討結果を表 2.7.3.3-24 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者では、本剤群の投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（平均値±SE、例数）について、本剤群は年齢区分では 39 歳以下（−11.3±2.95、6）が 40 歳以上（−1.8±1.91、5）に対して変化量が大きかったものの、いずれの区分でもプラセボ群（39 歳以下：-0.3±0.42、40 歳以上：0.0±0.95）と比べて変化量が大きかった。各区分の被験者は 39 歳以下で 6 例、40 歳以上で 5 例と少数であり、評価には限界があったと考える。

表 2.7.3.3-24 内転型痙攣性発声障害の部分集団における異常モーラ数の変化量の検討（年齢区分：39 歳以下、40 歳以上）（FAS）

変化量		39 歳以下		40 歳以上	
		本剤群 N=6	プラセボ群 N=6	本剤群 N=5	プラセボ群 N=5
投与 4 週後	被験者数	6	6	5	5
	平均値 (SE)	-11.3 (2.95)	-0.3 (0.42)	-1.8 (1.91)	0.0 (0.95)
	SD	7.23	1.03	4.27	2.12
	中央値 (最小値, 最大値)	-13.5 (-17, 3)	0.0 (-2, 1)	0.0 (-9, 2)	0.0 (-3, 3)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-9-1

2.7.3.3.3.2. 罹病期間

罹病期間区分別の部分集団の検討結果を、表 2.7.3.3-25 及び表 2.7.3.3-26 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者では、罹病期間区分 1（3 年未満、3 年以上）では各区分の本剤群の被験者数が 2 例及び 9 例と、3 年未満の部分集団の被験者数が少なかったため、評価には限界があった。罹病期間区分 2（5 年未満、5 年以上）では、いずれの部分集団でも本剤群はプラセボ群と比較して変化量が大きく、全体集団での結果と同様であった。

表 2.7.3.3-25 内転型痙攣性発声障害の部分集団における異常モーラ数の変化量の検討（罹病期間区分 1：3 年未満、3 年以上）（FAS）

変化量		3 年未満		3 年以上	
		本剤群 N=2	プラセボ群 N=3	本剤群 N=9	プラセボ群 N=8
投与 4 週後	被験者数	2	3	9	8
	平均値 (SE)	-14.5 (2.50)	-0.7 (0.67)	-5.3 (2.45)	0.0 (0.60)
	SD	3.54	1.15	7.35	1.69
	中央値 (最小値, 最大値)	-14.5 (-17, -12)	0.0 (-2, 0)	-2.0 (-15, 3)	0.0 (-3, 3)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-9-2

表 2.7.3.3-26　内転型痙攣性発声障害の部分集団における異常モーラ数の変化量の検討（罹病期間区分 2：5 年未満、5 年以上）（FAS）

変化量		5 年未満		5 年以上	
		本剤群 N=5	プラセボ群 N=4	本剤群 N=6	プラセボ群 N=7
投与 4 週後	被験者数	5	4	6	7
	平均値 (SE)	-4.8 (4.07)	-0.5 (0.50)	-8.8 (2.63)	0.0 (0.69)
	SD	9.09	1.00	6.43	1.83
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (-17, 3)	0.0 (-2, 0)	-11.0 (-15, 0)	0.0 (-3, 3)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-9-3

2.7.3.3.3.3.　ベースライン時の異常モーラ数

ベースライン時の異常モーラ数区分別の部分集団の検討結果を表 2.7.3.3-27 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者では、ベースライン時の異常モーラ数区分（19 以下、20 以上）別にみると、いずれの部分集団でも本剤群はプラセボ群と比較して変化量が大きく、全体集団での結果と同様であった。

表 2.7.3.3-27　内転型痙攣性発声障害の部分集団における異常モーラ数の変化量の検討（ベースライン時の異常モーラ数区分：19 以下、20 以上）（FAS）

変化量		19 以下		20 以上	
		本剤群 N=4	プラセボ群 N=1	本剤群 N=7	プラセボ群 N=10
投与 4 週後	被験者数	4	1	7	10
	平均値 (SE)	-9.0 (2.48)	0.0 (-)	-5.9 (3.39)	-0.2 (0.51)
	SD	4.97	-	8.97	1.62
	中央値 (最小値, 最大値)	-10.5 (-13, -2)	0.0 (0, 0)	0.0 (-17, 3)	0.0 (-3, 3)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-9-4

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1.　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。

2.7.3.4.2. 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）（2.7.3.3.2.1.1.）。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 例を対象に、投与後 12 週までの異常モーラ数について初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごと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た（2.7.3.3.2.1.2.）。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。

2.7.3.4.3. 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（2.7.3.3.2.2.1.）。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（2.7.4.2.1.1.1.）。

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、投与後 12 週までの異常モーラ数について、初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごとの異常モーラ数の変化量を検討した。その結果、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.）。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（2.7.4.2.1.1.1.）。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。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1. 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（2.7.3.3.2.1.2.）。

投与後 12 週までの異常モーラ数について初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごと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。

以上より、反復投与においても有効性が認められた。

2.7.3.5.2. 効果持続期間

BTX-SD-01 試験では、本剤の投与間隔を 12 週間以上と規定していることから、効果持続期間の集計及び評価は実施しなかった。しかしながら、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（2.7.3.3.2.1.2.）。再投与までの期間は、投与後 12～28 週であった。再投与 1 回目を実施した 20 例（本剤群 9 例、プラセボ群 11 例）中では初回投与後 12 週で再投与 1 回目を実施した被験者が最も多く 15 例（本剤群 7 例、プラセボ群 8 例）、再投与 2 回目を実施した 17 例中では再投与 1 回目投与後 12 週で再投与 2 回目を実施した被

験者が最も多く 11 例であり、再投与基準を満たす「前回投与後 12 週」を経過してすぐに再投与を実施した被験者が多かった。

2.7.3.6. 付録

付録 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約
付録 2.7.3.6-2　有効性試験の結果
付録 2.7.3.6-3　専門医へのアンケート調査結果
付録 2.7.3.6-4　臨床報告一覧
付録 2.7.3.6-5　オーストラリア審査資料の有効性、安全性及び結論セクションの和訳
付録 2.7.3.6-6　2003 年 8 月以降の海外公表文献及び国内公表文献

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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 2.7.3.1-1 に示す。試験デザイン等の詳細については、2.7.3.1.に述べる。

上記に加えて、BTX-SD-01 試験で得られた痙攣性発声障害に対する本剤の安全性結果を補足する目的で、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での安全性データについて、本項で要約した。

2.7.4.1.2. BTX-SD-01 試験

2.7.4.1.2.1. 安全性の評価方法

2.7.4.1.2.1.1. 評価項目

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。

2.7.4.1.2.1.2. 解析対象集団

BTX-SD-01 試験では、登録時に適格性を満たした被験者のうち、以下の被験者を除いた集団を安全性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

2.7.4.1.2.1.3. 有害事象

BTX-SD-01 試験では、有害事象とは治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

有害事象については、安全性解析対象集団を対象とし、病型別に、治験薬の投与回数に応じた集計を行った。内転型痙攣性発声障害被験者について、本剤が投与された被験者及び本剤の投与回数に応じた集計を行った。有害事象について、投与群別及び投与群を併合した発現被験者数及び発現率を示した。有害事象の症状（器官別大分類、基本語）について、投与群別及び投与群を併合し、発現被験者数、発現率及び発現件数を示した。有害事象の症状（器官別大分類、基本語）について、投与群別及び投与群を併合した程度別の発現被験者数及び発現率を示した。なお、同一症例で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度及び割合を示すこととした。

重篤な有害事象とは、治験薬投与に関わらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

a. 死亡
b. 死亡につながるおそれのあるもの

c. 治療のために病院又は診療所への入院、又は入院期間の延長が必要とされるもの
d. 障害
e. 障害につながるおそれのあるもの
f. a)から e)に掲げる症例に準じて重篤であるもの
g. 後世代における先天性の疾病又は異常

重篤な有害事象については、安全性解析対象集団を対象として、病型別に、治験薬の投与回数に応じた集計を行った。内転型痙攣性発声障害の被験者について、本剤が投与された被験者及び本剤の投与回数に応じた集計を行った。有害事象のうち、死亡に関連した事象について、投与群別及び投与群を併合し、発現被験者数及び発現率を示した。重篤な有害事象について、投与群別及び投与群を併合した発現被験者数及び発現率を示した。重篤な有害事象の症状（器官別大分類、基本語）について、投与群別及び投与群を併合した発現被験者数、発現率及び発現件数を示した。

治験薬との因果関係については、治験薬が当該有害事象を引き起こす「合理的な可能性」が存在するか否かを基準に、治験責任（分担）医師が評価した。評価は、原疾患、合併症など基礎疾患の自然経過、併用療法、その他の危険因子など治験薬以外の原因及び治験薬投与と事象発現との時間的関連（再投与後再発、投与中止後消失等）を勘案し決定した。合理的可能性が不明又は判断できない場合は「可能性あり」とした。

有害事象及び重篤な有害事象の重症度は、治験責任（分担）医師が以下の基準に基づき、3 段階（軽度／中等度／重度）に分類して評価した。

- 軽度：被験者の日常生活に影響がない程度
- 中等度：被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度
- 高度：被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度

なお、有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）を用いて読み替え、器官別大分類及び基本語にて示した。MedDRA の Version は、Version 18.1 を用いた。

2.7.4.1.2.1.4. 臨床検査

臨床検査は、以下の項目を評価した。

- 血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数
- 血液生化学的検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、尿素窒素、血清クレアチニン、血清電解質（Na、K、Cl）
- 尿検査（定性）：糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血
- 妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）

2.7.4.1.2.1.5. バイタルサイン

バイタルサインは、以下の項目を評価した。

- 血圧
- 脈拍

2.7.4.1.3. 全般的な曝露状況

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、これら 22 例は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）は、すべて安全性解析対象集団に含まれた。

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、安全性解析対象集団に含まれた。

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。

表 2.7.4.1-1 治験薬が投与された被験者数及び用量（安全性解析対象集団）

		内転型			外転型
		本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 [1] N=11 n (%)	全体 N=22 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
投与回数	初回投与	2 (18.2)	0	2 (9.1)	0
	再投与 1 回	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (13.6)	0
	再投与 2 回	7 (63.6)	10 (90.9)	17 (77.3)	2 (100.0)
投与量（単位）[2]	初回投与時	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	2 (100.0)
	1.0～1.9	0	0	0	0
	2.0～2.5	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	0
	2.6～	0	0	0	2 (100.0)
	再投与 1 回時	9 (81.8)	11 (100.0)	20 (90.9)	2 (100.0)
	1.0～1.9	2 (22.2)	0	2 (10.0)	0
	2.0～2.5	7 (77.8)	11 (100.0)	18 (90.0)	0
	2.6～	0	0	0	2 (100.0)
	再投与 2 回時	7 (63.6)	10 (90.9)	17 (77.3)	2 (100.0)
	1.0～1.9	0	0	0	0
	2.0～2.5	3 (42.9)	7 (70.0)	10 (58.8)	1 (50.0)
	2.6～	4 (57.1)	3 (30.0)	7 (41.2)	1 (50.0)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-10

1. プラセボ群は初回投与のみプラセボを投与し、再投与時には本剤を投与した。
2. 片側/両側投与に関わらず、合計投与量を示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者での投与回数は、初回投与のみの計 1 回が 2 例（本剤群）、初回投与と再投与 1 回の計 2 回が 3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）、初回投与と再投与 2 回の計 3 回が 17 例（本剤群 7 例、プラセボ群 10 例）であった。投与量は、初回投与時は

すべての被験者で 2.5 単位、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 名、プラセボ群 11 名）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。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の投与回数は、2 例ともに初回投与と再投与 2 回の計 3 回であった。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。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、再投与 1 回目を実施した 20 例（本剤群 9 例、プラセボ群 11 例）での初回投与から再投与 1 回目までの期間は、いずれの投与群でも初回投与後 12～28 週であり、初回投与後 12 週で再投与 1 回目を実施した被験者が最も多く 15 例（本剤群 7 例、プラセボ群 8 例）であった。初回投与後に治験を中止した 1 例及び初回投与のみで再投与が行われずに治験を完了した 1 例はいずれも本剤群であった。再投与 2 回目を実施した 17 例（本剤群 7 例、プラセボ群 10 例）での再投与 1 回目から再投与 2 回目までの期間は、いずれの投与群でも再投与 1 回目投与後 12～16 週であり、再投与 1 回目投与後 12 週で再投与 2 回目を実施した被験者が最も多く 11 例（本剤群 5 例、プラセボ群 6 例）であった。再投与 1 回のみで 2 回目の再投与が行われずに治験を完了した被験者は 3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。

外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例において、初回投与から再投与 1 回目までの期間は、2 例ともに初回投与後 12 週であった。再投与 1 回目から再投与 2 回目までの期間は、2 例ともに再投与 1 回目投与後 12 週であった。

2.7.4.1.4. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

BTX-SD-01 試験の人口統計学的特性については、解析対象集団が有効性と安全性で同じ集団であったため、2.7.3.3.1.に示す。

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

BTX-SD-01 試験において、治験薬の初回投与後に発現した有害事象に関して、病型別（内転型、外転型）及び投与群別（本剤群、プラセボ群）に要約した。

また、内転型痙攣性発声障害の被験者に対する再投与時には、プラセボ群の被験者にも本剤が投与されたため、投与群にかかわらず全期間に発現した有害事象に関して、本剤の投与回数別に要約した。

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. よく見られる有害事象

BTX-SD-01 試験において、治験薬の初回投与後から再投与までに、内転型痙攣性発声障害の被験者の各投与群のいずれかで 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-1 に示す。また、投与群にかかわらず、本剤が投与された内転型痙攣性発声障害の被験者において、全期間で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、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。

全期間において、本剤投与後（投与回数にかかわらず）の有害事象は、内転型痙攣性発声障害の被験者全体で 21/22 例（95.5%）に認められた。そのうち、2 例以上にみられた事象は主に、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%）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た。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、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（2.7.6. 表 10）。なお、再投与時にはいずれの被験者においても、有害事象はみられなかった（2.7.6. 表 11、表 12）。

表 2.7.4.2-1 内転型痙攣性発声障害の被験者でよくみられた有害事象
（初回投与、いずれかの群で 2 例以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	内転型	
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)
胃腸障害	4 (36.4)	2 (18.2)
嚥下障害	4 (36.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	3 (27.3)
鼻咽頭炎	1 (9.1)	3 (27.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (63.6)	2 (18.2)
発声障害	7 (63.6)	2 (18.2)

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

表 2.7.4.2-2　内転型痙攣性発声障害の被験者でよくみられた有害事象（全期間、本剤投与被験者で 2 例以上）（安全性解析対象集団）

SOC PT	内転型				
	本剤(1 回)投与時 [1] N=22 n (%)	本剤(2 回)投与時 [2] N=19 n (%)	本剤(3 回)投与時 [3] N=7 n (%)	本剤投与被験者 [4] N=22 n (%)	プラセボ投与時 [5] N=11 n (%)
胃腸障害	5 (22.7)	7 (36.8)	1 (14.3)	11 (50.0)	2 (18.2)
嚥下障害	4 (18.2)	6 (31.6)	1 (14.3)	9 (40.9)	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
倦怠感	2 (9.1)	0	1 (14.3)	3 (13.6)	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)
胃腸炎	1 (4.5)	1 (5.3)	0	2 (9.1)	0
鼻咽頭炎	3 (13.6)	2 (10.5)	0	5 (22.7)	3 (27.3)
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)
関節周囲炎	0	1 (5.3)	1 (14.3)	2 (9.1)	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)
発声障害	12 (54.5)	11 (57.9)	3 (42.9)	17 (77.3)	2 (18.2)
しゃっくり	0	1 (5.3)	1 (14.3)	2 (9.1)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 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。

2.7.4.2.1.1.2. 治験薬と因果関係のある有害事象

BTX-SD-01 試験で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 2.7.4.2-3 に示す。また、全期間に発現した治験薬と因果関係のある有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。

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、初回投与時に本剤群で 8/11 例（72.7%）、プラセボ群で 2/11 例（18.2%）に認められた。そのうち、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 4/11 例、プラセボ群 0/11 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）に認められた治験薬と因果関係のある有害事象は、内転型痙攣性発声障害の被験者全体で 18/22 例（81.8%）であった。そのうち 10%以上の頻度であった事象は、発声障害 77.3%（17/22 例）及び嚥下障害 40.9%（9/22 例）であり、これらの事象は 1 回～3 回のいずれの投与時にも認められた。

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では、治験薬と因果関係のある有害事象として、初回投与時に軽度の発声障害が 1 例に認められ、再投与時には見られなかった（2.7.6.16.2.）。

表 2.7.4.2-3 治験薬と因果関係のある有害事象（初回投与後）
（安全性解析対象集団）

SOC PT	内転型		外転型
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
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 14-15-1
MedDRA J 18.1

表 2.7.4.2-4　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 PT	内転型					外転型
	本剤(1 回)投与時 [1] N=22 n (%)	本剤(2 回)投与時 [2] N=19 n (%)	本剤(3 回)投与時 [3] N=7 n (%)	本剤投与被験者 [4] N=22 n (%)	プラセボ投与時 [5] N=11 n (%)	本剤投与時 N=2 n (%)
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 14-15-1, 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。

2.7.4.2.1.2. 死亡

BTX-SD-01 試験で死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

BTX-SD-01 試験で重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

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。

2.7.4.2.1.4.1. 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。

2.7.4.2.1.4.2. 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。嚥下障害等が発現した被験者の詳細情報について、本治験の解析終了後に治験責任医師へ追加調査を行った結果、これら被験者において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。嚥下障害等の有無別人口統計学的データ一覧を表 2.7.4.2-5 に示す。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。

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。

表 2.7.4.2-5 嚥下障害等の有無別人口統計学的データ一覧（安全性解析対象集団）

嚥下障害等が認められた内転型痙攣性発声障害の被験者					
被験者識別コード	有害事象名*	因果関係	年齢（歳）	性別	罹病期間（年）
BOS-01-01	嚥下障害	可能性あり	46	女	30.0
BOS-01-03	嚥下障害	可能性あり	47	女	20.0
	嚥下障害	可能性あり			

嚥下障害等が認められた内転型痙攣性発声障害の被験者					
被験者識別コード	有害事象名*	因果関係	年齢（歳）	性別	罹病期間（年）
BOS-01-07	嚥下障害	可能性あり	30	女	15.0
BOS-02-04	嚥下障害	可能性あり	47	女	8.0
BOS-03-01	嚥下障害	可能性あり	43	女	8.0
BOS-05-01	嚥下障害	可能性あり	21	男	1.0
BOS-05-03	嚥下障害	可能性あり	38	女	3.0
BOS-05-04	嚥下障害	可能性あり	59	女	3.0
	嚥下障害	可能性あり			
BOS-05-10	嚥下障害	可能性あり	26	女	0.5
BOS-06-03	誤嚥	可能性あり	35	女	1.0

嚥下障害等が認められなかった内転型痙攣性発声障害の被験者			
被験者識別コード	年齢（歳）	性別	罹病期間（年）
BOS-01-02	35	女	6.0
BOS-01-04	63	女	8.0
BOS-01-09	45	女	23.0
BOS-02-02	40	女	10.0
BOS-02-03	54	男	7.0
BOS-04-01	39	女	6.0
BOS-05-02	35	女	10.0
BOS-05-09	38	女	1.5
BOS-06-02	33	女	9.0
BOS-06-05	26	女	2.0
BOS-07-01	47	女	3.8
BOS-07-02	34	女	4.0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 16-4, 表 16-12-1-1, 表 16-12-1-2 , 表 16-12-1-3
* MedDRA J 18.1 PT

嚥下障害等発現時の投与状況及び発現までの日数を表 2.7.4.2-6 に示す。

嚥下障害等発現までの本剤の投与回数は、投与の度に嚥下障害等を発現した被験者、1 回目投与時は発現しなかったが 2 回目投与時に発現した被験者、1 回目に発現したが 2 回目以降は発現しなかった被験者等、様々であった。発現時の投与量は 1.25～5.0 単位、投与部位は片側又は両側投与であった。投与後発現までの日数は 1 日後が 12 件中 10 件と多かった。発現した嚥下障害等について臨床的に大きな問題があるとされたものはなかった。

表 2.7.4.2-6　嚥下障害等発現時の投与状況及び発現までの日数（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	発現までの本剤の投与回数（回目 [1]）	発現時の投与量（単位）[2]	片側／両側	投与後発現までの日数（日後）
BOS-01-01	2	2.5	片側	1
BOS-01-03	1	2.5	片側	1
	2	1.25	片側	1
BOS-01-07	1	2.5	片側	1
BOS-02-04	2	2.5	片側	2
BOS-03-01	2	5	両側	1
BOS-05-01	1	2.5	片側	1
BOS-05-03	2	5	両側	0
BOS-05-04	2	2.5	片側	1

被験者識別コード	発現までの本剤の投与回数（回目[1]）	発現時の投与量（単位）[2]	片側／両側	投与後発現までの日数（日後）
	3	5	両側	1
BOS-05-10	1	2.5	片側	1
BOS-06-03	2	2.5	片側	1

Data Source: BTX-SD-01 CSR 付録 16.3.2（症例経過表）
1. 1 回目＝初回投与、2 回目＝再投与 1 回目、3 回目＝再投与 2 回目
2. 片側/両側投与に関わらず、合計投与量を示す。

2.7.4.2.1.4.3. 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（2.7.6.12.8）。いずれも軽度であり、皮下血腫等は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4. 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（4.5%）］、嚥下障害［内転型のみ 9 例（40.9%）］、発声障害［内転型 17 例（77.3%）、外転型 1 例（50.0%）］であり、痙攣性発声障害における投与部位と隣接していない遠隔部位での作用に関連した有害事象はみられなかった（2.7.6.16.2.）。

2.7.4.2.1.4.5. 痙攣発作

BTX-SD-01 試験では、痙攣発作の発現例はなかった。

2.7.4.2.1.4.6. 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。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

BTX-SD-01 試験でよくみられた器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、初回投与時に最も発現頻度の高かった有害事象の器官別大分類は、本剤群では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」7/11 例（63.6%）、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」3/11 例（27.3%）であった。

全期間において本剤投与後（投与回数に関わらず）に認められた有害事象のうち、内転型痙攣性発声障害の被験者で最も発現頻度の高かった有害事象の器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」19/22 例（86.4%）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、「感染症および寄生虫症」（鼻咽頭炎）並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（発声障害）が初回投与時にそれぞれ発現した。なお、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。

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

BTX-SD-01 試験で死亡例及び重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

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見られなかった。

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

BTX-SD-01 試験では、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、明らかな変動は見られなかった。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

BTX-SD-01 試験では被験者数が限られていたため、内因性要因の影響に関する評価をしていない。

2.7.4.5.2. 外因性要因

BTX-SD-01 試験では被験者数が限られていたため、外因性要因の影響に関する評価をしていない。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

本承認申請にあたり、本剤の薬物相互作用に関する新たな試験は実施しておらず、新たなデータは得られていない。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。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

BTX-SD-01 試験で妊娠例の報告はなかった。妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していないため、既承認の適応症と同様に添付文書で注意喚起する。

2.7.4.5.5. 過量投与

BTX-SD-01 試験で本剤の過量投与の報告はなかった。過量投与に対する新たなデータが得られていないため、既承認の適応症と同様に添付文書で注意喚起する。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

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い。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による鎮静作用は知られておらず、BTX-SD-01 試験でも傾眠は発現しなかった。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。

2.7.4.6. 公表されている臨床報告

本剤の安全性結果を補足する目的で、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での安全性データを以下に述べる。これら臨床報告の要約及び一覧については、2.7.3.2.2.及び付録 2.7.3.6-4 に示す。

2.7.4.6.1. 海外での報告

多くの報告が痙攣性発声障害に対する本剤の安全性を支持している。対象患者数が 100 例以上の非盲検試験又は症例集積研究等の報告のうち、安全性に関する詳細な記述がある報告を以下に要約する。

Brin らの報告では、639 例の内転型痙攣性発声障害患者に対する 4,621 回の投与において、気息性嗄声が 2,200 件（47.6%）、誤嚥が 274 件（5.9%）、嚥下障害が 688 件（14.9%）に認められている[Brin, 1998]。重篤な有害事象に対する記述はない。

Tisch らの報告では、144 例を対象にした 1,093 回の投与において、麻痺性発声障害（気息性嗄声）が 106 例 338 件で最も多く、その他に技術的な失敗が 90 件、嚥下障害が 38 件、疼痛が 13 件、空嘔吐 6 件等が認められた[Tisch, 2003]。麻痺性発声障害のうち非常に重度の有害事象として、麻痺性失声症が 8 例 12 件認められた。また、嚥下障害のうち非常に重度な液体の嚥下障害 2 例が認められているが、経鼻胃栄養は不要であった。重篤な有害事象として 2 例で嚥下障害が報告されている。

Novakovic らの報告では、133 例の内転型痙攣性発声障害患者に対する 1,402 回の投与において、気息性嗄声又は声量低下、嚥下障害、発声中の呼吸困難又は息切れが認められた[Novakovic, 2011]。

以上のように、よくみられた有害事象として、気息性嗄声、嚥下障害が報告されているが、軽度で数日～2、3 週間以内に消失している[Brin, 1998; Tisch, 2003; Novakovic, 2011]。25 例以上を対象としたすべての報告において、重篤な有害事象は稀であった。これらから、痙攣性発声障害に対する本剤投与に関して、安全性上の重大な懸念はないと考えられる。

外転型痙攣性発声障害患者における本剤の安全性についての報告では、同じく Brin らの報告により、上気道性喘鳴 58 件（6.9%）及び嚥下障害 94 件（11.2%）が報告されているが、短期間であった[Brin, 1998]。Blitzer の報告においても、一時的な上気道性喘鳴が報告されている[Blitzer, 1992]。重篤な有害事象は、表 2.7.3.2-2 に示す公表文献及び今回調査対象とした公表文献では記載されていない。このように、外転型痙攣性発声障害に特有の有害事象として上気道性喘鳴が報告されているものの、一時的であるため、安全性上の重大な懸念はないと考えられる。

上記に加えて、投与手技に起因すると考えられる有害事象として、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[Tisch, 2003; Srirompotong, 2006; Truong,1991; Meleca, 1997; Ford, 1992]。

2.7.4.6.2. 国内での報告

日本人を対象とした報告は Dysport の投与経験も含めて 4 報あり[Kumada, 1997; Kumada, 2001; Kumada, 2004; Isshiki, 2001]、日本人痙攣性発声障害患者に対する A 型ボツリヌス毒素の安全性が示唆されている。よくみられた有害事象として、気息性嗄声、軽度の誤嚥が報告されたが、これらは数日～2 週間以内に消失し、安全性プロファイルについても海外の報告と同様の傾向が認められている。

2.7.4.7. 市販後データ

2.7.4.7.1. 海外における市販後データ

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。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、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。

2.7.4.7.2. 海外で報告された重篤な有害事象

2016 年 12 月 31 日までに、痙攣性発声障害の治療を目的とした海外の臨床試験（未開鍵症例は除く）及び自発報告由来の本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-1 に示す。本剤の安全性プロファイルは定期的に検討され、必要に応じ更新される。また、これらは一連の 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企業中核データシート（CCDS）に適切に反映されていると考えられる。

表 2.7.4.7-1　Allergan 社によって収集された重篤な有害事象一覧

薬剤名：A 型ボツリヌス毒素
対象期間：1990 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日まで
適応：痙攣性発声障害
本表は以下のデータを含む
・対象期間内に海外の文献報告、規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した、本剤との関連が否定できない重篤な有害事象
・対象期間内に海外の臨床試験及び製造販売後調査から入手した本剤との関連が否定できない全ての重篤な有害事象
・本表には報告された有害事象に対し MedDRA（Version 19.1）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
血液およびリンパ系障害	非溶血性貧血と骨髄抑制	再生不良性貧血	1
心臓障害	不整脈	徐脈	1
		頻脈	1
	心障害徴候および症状	動悸	1
胃腸障害	消化管徴候および症状	嚥下障害	4
		悪心	1
		嘔吐	1
一般・全身障害および投与部位の状態	投与部位反応	注射部位血腫	1
	体温異常	発熱	1
	致命的転帰	死亡	1
	全身障害 NEC	胸部不快感	1
		疲労	1
		浮腫	1
免疫系障害	アレルギー性疾患	過敏症	1
臨床検査	心血管系検査（酵素検査を除く）	心拍数増加	1
	代謝、栄養学的および血液ガス検査	酸素飽和度低下	1
電解質および水分バランス異常	電解質および水分バランス異常	脱水	1
筋骨格系および結合組織障害	筋障害	筋痙縮	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性および詳細不明の消化管新生物	消化器癌	1
神経系障害	中枢神経系血管障害	脳血管発作	1
	運動障害（パーキンソニズムを含む）	麻痺	1
妊娠、産褥および周産期の状態	流産および死産	自然流産	1
精神障害	不安障害および不安症状	不安	1
		神経過敏	1
	睡眠障害	不眠症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	下気道障害（閉塞および感染を除く）	誤嚥性肺炎	1
	呼吸器系障害 NEC	息詰まり	2
		発声障害	2
		呼吸困難	1
	上気道障害（感染を除く）	上気道性喘鳴	1
皮膚および皮下組織障害	表皮および皮膚異常	発疹	1

NEC: Not elsewhere classified

2.7.4.7.3. 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から（表 2.7.4.7-1）、痙攣性発声障害患者において嚥下障害又は誤嚥性肺炎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。

2.7.4.8. 付録

BTX-SD-01 試験で事後に設定した重要な有害事象のうち、「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」の定義を以下に示す。

2.7.4.8.1. 嚥下障害等の定義

BTX-SD-01 試験で発現した有害事象のうち、「PT：嚥下障害（MedDRA J 18.1）」と「PT：誤嚥（MedDRA J 18.1）」を「嚥下障害等」と定義した。

2.7.4.8.2. 投与手技に起因する有害事象の定義

BTX-SD-01 試験で発現した有害事象のうち、「SOC：一般・全身障害および投与部位の状態（MedDRA J 18.1）」のカテゴリーに入った有害事象の中で投与手技に起因すると考えられる事象を「投与手技に起因する有害事象」と定義した。

2.7.4.8.3. 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

以下の事象を「遠隔部位での作用に関連すると考えられる有害事象」と定義した。

＜検索対象（MedDRA J 18.1）PT＞

- 調節障害 (10000389　Accommodation disorder)
- 誤嚥 (10003504　Aspiration)
- 徐脈 (10006093　Bradycardia)
- ボツリヌス中毒 (10006041　Botulism)
- 球麻痺 (10006542　Bulbar palsy)
- 便秘 (10010774　Constipation)
- 多発性脳神経麻痺 (10011314　Cranial nerve palsies multiple)
- 脳神経麻痺 (10061908　Cranial nerve paralysis)
- 横隔膜麻痺 (10012725　Diaphragmatic paralysis)
- 複視 (10013036　Diplopia)
- 口内乾燥 (10013781　Dry mouth)
- 構語障害 (10013887　Dysarthria)
- 嚥下障害 (10013950　Dysphagia)
- 発声障害 (10013952　Dysphonia)
- 呼吸困難 (10013968　Dyspnoea)
- 外眼筋不全麻痺 (10015829　Extraocular muscle paresis)
- 眼瞼機能障害 (10061145　Eyelid function disorder)
- 眼瞼下垂 (10015995　Eyelid ptosis)
- 顔面不全麻痺 (10051267　Facial paresis)
- 反射減弱 (10021089　Hyporeflexia)
- 筋緊張低下 (10021118　Hypotonia)

- 麻痺性イレウス (10021333　Ileus paralytic)
- 筋力低下 (10028372　Muscular weakness)
- 麻痺 (10033799　Paralysis)
- 先天性弛緩麻痺 (10010474　Congenital flaccid paralysis)
- 脳神経不全麻痺 (10061911　Paresis cranial nerve)
- 骨盤底筋力低下 (10064026　Pelvic floor muscle weakness)
- 末梢神経麻痺 (10058530　Peripheral nerve palsy)
- 末梢性麻痺 (10054808　Peripheral paralysis)
- 誤嚥性肺炎 (10035669　Pneumonia aspiration)
- 瞳孔反射障害 (10037532　Pupillary reflex impaired)
- 呼吸停止 (10038669　Respiratory arrest)
- 呼吸抑制 (10038678　Respiratory depression)
- 呼吸不全 (10038695　Respiratory failure)
- 会話障害 (10041466　Speech disorder)
- 尿閉 (10046555　Urinary retention)
- 第７脳神経麻痺 (10050040　VIIth nerve paralysis)
- 霧視 (10047513　Vision blurred)
- 声帯麻痺 (10047674　Vocal cord paralysis)
- 声帯不全麻痺 (10049234　Vocal cord paresis)

2.7.4.8.4.　　過敏症反応

以下の事象を「過敏症反応」と定義した。

＜検索対象（MedDRA J 18.1）HLGT＞

- アレルギー性疾患（10001708　Allergic conditions）
- 血管浮腫および蕁麻疹アレルギー性疾患（10002426　Angioedema and urticaria）

2.7.4.8.5.　　痙攣発作

以下の事象を「痙攣発作」と定義した。

＜検索対象（MedDRA J 18.1）PT＞

- 痙攣発作 (10039906　Seizure)

2.7.5. 参考文献

Adams SG, Hunt EJ, Irish JC, et al. Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia. J Otolaryngol. 1995 Dec;24(6):345-51.

Adams SG, Durkin LC, Irish JC, et al. Effects of botulinum toxin type A injections on aerodynamic measures of spasmodic dysphonia. Laryngoscope. 1996 Mar;106(3 Pt 1):296-300.

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, De Santo LW. Adductor spastic dysphonia: three years after recurrent laryngeal nerve resection. Laryngoscope. 1983 Jan;93(1):1-8.

Aronson AE, McCaffrey TV, Litchy WJ, et al. Botulinum toxin injection for adductor spastic dysphonia: patient self-ratings of voice and phonatory effort after three successive injections. Laryngoscope. 1993 Jun;103(6):683-92.

Bender BK, Cannito MP, Murry T, et al. Speech intelligibility in severe adductor spasmodic dysphonia. J Speech Lang Hear Res. 2004 Feb;47(1):21-32.

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.

Bielamowicz S, Stager SV, Badillo A, et al. Unilateral versus bilateral injections of botulinum toxin in patients with adductor spasmodic dysphonia. J Voice. 2002 Mar;16(1):117-23.

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

Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, et al. Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. J Speech Lang Hear Res. 2002 Jun;45(3):469-81.

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.

Cannito MP, Woodson GE, Murry T, et al. Perceptual analyses of spasmodic dysphonia before and after treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Dec;130(12):1393-9.

Cantarella G, Berlusconi A, Maraschi B, et al. Botulinum toxin injection and airflow stability in spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Mar;134(3):419-23.

Cyrus CB, Bielamowicz S, Evans FJ, et al. Adductor muscle activity abnormalities in abductor spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Jan;124(1):23-30.

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.

Dejonckere PH, Neumann KJ, Moerman MB, et al. Tridimensional assessment of adductor spasmodic dysphonia pre- and post-treatment with Botulinum toxin. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 Apr;269(4):1195-203.

Dromey C, Reese A, Howey S. Lip kinematics in spasmodic dysphonia before and after treatment with botulinum toxin. J Med Speech Lang Pathol. 2007;15(3):263-77.

Esposito M, Dubbioso R, Apisa P, et al. Spasmodic dysphonia follow-up with videolaryngoscopy and voice spectrography during treatment with botulinum toxin. Neurol Sci. 2015 Sep;36(9):1679-82.

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

Fulmer SL, Merati AL, Blumin JH. Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: comparison of two techniques. Laryngoscope. 2011 Sep;121(9):1924-8.

Galardi G, Guerriero R, Amadio S, et al. Sporadic failure of botulinum toxin treatment in usually responsive patients with adductor spasmodic dysphonia. Neurol Sci. 2001 Aug;22(4):303-6.

Gama AC, Menezes LN, Maia AA, et al. Voice related quality of life after botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2010;131(1):39-44.

Gibbs SR, Blitzer A. Botulinum toxin for the treatment of spasmodic dysphonia. Otolaryngol Clin North Am. 2000 Aug;33(4):879-94.

Green DC, Berke GS, Ward PH, et al. Point-touch technique of botulinum toxin injection for the treatment of spasmodic dysphonia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992 Nov;101(11):883-7.

Hartmann V, Hartmann CJ, Hefter H, et al. Correlation of self-assessment with expert rating and acoustic analysis for spasmodic dysphonia treatment with botulinum neurotoxin A. Basal Ganglia. 2013;3:165-9.

Helmstaedter V, Wittekindt C, Huttenbrink KB, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin therapy in otorhinolaryngology: experience from 1,000 treatments. Laryngoscope. 2008 May;118(5):790-6.

Hillel AD, Maronian NC, Waugh PF, et al. Treatment of the interarytenoid muscle with botulinum toxin for laryngeal dystonia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 May;113(5):341-8.

Holzer SE, Ludlow CL. The swallowing side effects of botulinum toxin type A injection in spasmodic dysphonia. Laryngoscope. 1996 Jan;106(1 Pt 1):86-92.

Inagi K, Ford CN, Bless DM, et al. Analysis of factors affecting botulinum toxin results in spasmodic dysphonia. J Voice. 1996 Sep;10(3):306-13.

Isshiki N, Haji T, Yamamoto Y, et al. Thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: further experiences. Laryngoscope. 2001 Apr;111(4 Pt 1):615-21.

Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Aug;53(8):633-9.

Kendall KA, Leonard RJ. Interarytenoid muscle botox injection for treatment of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremor. J Voice. 2011 Jan;25(1):114-9.

Kim JW, Park JH, Park KN, et al. Treatment efficacy of electromyography versus fiberscopy-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients: a prospective comparative study. ScientificWorldJournal. 2014;2014:327928.

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.

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.

Koufman JA. Preliminary report: management of abductor spasmodic dysphonia by endoscopic partial posterior cricoarytenoid (PCA) myectomy. Phonoscope. 1999;2(3):159-64.

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.

Langeveld TP, van Rossum M, Houtman EH, et al. Evaluation of voice quality in adductor spasmodic dysphonia before and after botulinum toxin treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Jul;110(7 Pt 1):627-34.

Liu TC, Irish JC, Adams SG, et al. Prospective study of patients' subjective responses to botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia. J Otolaryngol. 1996 Apr;25(2):66-74.

Ludlow CL, Naunton RF, Sedory SE, et al. Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia. Neurology. 1988 Aug;38(8):1220–5.

Ludlow CL, Hallett M, Sedory SE, et al. The pathophysiology of spasmodic dysphonia and its modification by botulinum toxin. In: Berardelli A, Benecke R, Manfredi M, Marsden CD, editor. Motor disturbances II. London:Academic Press,1990: p.273-88.

Ludlow CL, Naunton RF, Fujita M, et al. Spasmodic dysphonia: botulinum toxin injection after recurrent nerve surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Feb;102(2):122-31.

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.

Lundy DS, Lu FL, Casiano RR, et al. The effect of patient factors on response outcomes to Botox treatment of spasmodic dysphonia. J Voice. 1998 Dec;12(4):460-6.

Maloney AP, Morrison MD. A comparison of the efficacy of unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in the treatment of adductor spasmodic dysphonia. J Otolaryngol. 1994 Jun;23(3):160-4.

Mehta RP, Goldman SN, Orloff LA. Long-term therapy for spasmodic dysphonia: acoustic and aerodynamic outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Apr;127(4):393-9.

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.

Mendelsohn AH, Berke GS. Surgery or botulinum toxin for adductor spasmodic dysphonia: a comparative study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012 Apr;121(4):231-8.

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.

Morzaria S, Damrose EJ. The point-touch technique for botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia: quality of life assessment. J Laryngol Otol. 2011 Jul;125(7):714-8.

Morzaria S, Damrose EJ. A comparison of the VHI, VHI-10, and V-RQOL for measuring the effect of botox therapy in adductor spasmodic dysphonia. J Voice. 2012 May;26(3):378-80.

Murry T, Woodson GE. Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy. J Voice. 1995 Dec;9(4):460-5.

Novakovic D, Waters HH, D'Elia JB, et al. Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: longitudinal functional outcomes. Laryngoscope. 2011 Mar;121(3):606-12.

Paniello RC, Barlow J, Serna JS. Longitudinal follow-up of adductor spasmodic dysphonia patients after botulinum toxin injection: quality of life results. Laryngoscope. 2008 Mar;118(3):564-8.

Paniello RC, Edgar JD, Perlmutter JS. Vocal exercise versus voice rest following botulinum toxin injections: a randomized crossover trial. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009 Nov;118(11):759-63.

Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL. Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994 Dec;111(6):787-94.

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.

Rosow DE, Parikh P, Vivero RJ, et al. Considerations for initial dosing of botulinum toxin in treatment of adductor spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Jun;148(6):1003-6.

Rubin AD, Wodchis WP, Spak C, et al. Longitudinal effects of Botox injections on voice-related quality of life (V-RQOL) for patients with adductory spasmodic dysphonia: part II. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Apr;130(4):415-20.

Ruiz PJG, Espanol CC, Bernardos VS, et al. Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia: percutaneous versus transoral approach. Clin Neuropharmacol. 1998 May-Jun;21(3):196-8.

Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. Pain. 1976 Jun;2(2):175-84.

Silverman EP, Garvan C, Shrivastav R, et al. Combined modality treatment of adductor spasmodic dysphonia. J Voice. 2012 Jan;26(1):77-86.

Simpson CB, Lee CT, Hatcher JL, et al. Botulinum toxin treatment of false vocal folds in adductor spasmodic dysphonia: Functional outcomes. Laryngoscope. 2016 Jan;126(1):118-21.

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.

Stong BC, DelGaudio JM, Hapner ER, et al. Safety of simultaneous bilateral botulinum toxin injections for abductor spasmodic dysphonia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Sep;131(9):793-5.

Sulica L, Blitzer A. Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia. Oper Tech Otolayngol Head Neck Surg. 2004 Jun; 15(2): 76-80.

Tewary AK. Correlation between clinical response and injection quality in treatment of spasmodic dysphonia. J Laryngol Otol. 1996 Jun;110(6):551-3.

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.

Wang NM, Lu CS. Botulinum toxin management of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremors. J Med Speech Lang Pathol. 2004;12(1):1-8.

Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. Int J Lang Commun Disord. 1998;33 Suppl:327-9.

Wingate JM, Ruddy BH, Lundy DS, et al. Voice handicap index results for older patients with adductor spasmodic dysphonia. J Voice. 2005 Mar;19(1):124-31.

Witsell DL, Weissler MC, Donovan MK, et al. Measurement of laryngeal resistance in the evaluation of botulinum toxin injection for treatment of focal laryngeal dystonia. Laryngoscope. 1994 Jan;104(1 Pt 1):8-11.

Wong DL, Adams SG, Irish JC, et al. Effect of neuromuscular activity on the response to botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia. J Otolaryngol. 1995 Aug;24(4):209-16.

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

Zwirner P, Murry T, Swenson M, et al. Acoustic changes in spasmodic dysphonia after botulinum toxin injection. J Voice. 1991;5(1):78-84.

Zwirner P, Murry T, Woodson GE. A comparison of bilateral and unilateral botulinum toxin treatments for spasmodic dysphonia. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1993;250(5):271-6.

Zwirner P, Murry T, Woodson GE. Effects of botulinum toxin on vocal tract steadiness in patients with spasmodic dysphonia. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997;254(8):391-5.

今泉敏. 聴覚心理的評価. In: 日本音声言語医学会, 編. 新編 声の検査法. 東京:医歯薬出版,2009: p.236-49.

熊田政信, 小林武夫, 小崎寛子ら. 痙攣性発声障害の新しい評価法：モーラ法. 音声言語医学.

1997;38(2):176-81.

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.

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.

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
BTX-SD-01	有効性 安全性	第 II/III 相 多施設共同 ＜初回投与＞ プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 並行群間 ＜再投与＞ 非盲検	内転型痙攣性 発声障害	＜初回投与＞ 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 ＜再投与＞ 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。 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 再投与 2 回目：片側当たり 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋内へ投与 ＜治療期間＞ 初回投与から初回投与 48 週後まで	本剤群 11/10* プラセボ群 11/11*	完了 完全な報告書 5.3.5.1
	安全性 有効性	第 II/III 相 多施設共同 非盲検	外転型痙攣性 発声障害	＜初回投与＞ 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 ＜再投与＞ 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。 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 ＜治療期間＞ 初回投与から初回投与 48 週後まで	本剤群 2/2	

*初回投与（二重盲検期）完了例

BTX-SD-01試験

BTX-SD-01 試験

1. 治験の標題

GSK1358820 の痙攣性発声障害患者を対象とした第 II/III 相試験

2. 報告書番号

Ver.1.0（作成日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

国内 8 医療機関

5. 公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

6. 治験期間

2014 年 6 月 16 日～2015 年 11 月 16 日

7. 開発のフェーズ

第 II/III 相

8. 目的

1. 内転型痙攣性発声障害患者を対象に、A 型ボツリヌス毒素製剤である GSK1358820（以下、本剤）を投与した際の有効性及び安全性を検討する。
2. 外転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の安全性を検討する。また、探索的に有効性を検討する。

9. 治験方法

内転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、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）を実施した。

外転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の安全性を検討することを目的として多施設共同、オープンラベル試験（最大で本剤を 3 回投与）を実施した。

治療期間は初回投与から初回投与 48 週後までとした。

10. 診断及び主要な組入れ基準

対象患者：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

選択基準

同意取得時に以下の選択基準をすべて満たす者を対象とした。

1. 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 12/25 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 5/27 以上の発声障害を有する痙攣性発声障害患者。
2. 同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者。
3. 本人からの文書同意取得が可能な患者。ただし、同意取得時の年齢が 20 歳未満の場合は、本人の文書によるアセント取得及び代諾者（親権者又は後見人）の文書同意取得が可能な患者。
4. 男性患者については、治験期間中に避妊可能な患者。
5. 女性患者については、妊娠可能な女性患者についても組入れ可能とするが、次を満たす者。
   1） 観察期の妊娠検査が陰性である患者。
   2） 治験期間中に確実に避妊することに合意できる患者。

除外基準

同意取得時に以下の除外基準に 1 つでも該当する者は対象から除外した。

1. 全身性の神経筋接合部の障害を有する患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）。
2. アミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等）、ポリペプチド系抗生物質（ポリミキシン B 硫酸塩等）、テトラサイクリン系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質等、神経筋接合部遮断作用を有する抗生物質の投与を受けている患者。ただし、外用剤は除く。
3. 筋弛緩剤（ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、ダントロレンナトリウム水和物等）及び筋弛緩作用を有する薬剤（スペクチノマイシン塩酸塩水和物、バクロフェン等の抗痙縮剤、ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬、ベンザミド系薬剤）の投与を受けている患者。ただし、外用剤は除く。
4. 慢性の呼吸器障害のある患者。
5. 重篤な筋力低下あるいは萎縮のある患者。
6. 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者。
7. 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者。
8. 治験で使用する薬剤（ボツリヌス毒素、麻酔薬等）に対する過敏症の既往又はアレルギーを有する患者。
9. 嚥下障害又は声帯麻痺を有している患者。

10. 過去に痙攣性発声障害に対する手術療法を受けたことのある患者。
11. 同意取得前 8 週間以内に音声治療を受けたことのある患者。
12. 同意取得前 24 週間以内にボツリヌス毒素又は抗痙攣薬の投与を受けたことのある患者。また、治験期間中に他疾患の治療又は美容目的で投与を受ける予定の患者。
13. 同意取得後 2～3 週の観察期間を設け、その間に異常モーラ数が 50%以上変動する患者、又は治験責任（分担）医師が総合的に症状の変動が大きいと判断した患者。
14. 治験期間中に手術や入院が予定されている患者。
15. 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加した患者、又は本試験に組入れ後、他の治験に参加予定の患者。
16. 重篤な心・肝・腎機能障害を有する患者。
17. 同意能力又は治験遂行に影響する精神障害又は知的機能障害を有する患者。
18. アルコール依存や薬物乱用の既往歴を有する患者。
19. 施設療養児である患者。
20. その他、治験責任（分担）医師が本試験の対象として不適格であると判断した患者。

11. 治療及び投与

表 1　　治験薬（剤形及び含量、ロット番号）

	名称	剤形及び含量	ロット番号
本剤	GSK1358820	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を含有する注射剤	C3420 C3
プラセボ	GSK1358820 プラセボ	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を含有しない本剤と識別不能な注射剤	C3407 C3

内転型痙攣性発声障害

1. 初回投与

　片側の甲状披裂筋内へ 2.5 単位を筋電図によるモニター下に前頸部より本剤又はプラセボを経皮的に投与した。

2. 再投与

　下記の再投与基準をすべて満たした患者には、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。1 回目の再投与は、片側の甲状披裂筋内へ 1.0～2.5 単位を投与した。また、2 回目の再投与は片側当たり 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 12/25 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。

外転型痙攣性発声障害

1. 初回投与

片側の後輪状披裂筋内へ 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本剤を投与した。

2. 再投与

下記の再投与基準をすべて満たした患者には、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。投与は、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 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。

12. 評価基準

12.1. 有効性

内転型痙攣性発声障害

主要評価項目：

- 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量

副次評価項目：

- 異常モーラ数の変化量
- 聴覚心理的評価（GRBAS 尺度）の変化量
- 自覚度評価（Voice Handicap Index：VHI）の変化量
- 音声障害の程度を視覚的に患者自身が自己評価する自覚度評価（VAS）の変化量

外転型痙攣性発声障害

探索的評価項目：

- 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量
- 異常モーラ数の変化量
- GRBAS 尺度の変化量
- VHI の変化量
- VAS の変化量

12.2. 安全性

- バイタルサイン
- 臨床検査
- 有害事象
- 治験薬と因果関係のある有害事象

12.3. その他の観察項目

- 最長発声持続時間
- 内視鏡による発声時の喉頭観察

13. 統計手法

13.1. 目標症例数及び症例数の設定根拠

内転型痙攣性発声障害

評価可能な例数として 20 例（本剤群：10 例、プラセボ群：10 例）と設定した。

本試験は第 II/III 相試験であることを鑑み、統計学的な仮説検定に基づくものではなく、実施可能性から各群 10 例と設定した。なお、各群の例数を 10 例とした場合、過去の報告を参考に、投与後の異常モーラ数の変化量について本剤群とプラセボ群の群間差を 11.0、変化量の標準偏差（SD）を 8.0 と仮定すると、両側有意水準 5%の t 検定での検出力は 83%である。

外転型痙攣性発声障害

評価可能な例数として 3 例（本剤投与例：3 例）と設定した。

痙攣性発声障害患者のうち、約 95%が内転型であり、外転型の患者は限られている。そのため、実施可能性の面から例数を設定した。

13.2. 解析の実施時期

すべての被験者について初回投与の投与 16 週後の観察が終了し、その症例報告書の内容が固定された時点のデータで症例検討会を行い、内転型痙攣性発声障害の被験者の初回投与時を対象とした症例の取扱いを決定した。その後キーコードを開封し、内転型痙攣性発声障害の被験者の初回投与時を解析対象とし、統計解析計画書第 1.00 版に従って解析を実施した。

すべての被験者についてすべての治療期間の観察が終了し、その症例報告書の内容を固定し、症例検討会にて症例の取扱いを決定した後に、すべての被験者のすべての治療期間を解析対象とし、統計解析計画書第 2.00 版に従って解析を実施した。

また、本剤の投与が 3 回実施された被験者を解析対象とし、追加統計解析計画書第 1.00 版に従って投与後 12 週までの異常モーラ数について追加解析を行った。

13.3. 各解析対象集団とその定義

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。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。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として行った。

解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

適格被験者

登録時に適格性を満たした被験者

治験薬投与被験者

治験薬（本剤又はプラセボ）が投与された被験者

再投与 1 回被験者

再投与 1 回目を実施した被験者

再投与 2 回被験者

再投与 2 回目を実施した被験者

FAS

登録時に適格性を満たした被験者のうち、以下の被験者を除いた被験者からなる解析対象集団を FAS とする。

- 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（内転型痙攣性発声障害）又は登録後（外転型痙攣性発声障害）の有効性データが全くない被験者

PPS

FAS から、以下の被験者を除いた被験者からなる解析対象集団を PPS とする。

- 選択基準に逸脱した被験者
- 除外基準に抵触した被験者

安全性解析対象集団

登録時に適格性を満たした被験者のうち、以下の被験者を除いた被験者からなる解析対象集団を安全性解析対象集団とする。

- 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

13.4. 有効性の解析方法

主要評価項目

各被験者で投与 4 週後の異常モーラ数の変化量を計算し、投与群別に要約統計量を算出した。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った。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値を求め、両側 95%信頼区間及び p 値を算出した。

副次評価項目

各評価時点の異常モーラ数、GRBAS 尺度、VHI 及び VAS について、各被験者で投与後の実測値、変化量及び変化率を計算し、評価時点ごとに投与群別に要約統計量を算出した。各評価時点の異常モーラ数、VHI 及び VAS 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った。投与群間の最小二乗平均値の差の推定値を求め、両側 95%信頼区間を算出した。GRBAS 尺度について、病型別、投与群別にベースラインに対する各評価時点のスコア変化（減少、変化なし、増加）の頻度及び割合に関するクロス表を作成した。内転型痙攣性発声障害については、投与群別に Wilcoxon の符号順位検定を行った。また、Wilcoxon の順位和検定を用いて投与群の変化の違いを比較した。

13.5. 安全性の解析方法

有害事象は、ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）日本語版の第 18.1 版を用いてコード化した。治験薬との因果関係は、治験薬が当該有害事象を引き起こす「合理的な可能性」が存在するか否かを基準に治験責任（分担）医師によって判断され、「可能性あり」と評価された有害事象を治験薬と因果関係のある有害事象として集計した。なお、合理的可能性が不明又は判断できない場合は「可能性あり」とした。

有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象発現率は、投与群別に集計するとともに一覧表を作成した。有害事象の期間別集計は初回投与、再投与 1 回、再投与 2 回に発現した有害事象と定義し、それぞれ治験薬の初回投与から再投与 1 回目前日まで、再投与 1 回目から再投与 2 回目前日まで、再投与 2 回目以降に分けて集計した。

臨床検査の各検査項目について、連続データは時点ごと及び投与後について実測値、変化量及び変化率の要約統計量を投与群別及び投与群を併合し、算出した。分類データは時点ごと及び投与後について頻度及び割合を示した。バイタルサインについて、評価時点ごとに実測値、変化量及び変化率の投与群別及び投与群を併合した要約統計量を算出した。

13.6. その他の観察項目の解析方法

最長発声持続時間について、治験薬の投与回数に応じた集計を行った。各評価時点の最長発声持続時間について、被験者別に変化量及び変化率を計算した。評価時点ごとに実測値、変化量及び変化率について、病型別及び投与群別に要約統計量を算出した。

内視鏡による発声時の喉頭観察について、一覧表を作成した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

初回投与、再投与 1 回及び再投与 2 回の被験者の内訳をそれぞれ表 2、表 3 及び表 4 に示す。

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）はすべて治験薬の投与を受けた。初回投与後に治験を中止した被験者は 1 例（本剤群）のみであった。初回投与のみで再投与が行われずに治験を完了した被験者は 1 例（本剤群）で、20 例の被

験者が再投与を受けた（再投与 1 回被験者）。再投与 1 回被験者のうち、治験を中止した被験者は認められなかった。再投与 1 回のみで 2 回目の再投与が行われずに治験を完了した被験者は 3 例で、17 例の被験者が 2 回目の再投与を受けた（再投与 2 回被験者）。再投与 2 回被験者のうち、治験を中止した被験者は 2 例であり、再投与 2 回後に治験を完了した被験者は 15 例であった。中止理由はいずれも「被験者より中止の申し入れがあった」であった。

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再投与 2 回を受け、治験を完了した。

表 2　被験者の内訳（初回投与）（適格被験者）

	内転型		外転型
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
完了被験者数	10 (90.9)	11 (100.0)	2 (100.0)
中止被験者数	1 (9.1)	0	0
中止理由			
被験者より中止の申し入れがあった	1 (9.1)	0	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-1-1

表 3　被験者の内訳（再投与 1 回）（再投与 1 回被験者）

	内転型	外転型
	全体 N=20 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
完了被験者数	20 (100.0)	2 (100.0)
中止被験者数	0	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-1-2

表 4　被験者の内訳（再投与 2 回）（再投与 2 回被験者）

	内転型	外転型
	全体 N=17 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
完了被験者数	15 (88.2)	2 (100.0)
中止被験者数	2 (11.8)	0
中止理由		
被験者より中止の申し入れがあった	2 (11.8)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-1-3

14.2. 解析対象集団

初回投与、再投与 1 回及び再投与 2 回の解析対象集団の内訳をそれぞれ表 5 及び表 6 に示す。

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）すべてで初回投与を実施し、安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。FAS のうち PPS から除外された被験者はなく、PPS は FAS と同数となった。

また、再投与 1 回目を実施した被験者 20 例及び再投与 2 回目を実施した被験者 17 例について、すべて安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。

外転型痙攣性発声障害の被験者では、適格被験者 2 例すべてが再投与 2 回目まで実施し、安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。

表 5　解析対象集団の内訳（初回投与）（適格被験者）

	内転型		外転型
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
安全性解析対象被験者数	11 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)
FAS 対象被験者数	11 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)
PPS 対象被験者数	11 (100.0)	11 (100.0)	-

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-2-1

表 6　解析対象集団の内訳（再投与 1 回及び再投与 2 回）（適格被験者）

	内転型	外転型
	全体 N=22 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
再投与 1 回		
安全性解析対象被験者数	20 (90.9)	2 (100.0)
FAS 対象被験者数	20 (90.9)	2 (100.0)
再投与 2 回		
安全性解析対象被験者数	17 (77.3)	2 (100.0)
FAS 対象被験者数	17 (77.3)	2 (100.0)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-2-2, 表 14-2-3

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 7 に示す。

内転型痙攣性発声障害被験者の年齢（平均値±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。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。人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間で大きな相違はなかった。

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。

表 7　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		内転型			外転型
		本剤群 N=11	プラセボ群 N=11	全体 N=22	本剤群 N=2
年齢（歳）	被験者数	11	11	22	2
	平均値	38.5	41.6	40.0	28.5
	SD	11.23	10.04	10.52	0.71
	中央値	35.0	39.0	38.5	28.5
	最小値	21	26	21	28
	最大値	59	63	63	29
年齢区分, n (%)	39 歳以下	6 (54.5)	6 (54.5)	12 (54.5)	2 (100.0)
	40 歳以上	5 (45.5)	5 (45.5)	10 (45.5)	0
罹病期間（年）	被験者数	11	11	22	2
	平均値	10.48	5.86	8.17	7.00
	SD	10.016	3.392	7.670	4.243
	中央値	6.00	7.00	6.50	7.00
	最小値	0.5	1.0	0.5	4.0
	最大値	30.0	10.0	30.0	10.0
罹病期間区分, n (%)	3 年未満	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (22.7)	0
	3 年以上	9 (81.8)	8 (72.7)	17 (77.3)	2 (100.0)
	5 年未満	5 (45.5)	4 (36.4)	9 (40.9)	1 (50.0)
	5 年以上	6 (54.5)	7 (63.6)	13 (59.1)	1 (50.0)
性別, n (%)	男性	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (9.1)	1 (50.0)
	女性	10 (90.9)	10 (90.9)	20 (90.9)	1 (50.0)
既往歴, n (%)	なし	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	2 (100.0)
	あり	0	0	0	0
合併症, n (%)	なし	4 (36.4)	1 (9.1)	5 (22.7)	2 (100.0)
	あり	7 (63.6)	10 (90.9)	17 (77.3)	0
前治療薬, n (%)	なし	7 (63.6)	4 (36.4)	11 (50.0)	1 (50.0)
	あり	4 (36.4)	7 (63.6)	11 (50.0)	1 (50.0)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-3-1

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

内転型痙攣性発声障害の被験者における投与 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 8 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±標準誤差（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 8　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	-7.0	-0.2
		SD	7.63	1.54
		SE	2.30	0.46
		中央値	-9.0	0.0
		最小値	-17	-3
		最大値	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

15.2. 副次評価項目

15.2.1. 内転型痙攣性発声障害の被験者における有効性

各評価時点の異常モーラ数の変化量

初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の異常モーラ数の変化量の推移をそれぞれ図 1、図 2 及び図 3 に示す。

初回投与時において、ベースライン時の異常モーラ数（平均値±SE）は本剤群 19.2±1.36、プラセボ群 21.3±1.86 であった。異常モーラ数の変化量は本剤群では投与 2 週後に−9.9±2.66 でピークに達し、投与 12 週後には−3.5±1.42 となり、12 週後まで効果は持続した。プラセボ群では投与 2 週後−1.1±0.68、投与 12 週後 0.4±0.43 と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 週後の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）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。

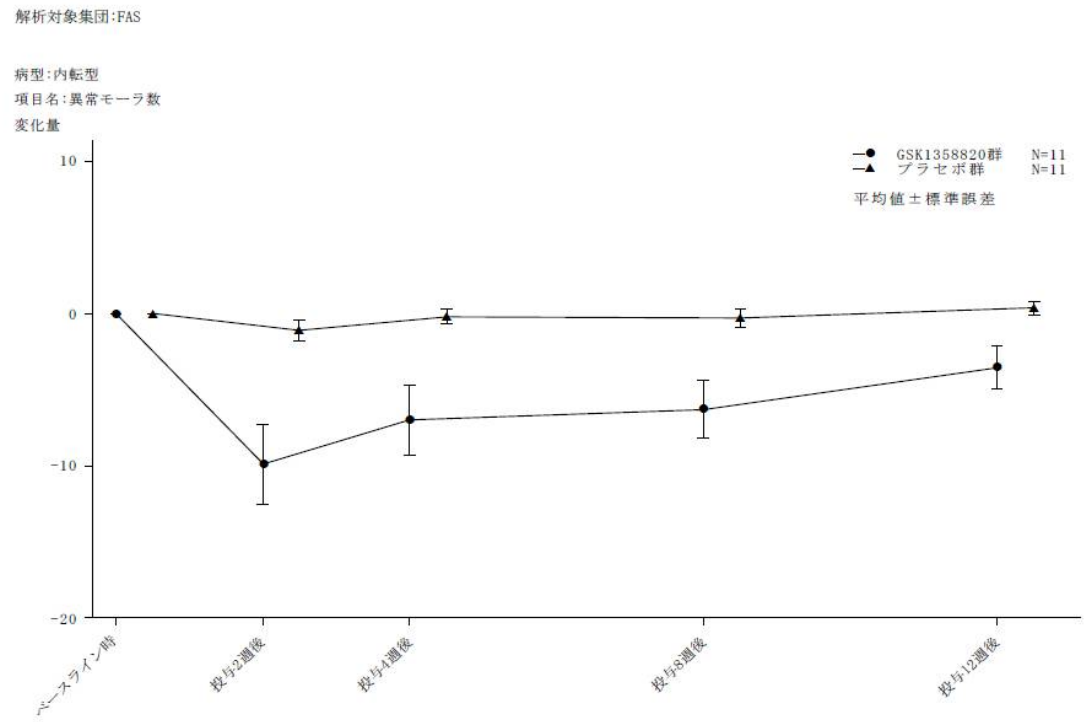


図 1　　異常モーラ数の変化量の推移（初回投与）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-1

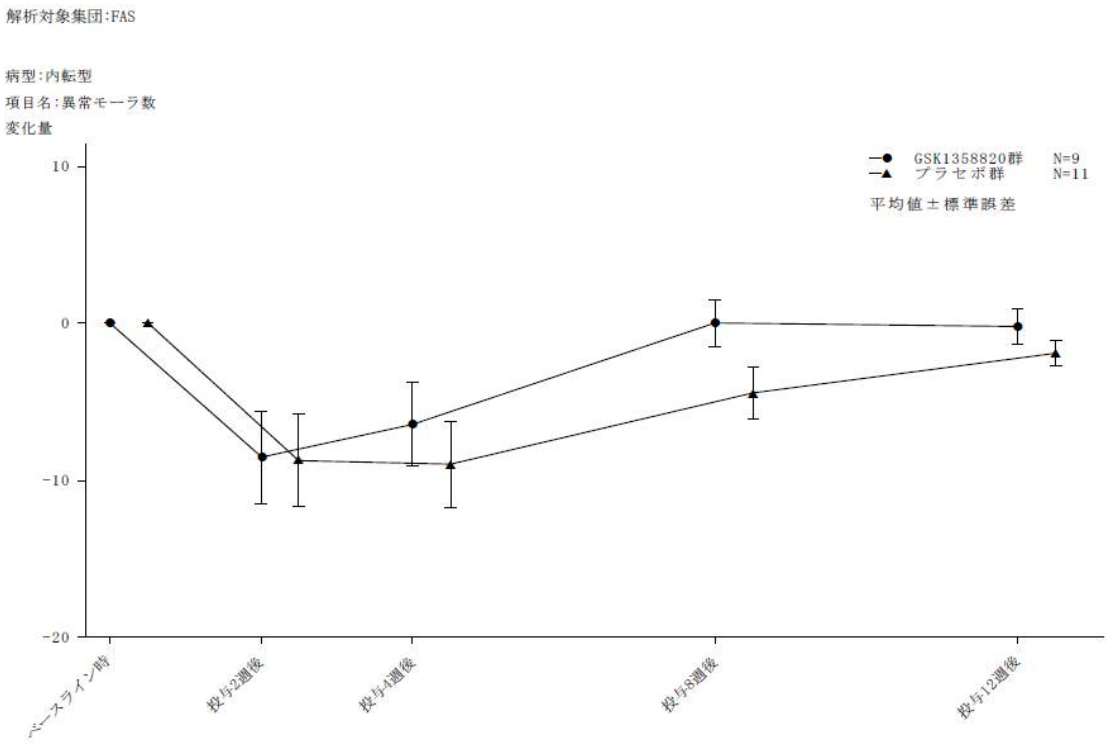


図 2　　異常モーラ数の変化量の推移（再投与 1 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-2
注：再投与時には、プラセボ群も本剤を投与した。

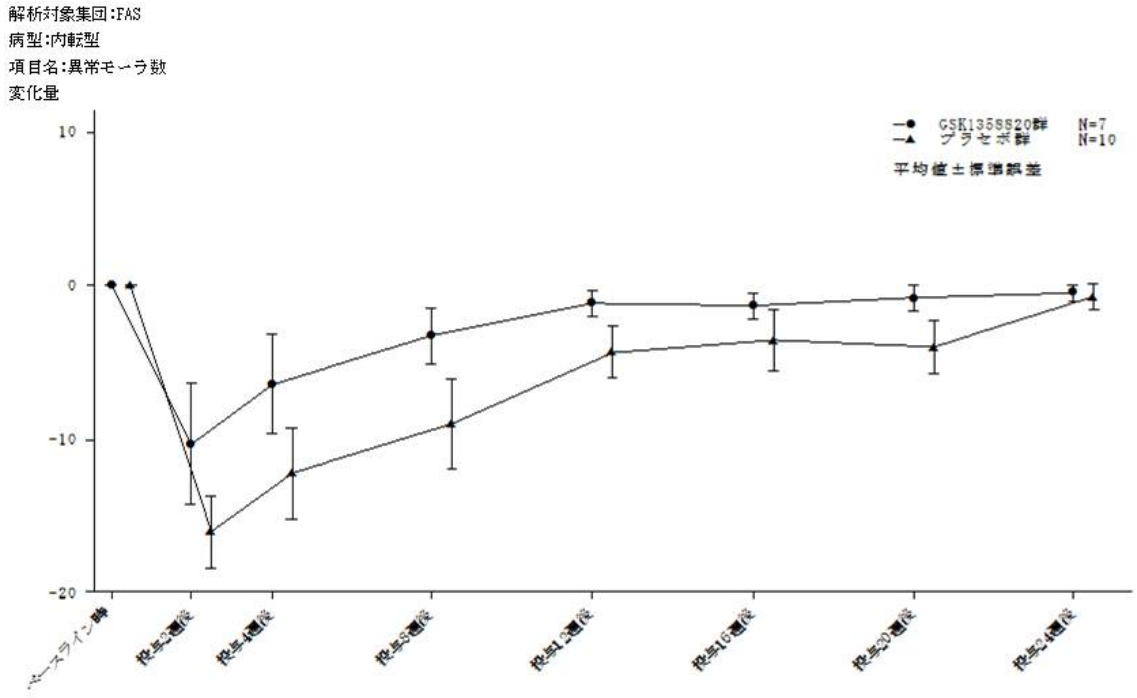


図 3　　異常モーラ数の変化量の推移（再投与 2 回）（FAS）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-4-1-3
注：再投与時には、プラセボ群も本剤を投与した。

繰り返し投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量（追加統計解析）

本剤が 3 回投与された被験者 7 例を対象に、投与後 12 週までの異常モーラ数について初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごと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た（図 4）。

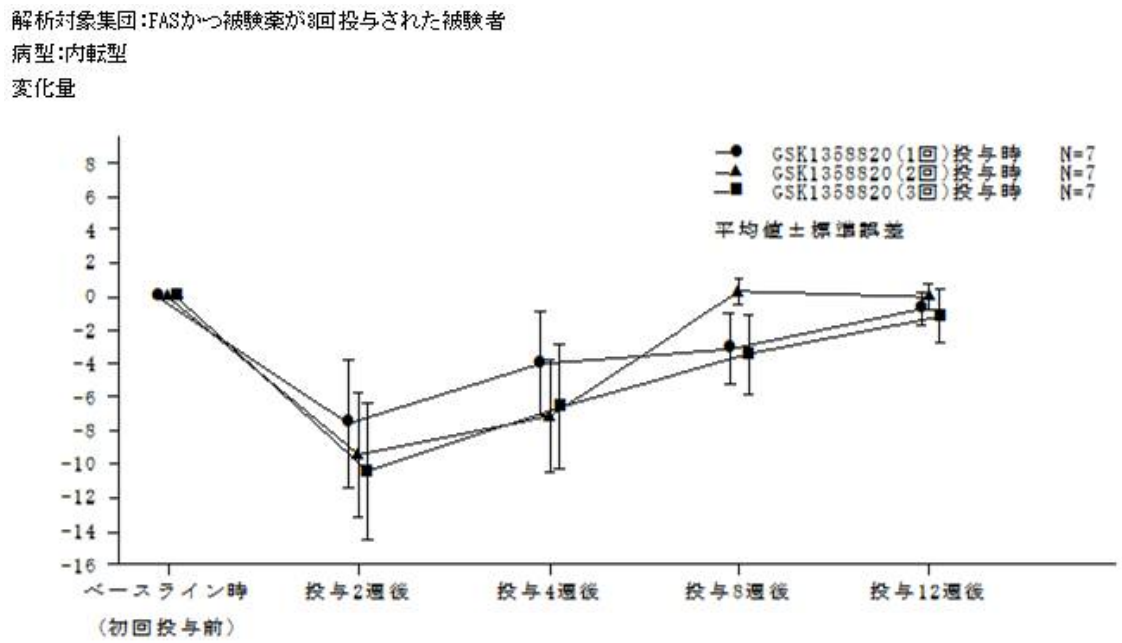


図 4　　投与回数ごとの各評価時点の異常モーラ数推移図
（初回投与前のベースライン値を使用した変化量、内転型痙攣性発声障害）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-10-1

各評価時点の GRBAS 尺度の変化量

初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時の GRBAS 尺度のうち、粗糙性（rough：R）、気息性（breathy：B）及び無力性（asthenic：A）については顕著な変化は認められなかった。

努力性（strained：S）について、初回投与時にはベースライン時の実測値（平均値±SE）は本剤群 2.1±0.21、プラセボ群 1.9±0.34 であった。変化量は本剤群では投与 2 週後には −1.2±0.33 でピークに達し、投与 12 週後には−0.4±0.24 となったのに対し、プラセボ群では投与 2 週後−0.2±0.18、投与 12 週後−0.3±0.30 と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（grade：G）については初回投与時に顕著な変化が認められなかった。再投与 1 回時には本剤群でベースライン時の実測値が 2.3±0.17 であったが、投与 2 週後及び 4 週後の変化量はそれぞれ−1.3±0.17 及び−1.3±0.24 でピークに達し、投与 12 週後には −0.7±0.24 となった。プラセボ群ではベースライン時の実測値が 2.1±0.31 であったが、変化量は本剤投与 4 週後には−0.8±0.23 でピークに達し、投与 12 週後には−0.2±0.12 となった。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、粗糙性（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。

各評価時点の 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。身体的支障度サブスコアの変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−7.6±3.35 でピークに達し、投与 12 週後には−4.5±2.28 となった。投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の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）はそれぞれ−5.4（−12.7, 1.8）及び−3.3（−9.2, 2.7）であった。機能的支障度サブスコアの変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−8.6±3.13 でピークに達し、投与 12 週後には−6.5±3.08 となった。投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の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）はそれぞれ−7.3（−14.4, −0.3）及び−5.0（−12.4, 2.4）であった。感情的支障度サブスコアの変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−7.7±3.52 でピークに達し、投与 12 週後には−5.6±2.88 となった。投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の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）はそれぞれ−3.4（−11.3, 4.4）及び−1.1（−8.6, 6.4）であった。合計値の変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−24.0±9.63 でピークに達し、投与 12 週後には−16.7±7.59 となった。投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の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）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。

各評価時点の VAS の変化量

初回投与時において、VAS の変化量（平均値±SE）は本剤群では投与 4 週後には−20.5±8.74 でピークに達し、投与 12 週後には−15.6±8.68 となった。プラセボ群では投与 4 週後に−6.2±4.67、投与 12 週後に−3.2±3.95 と顕著な変化は認められなかった。投与 4 週後（ピーク時）及び投与 12 週後の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）はそれぞれ−14.7（−34.9, 5.5）及び−12.9（−31.8, 6.0）であり、本剤群で改善傾向が認められた。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。

15.3. 探索的評価項目

15.3.1. 外転型痙攣性発声障害の被験者における有効性

投与 4 週後の異常モーラ数の変化量

外転型痙攣性発声障害の被験者 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。

各評価時点の異常モーラ数の変化量

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に顕著な変化は認められなかった。

繰り返し投与時の各評価時点の異常モーラ数の変化量（追加統計解析）

投与後 12 週までの異常モーラ数について、初回投与前をベースラインとし本剤の投与回数ごとの異常モーラ数の変化量を検討した。その結果、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（図 5）。

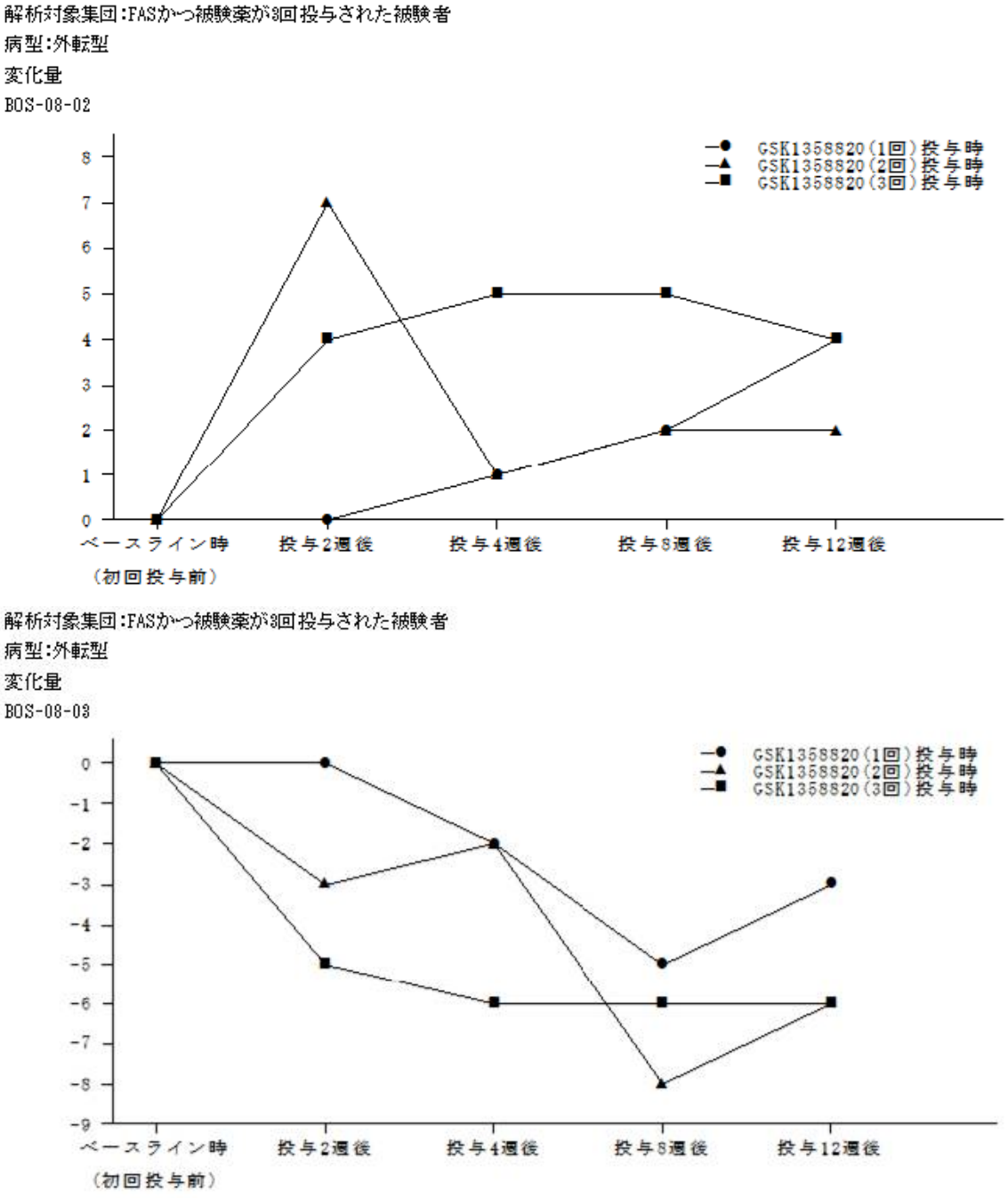


図 5　投与回数ごとの各評価時点の異常モーラ数 被験者別
（初回投与前のベースライン値を使用した変化量、外転型痙攣性発声障害）

Data Source: BTX-SD-01 CSR 図 14-10-2

各評価時点の GRBAS 尺度、VHI 及び VAS の変化量

各評価時点の VHI の変化量及び VAS の変化量について、顕著な変化は認められなかった。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）であり、声の総合的異常（G）はベースライン時にそれぞれ 2 及び 1 であったが、投与 2 週後には 2 例ともに 0、投与 4 週後に 1 及び 0 と判定された。また、気息性（B）は 2 例共にベースライン時には 1 であったが、投与 2 週後には 0 と判定された。初回投与時の粗糙性（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。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬が投与された被験者数及び用量を表 9 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者での投与回数は、初回投与のみの計 1 回が 2 例（本剤群）、初回投与と再投与 1 回の計 2 回が 3 例、初回投与と再投与 2 回の計 3 回が 17 例であった。投与量は、初回投与時はすべての被験者で 2.5 単位、再投与 1 回時は 2 例で 1.0～1.9 単位、18 例で 2.0～2.5 単位、再投与 2 回時は 10 例で 2.0～2.5 単位、7 例で 2.6 単位以上であった。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。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、再投与までの期間は、投与後 12～28 週であった。再投与 1 回目を実施した 20 例中では初回投与後 12 週で再投与 1 回目を実施した被験者が最も多く 15 例、再投与 2 回目を実施した 17 例中では再投与 1 回目から 12 週後に再投与 2 回目を実施した被験者が最も多く 11 例であり、再投与基準を満たす「前回投与後 12 週」を経過してすぐに再投与を実施した被験者が多かった。

外転型痙攣性発声障害の被験者での投与回数は、2 例ともに初回投与と再投与 2 回の計 3 回であった。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。

外転型痙攣性発声障害の被験者 2 例において、初回投与から再投与 1 回目までの期間は、2 例ともに初回投与後 12 週であった。再投与 1 回目から再投与 2 回目までの期間は、2 例ともに再投与 1 回目から 12 週後であり、再投与基準を満たす「前回投与後 12 週」を経過してすぐに再投与を実施していた。

表 9　治験薬が投与された被験者数及び用量（治験薬投与被験者）

		内転型			外転型
		本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 [1] N=11 n (%)	全体 N=22 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
投与回数	初回投与	2 (18.2)	0	2 (9.1)	0
	再投与 1 回	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (13.6)	0
	再投与 2 回	7 (63.6)	10 (90.9)	17 (77.3)	2 (100.0)
投与量（単位）	初回投与時	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	2 (100.0)
	1.0～1.9	0	0	0	0
	2.0～2.5	11 (100.0)	11 (100.0)	22 (100.0)	0
	2.6～	0	0	0	2 (100.0)
	再投与 1 回時	9 (81.8)	11 (100.0)	20 (90.9)	2 (100.0)
	1.0～1.9	2 (22.2)	0	2 (10.0)	0
	2.0～2.5	7 (77.8)	11 (100.0)	18 (90.0)	0
	2.6～	0	0	0	2 (100.0)
	再投与 2 回時	7 (63.6)	10 (90.9)	17 (77.3)	2 (100.0)
	1.0～1.9	0	0	0	0
	2.0～2.5	3 (42.9)	7 (70.0)	10 (58.8)	1 (50.0)
	2.6～	4 (57.1)	3 (30.0)	7 (41.2)	1 (50.0)

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-10

1. プラセボ群は初回投与のみプラセボを投与し、再投与時には本剤を投与した。

16.2. 有害事象

初回投与、再投与 1 回及び再投与 2 回目に発現したすべての有害事象を、それぞれ表 10、表 11 及び表 12 に示す。また、内転型痙攣性発声障害の被験者において、投与群にかかわらず本剤の投与回数別に集計したすべての有害事象を表 13 に示す。

内転型痙攣性発声障害の被験者において、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。

再投与 1 回時の有害事象は全体で 17/20 例（85.0%）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は発声障害（9/20 例）、嚥下障害（3/20 例）及び鼻咽頭炎（2/20 例）であった。

再投与 2 回時の有害事象は全体で 12/17 例（70.6%）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は発声障害（10/17 例）、嚥下障害（4/17 例）、鼻咽頭炎（2/17 例）、関節周囲炎（2/17 例）及びしゃっくり（2/17 例）であった。

本剤投与後（投与回数にかかわらず）の有害事象は、被験者全体で 21/22 例（95.5%）に認められた。10%以上の頻度であった事象は、発声障害 77.3%（17/22 例）、嚥下障害 40.9%（9/22 例）、鼻咽頭炎 22.7%（5/22 例）及び倦怠感 13.6%（3/22 例）であった。こ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た。

外転型痙攣性発声障害の被験者において、有害事象は初回投与時に鼻咽頭炎及び発声障害が 1 例に認められ、再投与 1 回時及び再投与 2 回時には認められなかった。

表 10　すべての有害事象（初回投与）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	内転型		外転型
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)	本剤群 N=2 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 11　すべての有害事象（再投与 1 回）（安全性解析対象集団）

SOC PT	内転型	外転型
	全体 N=20 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
有害事象発現例数	17 (85.0)	0
眼障害	1 (5.0)	0
眼瞼そう痒症	1 (5.0)	0
胃腸障害	4 (20.0)	0
嚥下障害	3 (15.0)	0
嘔吐	1 (5.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	0
倦怠感	1 (5.0)	0
粘膜出血	1 (5.0)	0
感染症および寄生虫症	6 (30.0)	0
口角口唇炎	1 (5.0)	0
胃腸炎	1 (5.0)	0
単純ヘルペス	1 (5.0)	0
鼻咽頭炎	2 (10.0)	0
咽頭炎	1 (5.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0
筋骨格硬直	1 (5.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (5.0)	0
性器出血	1 (5.0)	0

SOC PT	内転型 全体 N=20 n (%)	外転型 本剤群 N=2 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (50.0)	0
発声障害	9 (45.0)	0
口腔咽頭不快感	1 (5.0)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-2, 表 14-12-2
MedDRA/J 18.1

表 12　すべての有害事象（再投与 2 回）（安全性解析対象集団）

SOC PT	内転型 全体 N=17 n (%)	外転型 本剤群 N=2 n (%)
有害事象発現例数	12 (70.6)	0
胃腸障害	5 (29.4)	0
腹部不快感	1 (5.9)	0
嚥下障害	4 (23.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	0
倦怠感	1 (5.9)	0
感染症および寄生虫症	5 (29.4)	0
気管支炎	1 (5.9)	0
胃腸炎	1 (5.9)	0
鼻咽頭炎	2 (11.8)	0
咽頭炎	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6)	0
筋痙縮	1 (5.9)	0
四肢痛	1 (5.9)	0
関節周囲炎	2 (11.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (64.7)	0
誤嚥	1 (5.9)	0
発声障害	10 (58.8)	0
しゃっくり	2 (11.8)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-3, 表 14-12-3
MedDRA/J 18.1

表 13　内転型痙攣性発声障害の被験者における有害事象（本剤の投与回数別）（安全性解析対象集団）

SOC PT	本剤投与				プラセボ投与時 [5] N=11 n (%)
	1 回投与時 [1] N=22 n (%)	2 回投与時 [2] N=19 n (%)	3 回投与時 [3] N=7 n (%)	被験者全体 [4] N=22 n (%)	
有害事象発現例数	-	-	-	21 (95.5)	6 (54.5)
眼障害	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
眼瞼そう痒症	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
胃腸障害	5 (22.7)	7 (36.8)	1 (14.3)	11 (50.0)	2 (18.2)
腹部不快感	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (9.1)
齲歯	0	0	0	0	1 (9.1)
嚥下障害	4 (18.2)	6 (31.6)	1 (14.3)	9 (40.9)	0
嘔吐	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	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
倦怠感	2 (9.1)	0	1 (14.3)	3 (13.6)	0
注射部位不快感	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
粘膜出血	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	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)
口角口唇炎	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
気管支炎	0	0	1 (14.3)	1 (4.5)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
胃腸炎	1 (4.5)	1 (5.3)	0	2 (9.1)	0
単純ヘルペス	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
鼻咽頭炎	3 (13.6)	2 (10.5)	0	5 (22.7)	3 (27.3)
咽頭炎	1 (4.5)	1 (5.3)	0	1 (4.5)	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)
筋痙縮	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
四肢痛	0	0	1 (14.3)	1 (4.5)	1 (9.1)
関節周囲炎	0	1 (5.3)	1 (14.3)	2 (9.1)	0
筋骨格硬直	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
性器出血	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	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)
誤嚥	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
発声障害	12 (54.5)	11 (57.9)	3 (42.9)	17 (77.3)	2 (18.2)
しゃっくり	0	1 (5.3)	1 (14.3)	2 (9.1)	0
鼻漏	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
口腔咽頭不快感	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0
皮膚乾燥	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-1, 表 14-11-4, 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。

治験薬と因果関係のある有害事象

初回投与、再投与 1 回及び再投与 2 回目に発現した、治験薬と因果関係のある有害事象をそれぞれ表 14、表 15 及び表 16 に示す。また、内転型痙攣性発声障害の被験者において、本剤の投与回数別に集計した治験薬と因果関係のある有害事象を表 17 に示す。

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初回投与に本剤群で 8/11 例（72.7%）、プラセボ群で 2/11 例（18.2%）に認められた。そのうち、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。

再投与 1 回時には全体で 10/20 例（50.0%）に治験薬と因果関係のある有害事象が認められ、その内訳は発声障害（9/20 例）及び嚥下障害（3/20 例）であった。

再投与 2 回時には全体で 11/17 例（64.7%）に治験薬と因果関係のある有害事象が認められ、2 例以上に認められた事象は発声障害（10/17 例）及び嚥下障害（4/17 例）であった。

本剤投与後（投与回数にかかわらず）に認められた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%）であった。そのうち 10%以上の頻度であった事象は、発声障害 77.3%（17/22 例）及び嚥下障害 40.9%（9/22 例）であり、1 回～3 回のいずれの投与時にも認められた。

外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初回投与時に発声障害が 1 例に認められ、再投与 1 回時及び再投与 2 回時には認められなかった。

表 14　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 PT	内転型		外転型
	本剤群 N=11 n (%)	プラセボ群 N=11 n (%)	本剤群 N=2 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

表 15　治験薬と因果関係のある有害事象（再投与 1 回）（安全性解析対象集団）

SOC PT	内転型	外転型
	全体 N=20 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
有害事象発現例数	10 (50.0)	0
胃腸障害	3 (15.0)	0
嚥下障害	3 (15.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (45.0)	0
発声障害	9 (45.0)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-2, 表 14-15-2
MedDRA/J 18.1

表 16　治験薬と因果関係のある有害事象（再投与 2 回）（安全性解析対象集団）

SOC PT	内転型	外転型
	全体 N=17 n (%)	本剤群 N=2 n (%)
有害事象発現例数	11 (64.7)	0
胃腸障害	4 (23.5)	0
嚥下障害	4 (23.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	0
倦怠感	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (64.7)	0
誤嚥	1 (5.9)	0
発声障害	10 (58.8)	0
しゃっくり	1 (5.9)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-3, 表 14-15-3
MedDRA/J 18.1

表 17　内転型痙攣性発声障害の被験者における治験薬と因果関係のある有害事象（本剤の投与回数別）（安全性解析対象集団）

SOC PT	本剤投与				プラセボ投与時 [5] N=11 n (%)
	1 回投与時 [1] N=22 n (%)	2 回投与時 [2] N=19 n (%)	3 回投与時 [3] N=7 n (%)	被験者全体 [4] N=22 n (%)	
有害事象発現例数	-	-	-	18 (81.8)	2 (18.2)
胃腸障害	4 (18.2)	6 (31.6)	1 (14.3)	9 (40.9)	0
嚥下障害	4 (18.2)	6 (31.6)	1 (14.3)	9 (40.9)	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
倦怠感	0	0	1 (14.3)	1 (4.5)	0
注射部位不快感	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)	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)
誤嚥	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0
発声障害	12 (54.5)	11 (57.9)	3 (42.9)	17 (77.3)	2 (18.2)
しゃっくり	0	1 (5.3)	0	1 (4.5)	0

Data Source: BTX-SD-01 CSR 表 14-11-1, 表 14-11-4, 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。

重症度別の有害事象

内転型痙攣性発声障害の被験者において、高度の有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象は認められず、すべて中等度又は軽度であった。

また、外転型痙攣性発声障害の被験者に認められた有害事象及び治験薬と因果関係のある有害事象の程度はいずれも軽度であった。

16.3. 死亡

治験期間中に死亡した被験者は認められなかった。

16.4. 重篤な有害事象

治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

16.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験期間中に中止に至った有害事象は認められなかった。

16.6. 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、嚥下障害及び誤嚥（MedDRA/J PT で「嚥下障害」又は「誤嚥」として報告された有害事象）を検討した。内転型痙攣性発声障害の被験者において嚥下障害が 9 例、誤嚥が 1 例に認められたが、いずれも軽度であり、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。

外転型痙攣性発声障害の被験者では、嚥下障害及び誤嚥は認められなかった。

16.7. 臨床検査値の評価

いずれの臨床検査項目についても、平均値は治験薬投与前後でおおむね基準値範囲内で推移し、明らかな変動は認められなかった。

16.8. バイタルサイン

バイタルサインの異常による有害事象は認められなかった。

16.9. 妊娠

治験期間中に妊娠した被験者はいなかった。

17. 結論

- 内転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の有効性が示され、安全性に重要な問題は認められなかった。
- 外転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の安全性に問題は認められなかった。探索的に有効性を評価した結果、2 例中 1 例で有効性が示唆された。

18. 報告書の日付

[redacted]年[redacted]月