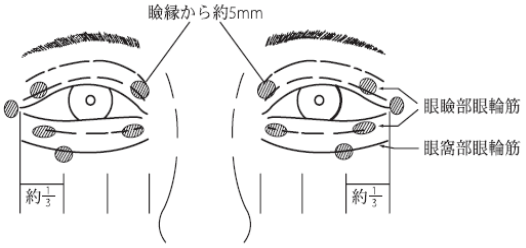


再審査報告書

令和2年5月18日
 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ボトックス注用 50 単位 ボトックス注用 100 単位
有効成分名	A 型ボツリヌス毒素
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の 効能・効果※1	<ol style="list-style-type: none"> 1. 眼瞼痙攣 2. 片側顔面痙攣 3. 痙性斜頸 4. 上肢痙縮 5. 下肢痙縮 6. 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 7. 重度の原発性腋窩多汗症 8. 斜視 9. 痙攣性発声障害 10. 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 11. 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁
承認の 用法・用量※1	<p>1. 眼瞼痙攣: 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 カ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>2. 片側顔面痙攣: 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。 <p>*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p>

3. 痙性斜頸:

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30～60単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は8週以上とすること。

*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

4. 上肢痙縮:

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計400単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は400単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

*緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

5. 下肢痙縮:

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

6. 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足:

通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2カ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

7. 重度の原発性腋窩多汗症:

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位（10～15カ所）に1～2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は16週以上とすること。

8. 斜視:

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

- ・初回投与
 - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
 - (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
 - (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に

	<p>2.5～5.0単位</p> <p>(4) 1カ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。 ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。 ・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。 <p>9. 痙攣性発声障害：</p> <p>通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。 再投与：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、投与間隔は12週以上とすること。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。 ・外転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。 再投与：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、投与間隔は12週以上とすること。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。 <p>10. 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁：</p> <p>通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。</p> <p>11. 既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁：</p> <p>通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。</p>
承認年月日※2	平成 24 年 11 月 21 日：「重度の原発性腋窩多汗症」の効能・効果及び用法・用量の追加
再審査期間※2	6 年（平成 24 年 11 月 21 日～平成 30 年 11 月 20 日）

承認条件	<p>(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ※3</p> <p>(2) <u>本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。</u></p> <p>(3) <u>本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。</u></p> <p>(4) 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>(5) 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>
備考	<p>※1：令和元年12月20日時点における承認効能・効果及び用法・用量を記載</p> <p>※2：今回の再審査対象についてのみ記載している。</p> <p>※3：「斜視」の効能追加時に承認条件とされた（平成27年6月26日承認）。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、安全管理のため、承認条件（2）及び（3）については、継続する必要があると考える。

なお、再審査期間中に、一部の医師の施注資格の事前取得の確認ができなかったこと、本剤使用後の失活・廃棄処理の管理において、一部の医療機関で未記録や記録紛失があったことから、申請者が新たに講じた是正措置を今後も徹底する必要がある。

[承認条件]¹⁾

- (2) 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
- (3) 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

¹⁾ 今回の再審査に関わる承認条件のみを記載

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ボトックス注用 50 単位及び同注用 100 単位（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

ボトックス注用 特定使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性及び使用状況に関する情報を収集し、安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因について評価する。
重点調査項目	代償性発汗
調査方法	中央登録方式
対象患者	重度の原発性腋窩多汗症と診断された患者で、かつ契約締結後に本剤を初めて使用する患者
実施期間	平成 25 年 2 月～平成 28 年 9 月
目標症例数	300 例
観察期間	・1 症例当たり本剤投与開始から 1 年間 ・ただし、本剤初回投与 9 カ月目以降に本剤を再投与した場合は、目安として再投与 1～2 カ月後まで経過を観察する。
実施施設数	31 施設
収集症例数	514 例
安全性解析対象症例数	437 例
有効性解析対象症例数	424 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現状況は表 2 のとおりであり、いずれも非重篤であった。転帰は代償性発汗 1 件を除き、いずれも回復又は軽快であった。投与回数 1 回目の副作用発現割合が高く、投与回数 3 回目以降の副作用はなかった。投与回数により副作用発現割合の増加等、特記すべき傾向は認められなかった。承認時まで実施された国内第Ⅲ相臨床試験（LOC114078 試験）の副作用発現割合 2.1%（3/144 例）と同程度であり、副作用の種類にも大きな違いはなかった。

表2 特定使用成績調査における副作用発現状況（再投与含む）※

症例数	437
副作用発現症例数	10
副作用発現割合（%）	2.3
副作用の種類	発現例数 (発現件数)
神経系障害	1
感覚鈍麻	1
血管障害	1
ほてり	1
生殖系および乳房障害	1
乳頭痛	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3
異常感	1
注射部位紅斑	1
注射部位疼痛	1
傷害、中毒および処置合併症	5
代償性発汗	5

※：SOCは症例数、PTは発現件数

MedDRA/J Ver.20.0

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目である代償性発汗は、有害事象として6例6件（注射部位1件、注射部位以外の顔面、足や背中等5件）が収集された。これらすべては非重篤な事象であり、転帰は未回復の1例を除き、いずれも回復又は軽快であった。未回復1例の代償性発汗（注射部位以外：背中）は、担当医師により本剤との因果関係があるとされた。1例は担当医師により、夏季の気温上昇によるものとされ、本剤との因果関係は否定された（転帰：回復）。また、投与回数2回目以降の発現はみられず、投与回数の増加により、代償性発汗に関連する副作用が増加する傾向は認められなかった。

以上より、本調査において、本剤の安全性に新たな問題点及び疑問点は認められなかったことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、30例34件〔未知²⁾・重篤18例20件、既知³⁾・重篤14例14件（重複症例あり）〕、未知・非重篤45例52件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、未知の副作用は58例72件であった。このうち、今回の再審査対象効能である、多汗症への使用と判明している症例の副作用は13例16件であり、内訳は不整脈、末梢神経病変、乳頭痛、異常感、気管支炎、乳汁漏出症、リンパ節症、四肢不快感、皮膚色素脱失、投与部位疼痛、自己免疫性肝炎、硝子体混濁、前房フレア、硝子体浮遊物、虹彩毛様体炎及び不明確な障害が各1例1件であった。

また、未知の副作用で、転帰が死亡の症例は1例1件あったが、詳細な情報が得られず、本剤との因果関係は不明であった。その他の未知の副作用については、いずれも集積数が2例2件あるいは1例1件と少なく、本剤以外の影響が考えられる症例や因果関係が明確でない症例が多い

²⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

³⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

ことから、添付文書改訂等の新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

4.3 承認条件

4.3.1 医師の施注資格の確認

本剤を施注する医師は、事前に本剤に関する講習を受講し、投与前に患者登録票により投薬予定日等をカスタマーセンターに連絡することとしていたが、一部の医師で、患者登録票に記載された投薬予定日よりも施注資格の取得日が後になっていた事例があった。また、他の効能・効果の対応も含めて、患者登録票の未送付や投与後に送付した事例があった。そのため、患者登録票の事前送付の徹底と、施注資格の事前取得を徹底し、本剤の全納入施設に対して、改めて注意を喚起し、本剤の施注には、講習会の受講が必要であることを周知した。

4.3.2 使用後の失活・廃棄処理の管理

本剤使用開始後は、医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療機関に本剤の廃棄に関する記録の保管を依頼し、協力が得られた医療機関からは1年に1回の頻度で記録を回収し、保管している。一方、回収への協力が得られなかった医療機関の理由は、毒薬管理記録などの院内書類の取扱い規定により外部に持ち出せない、あるいは患者の個人情報に記載されていることなどから提出できないというもので、このような場合は、管理の記録のコピーを回収、あるいは個人情報を不開示にしてコピーを回収することとしている。また、コピーの回収もできない医療機関においては、その場でMRが記録を確認し、確認記録を残すことをもって回収としている。

平成29年に一部の医療機関で未記録や記録紛失があったことから、是正措置として、本剤の全納入施設に対して、改めて記録の適切な記載と回収への協力を依頼し、MRによる記録の確認事項を明確にした（平成30年8月）。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

5.1.1 有効割合

有効性の評価は、観察期間中の原発性腋窩多汗症の状態が最も良い時期の重症度等を参考に、調査担当医師が本剤の有効性を総合的に評価し、「有効」、「無効」の2段階、「判定不能」を含む3区分で観察期間終了時に判定した。

その結果、有効割合（判定不能を除く）は99.3%（421/424例）であった。無効例は3例、判定不能例は13例であった。

5.1.2 多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale; HDSS）スコア⁴⁾によるレスポonder率及びベースラインからの変化量

レスポonderは、投与前と比較してHDSSスコアが2以上減少した患者又はHDSSスコアが1の患者の割合と定義し、各評価時点における評価可能例のうちのレスポonderの割合をレスポonder率として、投与回数ごとに集計した。

各評価時点におけるレスポonder率は表3のとおりで、症例数に偏りがあるものの、再投与の有無にかかわらず、いずれにおいても投与1カ月後に最も高いレスポonder率〔投与回数1回目投与例：86.3%、投与回数2回目投与例：93.8%、投与回数3回目投与例：100%〕を認めた。投与回数1回目投与例では投与6カ月後にレスポonder率が低下した。この結果は承認時までには実施された国内第Ⅲ相臨床試験（LOC114078試験）と同様の傾向であった〔投与回数1回目投与例：投与1週後32.1%（25/78例）、投与1カ月後61.5%（48/78例）、投与6カ月後38.2%（29/76例）〕。

また、再投与後のレスポonder率は投与回数1回目に比べ低い結果であったが、本調査では再投与後の評価時期を定めておらず、症例毎に評価時期が異なっていたことが影響したと考えた。

表3 HDSSによるレスポonder率

投与回数及び評価時点	レスポonder率（%） （レスポonder／評価可能例）		
	投与回数1回目投与例	投与回数2回目投与例	投与回数3回目投与例
1回目 投与1週間後	80.6%（137/170例）	84.3%（91/108例）	87.0%（20/23例）
1回目 投与1カ月後	86.3%（139/161例）	93.8%（105/112例）	100%（21/21例）
1回目 投与6カ月後	68.1%（77/113例）	—	—
2回目 投与前	—	11.7%（18/154例）	20.0%（7/35例）
2回目 投与後 [2回目投与から評価までの日数*]	—	35.8%（54/151例） [38.2±50.39]	66.7%（12/18例） [108.9±74.74]
3回目 投与前	—	—	25.7%（9/35例）
観察期間終了時又は中止・脱落時 [最終投与から評価までの日数*]	50.5%（100/198例） [256.7±146.28]	35.4%（57/161例） [48.4±62.92]	41.7%（15/36例） [30.9±32.02]

*：平均値±S.D.

HDSSスコアのベースライン（1回目投与前のスコア）からの変化量又は再投与前からの変化量は表4のとおりであった。

症例数に偏りがあるものの、再投与の有無に関わらず、いずれにおいても全ての評価時点でHDSSスコアのベースライン（投与前のスコア）からの減少が示された。この結果は、承認時までには実施された国内第Ⅲ相臨床試験（LOC114078試験）と同様の傾向であった〔1回目投与例のスコア：投与前3.3±0.44（78例）、投与1週間後2.1±0.78（78例）、投与1カ月後1.7±0.70（78例）、投与6カ月後1.7±0.61（56例）、変化量：投与1週間後-1.1±0.84（78例）、投与1カ月後-1.6±0.80（78例）、投与6カ月後-1.6±0.78（56例）、2回目投与例のスコア：投与前2.3±0.62（34例）、投与1カ月後1.4±0.50（34例）、投与6カ月後2.1±0.99（10例）、変化量：投与4週後-0.9±0.61（34例）、投与6カ月後-0.3±0.67（10例）〕。

⁴⁾ 発汗による日常生活への影響を以下の4段階の重症度スコアを用いて評価した。

- 1: 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない
- 2: 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある
- 3: 発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある
- 4: 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある

表4 HDSS スコアのベースライン（投与前のスコア）からの変化量^{*1}

投与前回数及び評価時点	投与前回数 1 回目投与前例		投与前回数 2 回目投与前例		投与前回数 3 回目投与前例	
	スコア	変化量	スコア	変化量	スコア	変化量
1 回目 投与前	3.43±0.50 (198)	—	3.57±0.52 (161)	—	3.64±0.49 (36)	—
1 回目 投与前 1 週間後	1.37±0.66 (170)	-2.06±0.80 (170)	1.31±0.59 (108)	-2.21±0.80 (108)	1.43±0.79 (23)	-2.35±0.83 (23)
1 回目 投与前 1 カ月後	1.24±0.47 (161)	-2.91±0.67 (161)	1.14±0.38 (112)	-2.38±0.66 (112)	1.14±0.36 (21)	-2.67±0.48 (21)
1 回目 投与前 6 カ月後	1.65±0.77 (113)	-1.81±0.90 (113)	—	—	—	—
2 回目 投与前	—	—	3.18±0.77 (154)	—	2.91±0.78 (35)	—
2 回目 投与前後 [2 回目投与前から評価までの日数 ^{*2}]	—	—	2.51±1.11 (151) [38.2±50.39]	-0.58±1.07 (144)	1.94±0.80 (18) [108.9±74.74]	-0.94±1.09 (17)
3 回目 投与前	—	—	—	—	2.74±0.85 (35)	—
観察期間終了時又は中止・脱落時 [最終投与前から評価までの日数 ^{*2}]	1.99±0.94 (198) [256.7±146.28]	-1.44±1.05 (198)	2.57±1.16 (161) [48.4±62.92]	-0.54±1.03 (154)	2.33±1.01 (36) [30.9±32.02]	-0.37±0.88 (35)

*1: () 内の数字は症例数、 *2: 平均値±S.D.

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報の配布、製品回収や出荷停止はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は 1 件及び研究報告は 2 件あり（表 5）、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①カナダ保健省より、ある企業により輸入されたボツリヌス毒素 A 型含有製剤が未承認であったことが判明したため、この製剤を押収したこと、カナダ国民に対してこの製剤の輸入を制限する旨を発表した措置報告（平成 29 年 4 月）
研究報告	①台湾の単一施設において、難治性の過活動膀胱患者を対象に A 型ボツリヌス毒素の膀胱内注射後の有害事象やリスク因子について、レトロスペクティブに解析した結果を報告した研究報告（平成 29 年 2 月） ②WHO の個別症例安全性報告のグローバルデータベース（VigBase）を用いて脳性麻痺を有する小児を対象とした有害事象のリスクを評価した研究報告（平成 29 年 2 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

なお、再審査期間中に、一部の医師の施注資格の事前取得の確認ができなかったこと、本剤使用後の失活・廃棄処理の管理において、一部の医療機関で未記録や記録紛失があったことから、承認条件（2）及び（3）については、継続するとともに、申請者が新たに講じた是正措置を今後も徹底する必要がある。

以上