

再審査報告書

令和2年11月13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。 ・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。 *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 style="text-align: center;"><u>2.5～5.0単位</u></p> <p>(4) <u>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</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>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。</u> ・<u>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。</u> ・<u>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。</u> <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27年6月26日：「斜視」の効能・効果及び用法・用量の追加
再審査期間※2	4年（平成27年6月26日～令和元年6月25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) 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、<u>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) 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、<u>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) <u>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。</u></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・効果及び用法・用量について、カテゴリ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）。

承認条件（1）及び（4）の本品目の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能効果、用法・用量に関して、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

安全管理及び本剤の適正使用のため、承認条件（2）及び（3）並びに医療従事者向け情報提供資料及び患者向け情報提供資料の提供については、継続する必要があると考える。

なお、再審査期間中に、患者登録票の不備により、一部の医師の施注資格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⁾ 今回の再審査に関して、今後も継続され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」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、今回の再審査対象について、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症反応 ・神経筋障害を有する患者への投与 ・中和抗体の産生 ・痙攣性斜視及び痙攣性発声障害における嚥下障害 ・遠隔筋への影響 ・眼障害 ・痙攣発作 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉 	<ul style="list-style-type: none"> ・筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 ・他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数カ月間隔で投与したときの相互作用 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱における腎盂腎炎及び尿路性敗血症 ・転倒 	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・重度の原発性腋窩多汗症特定使用成績調査（その他） ・斜視 使用成績調査 ・痙攣性発声障害 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の原発性腋窩多汗症特定使用成績調査（その他） ・斜視 使用成績調査 ・痙攣性発声障害 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・専門的知識・経験のある医師による使用の確保 ・流通管理 ・失活・廃棄の管理 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

ボトックス注用 斜視に対する調査	
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、評価する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	斜視と診断され、斜視に対して本剤を初めて投与する患者 ^{※4}
実施期間	平成 27 年 6 月～平成 30 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最長 1 年間
実施施設数	62 施設
収集症例数	359 例
安全性解析対象症例数	351 例

有効性解析対象症例数	328 例
備考	*4 本剤発売後に投与を開始した症例で契約締結前に既に本剤の投与を受けた症例についても本調査の対象とする。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 専門的知識・経験のある医師による使用の確保

専門的知識・経験のある医師による使用の確保	
目的	医療関係者に対して、本剤の適正使用を促し、安全性を確保することを目的とする。
安全性検討事項	過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、遠隔筋への影響、眼障害、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数カ月間隔で投与したときの相互作用
具体的な方法	専門的知識・経験のある医師による使用の確保を図るため、本剤WEB講習・実技セミナー（随時）又は本剤講習・実技セミナー（定期）の受講後、本剤講習・実技セミナー受講認定医師として登録を行う。
実施期間	平成 27 年 6 月～継続中
備考	

表 5 流通管理

流通管理	
目的	本剤の流通管理を徹底するため
安全性検討事項	—
具体的な方法	本剤を新規で納入するためには、医師が本剤講習・実技セミナー受講認定医師としての登録後に、「治療までの流れ」を参照しつつ、本剤患者登録票を用いて、納入毎に事前に使用バイアル数、使用適応等を連絡し、その後、患者登録の内容を確認し、当該適応の講習・実技セミナー受講認定医師からの登録であることを確認した上で本剤の納入を行う。
実施期間	平成 27 年 6 月～継続中
備考	

表 6 失活・廃棄の管理

失活・廃棄の管理	
目的	本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるようにするため
安全性検討事項	—
具体的な方法	本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、「治療までの流れ」を参照しつつ、管理の記録ノート（「管理の記録」）等を用いて失活・廃棄の記録ができる体制を整え、管理の記録の回収又は確認を行う。
実施期間	平成 27 年 6 月～継続中
備考	

表 7 医療従事者向け資材の作成、配布

医療従事者向け資材の作成、配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報及び用法・用量遵守の重要性に関する情報を提供する。
安全性検討事項	過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、遠隔筋への影響、眼障害、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヶ月間隔で投与したときの相互作用
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 本剤 WEB 講習・実技セミナー（随時）または本剤講習・実技セミナー（定期）において使用・配布する。 注射法解説動画を企業ホームページに掲載する。 用いる資材は以下のとおりである。 講習・実技セミナー教材スライド（製剤基礎編）、講習・実技セミナー教材スライド（斜視）、講習・実技セミナー教材テキスト（斜視）、注射法解説動画（斜視）
実施期間	平成 27 年 6 月～継続中

備考	
----	--

表 8 患者向け資材の作成、配布

患者向け資材の作成、配布	
目的	本剤でよくみられる副作用、副作用発現時の対処法等の情報を提供する。
安全性検討事項	過敏症反応、神経筋障害を有する患者への投与、中和抗体の産生、遠隔筋への影響、眼障害、痙攣発作、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用、他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・用いる資材は以下のとおりである。 「患者のみなさまへ」
実施期間	平成 27 年 6 月～継続中
備考	

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 安全性検討事項

本調査における副作用発現割合は 27.4% (96/351 例) であり、主な副作用 (1.0%以上の発現) は、眼瞼下垂 19.9%、斜視 9.7%、眼運動障害 2.0%であった。重篤な副作用は、ヘルペス眼感染 (転帰: 軽快) 1 例 1 件で、ヘルペス眼感染の合併症をもつ症例であり、原疾患の再発であった。本調査における副作用発現割合は、承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合 26.8% (16/41 例) と同程度であり、発現した副作用の事象の重篤性、新規性や特異的な傾向はないと考えた。

反復投与時における副作用発現状況については、初回投与 22.8% (80/351 例)、追加投与 7.4% (4/54 例) 並びに再投与時〔再投与 1 回目: 5.5% (5/91 例)、再投与 2 回目: 3.2% (1/31 例)、再投与 3 回目: 11.1% (1/9 例)〕であり、副作用発現症例 96 例のうち、80 例 (83.3%) が初回投与時に発現していたが、反復投与により特定の副作用発現割合が高くなる又は新規性や特異的な傾向はみられなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクに関連する副作用等について、本調査における発現状況は表 9 のとおりであった。いずれも非重篤で、新たな安全性への懸念はみられなかった。

表9 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	351	
安全性検討事項	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
過敏症反応	0	0
神経筋障害を有する患者への投与	0	0
中和抗体の産生	0	0
遠隔筋への影響	0	68 (19.4)
眼障害	0	92 (26.2)
痙攣発作	0	0
重要な潜在的リスク		
筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用	0	0
他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数カ月間隔で投与したときの相互作用	0	0

MedDRA/J version 21.1

下記リスクの定義において、基本語をPT、器官別大分類をSOC、標準検索式をSMQ、高位グループ用語をHGLT、高位語をHLTとし、「MedDRA」の記載は省略する。

過敏症反応：過敏症（狭域）（SMQ）に包含されるPT

神経筋障害を有する患者への投与：神経筋接合部障害（HLT）に包含されるPT

中和抗体の産生：薬剤耐性及び抗体という文言を含むPT

遠隔筋への影響：遠隔筋への影響とは、ボツリヌス毒素の投与部位と隣接していない部位に発現したボツリヌス毒素の薬理作用の影響と定義される事象。遠隔部位への影響に関連した有害事象としてボツリヌス中毒の兆候又は症状に基づき以下のPT40事象を定義した。
調節障害、誤嚥、徐脈、ボツリヌス中毒、球麻痺、便秘、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、横隔膜麻痺、複視、口内乾燥、構語障害、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、眼瞼下垂、顔面不全麻痺、反射減弱、筋緊張低下、麻痺性イレウス、筋力低下、麻痺、先天性弛緩麻痺、脳神経不全麻痺、骨盤底筋力低下、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、誤嚥性肺炎、瞳孔反射障害、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸不全、会話障害、尿閉、第7脳神経麻痺、霧視、声帯麻痺及び声帯不全麻痺を含むPT

眼障害：眼障害（SOC）に包含されるPT

痙攣発作：痙攣（狭域）（SMQ）に包含されるPT

筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用：相互作用（HLT）に包含されるPT

他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数カ月間隔で投与したときの相互作用：相互作用（HLT）に包含されるPT

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、25例26件〔未知²⁾・重篤17例18件、既知³⁾・重篤8例8件〕であった。これらのうち、本剤使用理由が斜視と判明している症例は、既知・重篤のヘルペス眼感染1例1件のみであった。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47例60件であった。このうち、今回の再審査対象効能である、斜視の使用と判明している症例の副作用は5例7件であり、内訳は異常感2例2件（いずれも非重篤）、筋骨格痛、座骨神経痛、散瞳、調節障害、瞳孔不同が各1例1件（いずれも非重篤）であった。本剤との関連性が明確である症例は十分に集積されていないことから、現時点で使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講ずる必要はないものと考えられる。今後類似症例の発現状況にも注意して対処していくこととする。

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

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

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や、一部の施設で患者登録票の送付が投与後の送付になっている又は登録票の送付がない事例があった。そのため、患者登録票記載の投与予定日と資格取得日の確認や、患者登録票受領時点での施注資格の有無の確認を徹底し、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（平成 30 年 5 月及び 8 月～9 月）。

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～9 月）。

是正措置については、今後も定期的に注意喚起の効果測定を行い、さらに追加での対応要否の判断を行うこととする。

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。

5.1.1 有効割合

有効性は、本剤投与開始日から 1 年後又は観察中止・終了時に、自覚症状の経過、臨床症状の経過等を担当医師が総合的に評価し、「有効」、「無効」、「判定不能」のいずれかで判定した。

本調査の有効割合の結果及び病型別の有効割合は表 10 のとおりであった。斜視の病型別の有効割合において、上下斜視における有効割合が水平斜視に比べて低かった。ボツリヌス療法の斜視に対する治療効果は、水平斜視における治療効果が高く、その他の病型での治療効果は、水平斜視に比べて限定的であることが示唆される報告があり [木村, 1991⁴⁾]、本調査においても同様の結果であった。

表 10 有効性の割合

項目	有効性解析対象症例数	有効症例数	無効症例数	判定不能症例数 ^{**5}	有効割合 (%)
全体	328	271	57	23	82.6
斜視の病型					
上下斜視	30	19	11	2	63.3
水平斜視	291	245	46	20	84.2
上下/水平斜視	7	7	0	1	100

^{**5}判定不能症例は有効性解析対象から除外

⁴⁾ 木村 久、新井 紀子ら. 斜視のボツリヌス療法一下斜筋過動への応用. 眼科手術. 1991;4:747-750

5.1.2 斜視角の推移

投与後4週時における斜視角（遠見斜視角と近見斜視角の平均値）と最大斜視角（ベースラインの遠見又は近見斜視角のうち最も斜視角の大きい値）の平均値及びベースライン（本剤の初回投与前）からの変化量は表11のとおりであった。なお、集計には、ベースラインと投与後4週時の斜視角及び最大斜視角の比較が可能であった症例を対象とした。

投与後4週時における斜視角（遠見斜視角と近見斜視角の平均値）のベースラインからの変化量は、本剤の承認時までに行われた国内第Ⅲ相臨床試験（水平斜視のみを対象）において主要評価項目として評価され、20PD以上50PD未満の2.5単位投与群では-13.40、5.0単位投与群では-17.27、10PD以上20PD未満の1.25単位投与群では-7.50、2.5単位投与群では-3.75であった。本調査においても国内第Ⅲ相臨床試験同様に、斜視角及び最大斜視角は、水平斜視及び上下斜視のいずれも投与後4週時で減少し、改善がみられた。

表 11 斜視角及び最大斜視角の平均値及びベースラインからの変化量

斜視の病型		症例数	測定時の斜視角		変化量
			ベースライン 平均値±標準偏差	投与後4週時 平均値±標準偏差	変化量 平均値±標準偏差
水平斜視	全体	200	39.80±25.332	19.22±18.235	-20.59±22.183
	最大斜視角	200	43.23±26.605	21.67±19.607	-21.56±20.083
上下斜視	全体	22	28.01±15.040	18.08±14.259	-9.93±12.268
	最大斜視角	22	29.48±15.455	19.00±14.236	-10.48±12.469

6. 措置報告研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、製品回収や出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

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12）、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可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 12 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（VigiBase）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。

承認条件（1）及び（4）の本品目の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能効果、用

法・用量に関して、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

安全管理及び本剤の適正使用のため、承認条件（２）及び（３）並びに医療従事者向け情報提供資材及び患者向け情報提供資材の提供については、継続する必要があると考える。

なお、再審査期間中に、患者登録票の不備により、一部の医師の施注資格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と考える。

以上