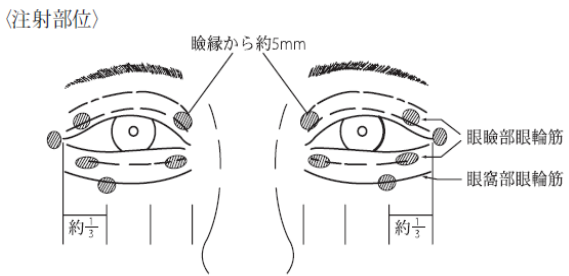


再審査報告書

令和5年4月11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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 眼瞼痙攣 2. 片側顔面痙攣 3. 痙攣性斜頸 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	<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 カ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、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

	<p>(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： <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・内転型痙攣性発声障害 <u>初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。</u> <u>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。</u> ・外転型痙攣性発声障害 <u>初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。</u> <u>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。</u> <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： 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： 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※1	平成30年5月25日：「痙攣性発声障害」の効能・効果及び用法・用量の追加
再審査期間※1	4年（平成30年5月25日～令和4年5月24日）
承認条件※2	<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。</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、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るみ用いられるよう、必要な措置を講じること。</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、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。</p>
備考	※1：今回の再審査対象についてのみ記載している。

	<p>※2：「斜視」の効能追加時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が承認条件として付された（平成27年6月26日）。</p> <p>また、「痙攣性発声障害」の効能追加時に付された承認条件（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。）については、全例調査方式で実施された使用成績調査の結果が厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（令和4年8月9日付け事務連絡）。</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）の本品目の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。また、承認条件（2）及び（3）については、製造販売後において適切に実施されたものと判断した。なお、承認条件（2）及び（3）については、本品目の安全管理及び適正使用に鑑み、再審査終了後も引き続き継続する必要があると考える。

[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等が実施されている。

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 ・痙攣斜頸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 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・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"> ・痙攣性発声障害に対する市販直後調査 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する市販直後調査 ・重度の原発性腋窩多汗症に対する特定使用成績調査（その他） ・斜視に対する使用成績調査 ・痙攣性発声障害に対する使用成績調査 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の原発性腋窩多汗症に対する特定使用成績調査（その他） ・斜視に対する使用成績調査 ・痙攣性発声障害に対する使用成績調査 	<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 ・痙攣性発声障害に対する市販直後調査による情報提供 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する市販直後調査による情報提供

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

痙攣性発声障害に対する使用成績調査	
目的	本調査は、痙攣性発声障害と診断された患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。
安全性検討事項	<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 ・痙攣斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害 ・遠隔筋への影響

	<ul style="list-style-type: none"> ・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
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤の痙攣性発声障害に対する効能・効果の承認取得後に、痙攣性発声障害に対して本剤が投与された全症例を対象とする。なお、本剤の痙攣性発声障害に対する効能・効果の承認取得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とともに、本剤の個人輸入品を含めた A 型ボツリヌス毒素製剤の使用歴及び他の疾患に対する本剤使用歴は問わない。
実施期間	本剤の痙攣性発声障害に対する効能・効果の承認取得日から 3 年
目標症例数	400 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	1 症例当たりの観察期間は、痙攣性発声障害に対する効能・効果の承認取得後の本剤初回投与日から最長 12 カ月とした。
実施施設数	63 施設
収集症例数	929 例
安全性解析対象症例数	834 例
有効性解析対象症例数	790 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～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」の概要

専門的知識・経験のある医師による使用の確保	
目的	承認条件「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。」を遵守するため。
安全性検討事項	-
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。 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（痙攣性発声障害）、講習・実技セミナー教材テキスト（痙攣性発声障害）、注射法解説動画（痙攣性発声障害）
実施期間	痙攣性発声障害の承認取得後（平成 30 年 5 月 25 日）～継続中
備考	

表 5 「流通管理」の概要

流通管理	
目的	承認条件「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。」を遵守するため。
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	痙攣性発声障害の承認取得後（平成 30 年 5 月 25 日）～継続中
備考	

表 6 「失活・廃棄の管理」の概要

失活・廃棄の管理

目的	承認条件「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。」を遵守するため。
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	痙攣性発声障害の承認取得後（平成30年5月25日）～継続中
備考	

表7 「医療従事者向け資材の作成、配布」の概要

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、痙攣性発声障害における嚥下障害、遠隔筋への影響、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"> •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）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（痙攣性発声障害）、講習・実技セミナー教材テキスト（痙攣性発声障害）、注射法解説動画（痙攣性発声障害） 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 【節目となる予定時期及びその根拠等】 節目となる予定時期：安全性定期報告時 定期的に検討を実施するため
実施期間	痙攣性発声障害の承認取得後（平成30年5月25日）～継続中
備考	

表8 「患者向け資材の作成、配布」の概要

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、痙攣性発声障害における嚥下障害、遠隔筋への影響、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。 患者冊子（けいれん性発声障害ハンドブック）
実施期間	痙攣性発声障害の承認取得後（平成30年5月25日）～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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表9のとおりであり、「痙攣性発声障害及び痙攣

性発声障害における嚥下障害」及び「遠隔筋への影響」に関する事象のみが報告され、それ以外の安全性検討事項に関する事象は報告されなかった。「痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害」に関する事象は、いずれも国内第Ⅲ相試験において発現割合が高かった事象や、既に現行の添付文書にて注意喚起されている事象であった。また、「遠隔筋への影響」に関する事象については、いずれも本剤投与部位又は近傍への影響によって発現した事象（発声障害 43 例、嚥下障害 7 例、誤嚥 3 例、誤嚥性肺炎 2 例）と考えられ、投与部位以外の遠隔筋への影響と考えられる事象は報告されなかった。

以上より、安全性検討事項について、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考えた。

表 9 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	834 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	(発現割合)	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*1	0		0	
神経筋障害を有する患者への投与*2	0		0	
中和抗体の産生*3	0		0	
痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害*4	5	(0.6%)	6	(0.7%)
遠隔筋への影響*5	5	(0.6%)	42	(5.0%)
痙攣発作*6	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*7	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時の相互作用*8	0		0	

MedDRA/J version (24.1)

同一症例かつ同一安全性検討事項が存在した場合は、重篤>非重篤の優先順位で採用し、集計する。

下記リスク定義において、MedDRAの標準検索式をSMQ、高位語をHLT、基本語をPTとする。

- *1 : SMQ「過敏症」(狭域)に該当する事象
- *2 : HLT「神経筋接合部障害」に該当する事象
- *3 : PT「薬物特異性抗体陽性」、「抑制抗体」、「中和抗体」、「薬剤耐性」、「自己抗体検査」、「自己抗体陽性」、「抗体検査」、「抗体検査異常」、「抗体検査陽性」、「中和抗体陽性」、「抑制抗体陽性」、「薬物特異性抗体」に該当する事象
- *4 : PT「誤嚥」、「嚥下障害」、「異物誤嚥」、「嚥下痛」、「誤嚥性肺炎」、「鉄欠乏性嚥下障害」、「空気嚥下」、「放射線嚥下障害」、「悪性嚥下障害」、「嚥下検査異常」、「嚥下検査」、「内視鏡的嚥下評価異常」、「内視鏡的嚥下評価」、「奇形性嚥下障害」に該当する事象
- *5 : PT「調節障害」、「誤嚥」、「ボツリヌス中毒」、「徐脈」、「球麻痺」、「便秘」、「多発性脳神経麻痺」、「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」、「眼瞼下垂」、「顔面麻痺」、「反射減弱」、「筋緊張低下」、「麻痺性イレウス」、「筋力低下」、「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」、「霧視」、「声帯麻痺」、「声帯不全麻痺」、「顔面不全麻痺」、「末梢性麻痺」、「末梢神経麻痺」、「眼瞼機能障害」、「脳神経麻痺」、「脳神経不全麻痺」、「骨盤底筋力低下」に該当する事象
- *6 : SMQ「痙攣」(狭域)に該当する事象
- *7 : HLT「相互作用」に該当する事象
- *8 : HLT「相互作用」に該当する事象

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用（痙攣性発声障害の患者以外も含む）のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 99 例 99 件、予測できない非重篤な副作用は 36 例 41 件、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 21 例 24 件であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で複数件報告された副作用は表 10 のとおりであった。副作用として多く収集された「入院」及び「死亡」については、いずれ

も本剤投与期間を含め報告者から詳細な情報が得られず、本剤との因果関係等を評価することが困難であった。その他の事象については、いずれも件数が少ない、又は情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとする。

表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	134	140	99	99	36	41
一般・全身障害および投与部位の状態	34	35	24	24	10	11
死亡	23	23	23	23	0	0
状態悪化	6	6	1	1	5	5
傷害、中毒および処置合併症	12	12	3	3	9	9
損傷	3	3	0	0	3	3
骨折	6	6	1	1	5	5
呼吸器、胸郭および縦郭障害	6	6	6	6	0	0
息詰まり	6	6	6	6	0	0
外科および内科処置	61	61	60	60	1	1
入院	60	60	60	60	0	0
心臓障害	2	2	2	2	0	0
不整脈	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	3	3	0	0	3	3
蕁麻疹	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version (25.0)

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。

総合評価：本剤投与開始日から12カ月後又は観察中止・終了時に、初回投与日から観察期間中の自覚症状の経過、臨床症状の経過等により、「有効、無効、判定不能」の3区分で調査担当医師が総合的に判定した。その結果、有効性解析対象症例790例における有効割合は93.4%

(738/790例)であった。なお、承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、有効性評価として試験担当医師による総合評価は実施していない。

VHI (Voice Handicap Index) -10²⁾：すべての病型³⁾の症例における本剤投与回数別のVHI-10合計スコアの推移を表11に示す。いずれの投与回においてもベースラインから投与1~2カ月後において最も改善し、その後緩やかにスコアが上昇する傾向が確認された。また、反復投与による効果減弱傾向は認められなかった。

表 11 VHI-10 合計スコアの推移

本剤の投与回数	時期	症例数	測定値	変化量
			平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
初回投与	ベースライン (初回投与)	551	24.9±8.6	—
	投与2週後	462	18.0±11.1	-6.8±11.3
	投与1カ月後	496	14.3±11.3	-10.7±11.3
	投与2カ月後	417	13.7±10.8	-10.9±10.2
	投与3カ月後	357	15.6±10.6	-9.1±10.4
	投与6カ月後	100	19.8±11.3	-5.6±9.6
	投与9カ月後	46	19.3±11.1	-6.0±9.0
	初回投与日から12カ月後	30	19.2±12.5	-5.5±10.5

2) VHIにおける30の質問事項から、音声評価を最も頑健に実施できる10項目を因子分析により抽出した評価指標

3) 内転型+外転型+混合型

再投与 1 回目	ベースライン (再投与 1 回目)	410	22.1±10.1	—
	投与 2 週後	354	16.7±11.2	-5.4±10.6
	投与 1 カ月後	359	12.3±10.8	-9.9±11.3
	投与 2 カ月後	308	12.3±10.9	-10.4±11.0
	投与 3 カ月後	270	15.2±11.1	-7.3±10.2
	投与 6 カ月後	58	19.8±12.5	-2.1±8.9
再投与 2 回目	ベースライン (再投与 2 回目)	9	21.7±11.7	-5.4±14.7
	投与 2 週後	294	20.3±10.0	—
	投与 1 カ月後	261	15.4±11.4	-5.0±11.7
	投与 2 カ月後	261	11.0±10.6	-9.4±11.3
	投与 3 カ月後	235	10.9±10.0	-9.3±9.5
	投与 6 カ月後	184	15.3±11.1	-5.2±9.0
再投与 3 回目	投与 9 カ月後	17	13.3±9.5	-3.8±10.9
	投与 9 カ月後	0	—	—
	ベースライン (再投与 3 回目)	154	18.5±10.0	—
	投与 2 週後	126	13.8±10.7	-4.7±10.6
	投与 1 カ月後	125	10.4±10.1	-8.1±10.5
	投与 2 カ月後	111	11.6±11.0	-7.0±10.7
再投与 4 回目	投与 3 カ月後	54	15.8±10.7	-1.9±7.6
	投与 6 カ月後	7	8.4±8.5	-8.4±6.4
	投与 9 カ月後	0	—	—
	ベースライン (再投与 4 回目)	36	17.8±11.8	—
	投与 2 週後	30	13.3±10.9	-5.2±11.5
	投与 1 カ月後	27	10.6±10.9	-9.0±12.1
再投与 4 回目	投与 2 カ月後	17	14.8±12.5	-5.6±10.4
	投与 3 カ月後	11	20.7±14.7	-2.5±12.8
	投与 6 カ月後	0	—	—
	投与 9 カ月後	0	—	—

本調査と国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における VHI-10 合計スコアを表 12 に示す。本調査と国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、患者背景等が異なるため厳密な比較はできないものの、本調査の内転型及び外転型の症例における初回投与 1 カ月後のベースラインからの変化量は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同程度であった。

表 12 本調査と国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における VHI-10 合計スコアの比較
(初回投与から 1 カ月後 (4 週後) におけるベースラインからの変化量)

病型	本調査	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ⁴⁾
内転型	-10.7±11.3 (n=484)	-8.3±10.05 (n=11)
外転型	-8.2±15.1 (n=9)	0.5±0.71 (n=2)

また、本剤の再投与時に 2.5 単位 (内転型) 又は 5.0 単位 (外転型) よりも低用量を投与した時の有効性を検討した結果、内転型で再投与時に 2.5 単位未満に減量した症例及び外転型で再投与時に 5.0 単位未満に減量した症例における有効割合は、それぞれ 97.7% (42/43 例) 及び 100% (2/2 例) であった。また、本剤の再投与時に両側投与した症例の有効割合は 94.4% (85/90 例) であった。

以上より、本調査における本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

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、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

⁴⁾ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において収集した VHI-30 合計スコアから VHI-10 合計スコアを再集計

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。

また、機構は、承認条件（1）の本品目の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。また、承認条件（2）及び（3）については、製造販売後において適切に実施されたものと判断した。なお、承認条件（2）及び（3）については、本品目の安全管理及び適正使用に鑑み、再審査終了後も引き続き継続する必要があると考える。

以上