市販直後調査

平成 28 年 5 月 23 日から 6 か月

A 型ボツリヌス毒素製剤
ボトックスビスタ® 注用 50 単位
Botox Vista® Injection 50 units

目尻の表情皺

市販直後調査報告

アラガン・ジャパン株式会社

謹啓

時下、先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社製品ボトックスビスタ注用 50 単位につきましては、2016 年 5 月 23 日に新効能「目尻の表情皺」の承認を受け、市販直後調査を実施させて頂き、多くの先生方にご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、承認取得以降 2016 年 11 月 22 日までの 6 ヶ月間に収集されました 19 例 36 件の副作用をまとめましたので、ご報告いたします。

副作用症例 19 例において、発熱（2 件）、倦怠感（2 件）、胸部不快感（1 件）等計 36 件の副作用が認められましたが、いずれも非重篤と報告されました。

本剤のご使用に際しましては、副作用発現にご注意いただくとともに、副作用が発現しました場合には適切な処置を行っていただきますようお願い申し上げます。

謹白

アラガン・ジャパン株式会社

ボトックスビスタ®注用 50 単位 直後調査報告

器官分類	副作用名	件数	その他
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	2	非重篤
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	2	非重篤
一般・全身障害および投与部位の状態	*胸部不快感	1	非重篤
神経系障害	感覚鈍麻	2	非重篤
神経系障害	*顔面痙攣	1	非重篤
神経系障害	頭痛	1	非重篤
神経系障害	*筋緊張亢進	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	*皮膚疼痛	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	*顔面腫脹	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	紅班	1	非重篤
皮膚および皮下組織障害	*皮膚のつっぱり感	1	非重篤
筋骨格系および結合組織障害	*筋骨格痛	1	非重篤
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1	非重篤
筋骨格系および結合組織障害	*頸部痛	1	非重篤
筋骨格系および結合組織障害	*筋骨格硬直	1	非重篤
臨床検査	*心拍数増加	1	非重篤
肝胆道系障害	*肝機能異常	1	非重篤
感染症および寄生虫症	*咽頭炎	1	非重篤
感染症および寄生虫症	*上気道感染	1	非重篤
感染症および寄生虫症	*急性副鼻腔炎	1	非重篤
心臓障害	不整脈	1	非重篤
耳および迷路障害	感音性難聴	1	非重篤
血管障害	内出血	1	非重篤
眼障害	霧視	1	非重篤
眼障害	眼瞼下垂	1	非重篤
眼障害	*両眼球運動障害	1	非重篤

眼障害	眼痛	1	非重篤
胃腸障害	悪心	1	非重篤
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*鼻痛	1	非重篤
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*血管運動性鼻炎	1	非重篤

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- 集計表の副作用名は、報告頂いた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J19.1) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含まれており、調査の進捗により、今後の取り扱いが変更されることがあります。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 本報告一覧は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。従って、発現頻度は不明です。
- いずれの症例も報告医より非重篤と報告されていますが、「角膜損傷」1例についてのみ製造販売元にて重篤と再評価いたしました。

(第8版, 2017年9月改訂) より抜粋

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者 [筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
- (2) 慢性の呼吸器障害のある患者 [本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者 [本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
- (4) 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 [本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眉間の表情皺及び目尻の表情皺以外の適応に対して本剤を絶対に使用しないこと。眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症及び斜視の適応に対しては、ボトックス注用50単位又はボトックス注用100単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては、患者に次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
  - 1) 本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
  - 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3~4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
  - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
  - 4) 本剤投与後、3~4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
  - 5) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
  - 6) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。 [精子形成期間に投与されることを避けるため。]
  - 7) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (5) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (6) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者 (嚥下困難等を有する患者、痙縮患者等) では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。 [「副作用」の項参照]
- (7) 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こと。 [「副作用」の項参照]

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水和物等		
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 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 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

4. 副作用

眉間の表情皺を対象とした国内臨床試験において、総症例 578 例中、188 例 (32.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 31 例 (5.4%)、眼瞼下垂 29 例 (5.0%)、そう痒感 24 例 (4.2%) であった。眉間の表情皺を対象とした海外臨床試験において、安全解析対象症例 778 例中、130 例 (16.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 45 例 (5.8%)、眼瞼下垂 25 例 (3.2%)、注射部位疼痛 10 例 (1.3%) であった (承認時)。

眉間の表情皺を対象とした使用成績調査において、安全解析対象症例 1566 例中、14 例 (0.89%) に副作用が報告された。その内訳は、眼瞼下垂 3 例 (0.19%)、注射部位疼痛 3 例 (0.19%)、帯状疱疹 1 例 (0.06%)、口の錯覚 1 例 (0.06%)、筋萎縮 1 例 (0.06%)、ざ瘡 1 例 (0.06%)、アレルギー性皮膚炎 1 例 (0.06%)、湿疹 1 例 (0.06%) 等であった (再審査終了時)。

目尻の表情皺を対象とした (本剤 24 単位及び 12 単位による) 国内臨床試験において、総症例 294 例中、70 例 (23.8%) に初回治療後 90 日以内に有害事象が報告された。これらの有害事象のうち、副作用と判断されたものはなかった。本剤 24 単位による目尻の表情皺を対象とした海外臨床試験において、総症例 526 例中、166 例 (31.6%) に有害事象が報告された。よくみられた副作用は眼瞼浮腫 5 件 (1.0%) であった。

目尻の表情皺 (本剤 24 単位又は 12 単位) 及び眉間の表情皺 (本剤 20 単位) を同時に治療した国内臨床試験において、総症例 100 例中、28 例 (28.0%) に初回治療後 90 日以内に有害事象が報告された。本剤 44 単位を投与した被験者によくみられた副作用は眼瞼下垂で、47 例中 4 例 (8.5%) に発現した。同様に、本剤 32 単位を投与した被験者では、53 例中 2 例 (3.8%) に眼瞼下垂が発現した。海外臨床試験では、目尻の表情皺と眉間の表情皺の同時治療においてよくみられた副作用はなかった。

(1) 重大な副作用^{注)}

- 1) **ショック、アナフィラキシー、血清病** (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。
また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) **眼障害** (頻度不明) : 重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

- 3) 嚥下障害（頻度不明）、呼吸障害（0.02%）：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、ボトックス注用の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作（頻度不明）：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。

(2) その他の副作用^{注)}

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	眼瞼下垂	兎眼、顔面麻痺、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）	眼瞼外反、眼瞼内反、閉瞼不全
眼		複視、霧視（感）、羞明、眼脂、流涙、眼痛	眼の刺激、斜視、結膜炎、眼の乾燥感、角膜炎、角膜糜爛、視力低下
皮膚		発疹、そう痒感、紅斑、脱毛（睫毛眉毛脱落症を含む）	乾癬様皮疹、多形紅斑
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑、注射部熱感、 <u>注射部位疼痛</u>	注射部ひきつり感、注射部感染、近隣筋の疼痛及び緊張亢進
血液		白血球減少	血小板減少
消化器		嘔気、下痢、口内乾燥	嚥下障害、食欲不振、嘔吐、腹痛
精神神経系	頭痛	めまい、失神、感覚異常	神経根障害、しびれ感
その他		顔面痛、発熱、CK(CPK)上昇、感冒様症状	脱力（感）、倦怠（感）、耳鳴、聴力低下、発汗、脱神経性萎縮／筋萎縮、筋肉痛、肝機能検査異常

注)：副作用の発現頻度は、眉間の表情皺及び目尻の表情皺を対象とした海外臨床試験、国内臨床試験及び使用成績調査（再審査終了時）の結果を合算し算出した。なお、発現頻度が算出できなかった副作用については、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

眉間の表情皺の適応では65歳以上の日本人における使用経験がほとんどない。目尻の表情皺の適応で65歳以上の日本人への使用経験はない。また、眉間の表情皺及び目尻の表情皺を対象とした本剤の海外臨床試験において、65歳以上の高齢者では65歳未満の非高齢者よりも有効性が低く、有害事象発現率は高くなることが認められている。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、ボトックス注用を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（本剤の適応では使用経験がない）。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構語障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。が発現したという報告がある。[「その他の注意(5)」の項参照]
- (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。