

平成11年11月10日

## 審査報告書

- [審査品目]： 販売名 ボトックス注100  
一般名 A型ボツリヌス毒素
- [申請年月日]： 平成11年1月18日（輸入承認事項一部変更承認申請）
- [申請者]： アラガン株式会社
- [審査担当部]： 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第二部
- [調査会]： 新医薬品第三調査会
- [特記事項]： 希少疾病用医薬品

### [審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第三調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で承認して差し支えないと判断する。

### [効能・効果]（下線部今回追加）

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣

### [用法・用量]（下線部今回追加）

#### ○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ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。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ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。＜注射部位＞：略

#### ○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、

2ヵ月以内の再投与は避けること。

\*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

[承認条件]

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
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。

平成11年6月30日

## 審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 品目の概要

[販売名]:ボトックス注100

[一般名]:A型ボツリヌス毒素

[申請年月日]:平成11年1月18日（輸入承認事項一部変更承認申請）

[申請者]:アラガン株式会社

[剤型・含量]:注射剤・100単位/1瓶

[効能・効果]:眼瞼痙攣、顔面痙攣（下線部今回追加）

[用法・用量]:

#### [眼瞼痙攣の場合]

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ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。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ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。<注射部位>：略

#### [顔面痙攣の場合]

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：合計で10単位を投与する。
- ・ 初回投与後の追加投与：4週間観察後、効果が不十分な場合には、初回とあわせて30単位を上限として追加投与することができる。
- ・ 再発時の投与：症状が再発した場合には30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

\*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（下線部今回追加）

[特記事項]:希少疾病用医薬品

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤はボツリヌス菌により産生されるA型ボツリヌス毒素を有効成分とする。A型ボツリヌス毒素は神経筋接合部でアセチルコリンの放出を阻害し、神経筋伝達を阻害することにより筋の麻痺を来す神経毒素である。平成5年11月15日眼瞼痙攣、顔面痙攣、痙性斜頸を対象に希少疾病用医薬品の指定を受けた。平成7年2月10日にこれら三疾患を適応症とする輸入承認申請がなされ、平成8年10月9日に三疾患のうち眼瞼痙攣については次の承認条件を付帯の上承認されている。

1. 使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
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。
4. 顔面痙攣に対する針筋電図の測定結果から眼輪筋の弛緩効果を検討し、眼瞼痙攣の用法・用量の至適化を図ること。

一方、顔面痙攣に対しては平成7年5月22日及び同年11月13日に開催された新医薬品第三調査会における審議の結果、用量設定及び安全性に対する検討が不十分であるとされ、適切な用量検討試験の追加を検討するよう指示がなされた。当該指示を踏まえ、申請者は平成8年3月～4月に最小有効量及び針筋電図による有効性検討試験（資料ト-3）を実施し、本剤の用量反応性に関する検討及び本対象疾患における針筋電図を用いた評価の妥当性についての検討を実施した。今般、同試験の成績が取りまとめられたため、既に実施済みの一般臨床試験の成績等と併せて申請資料とし、顔面痙攣に対する効能追加申請がなされたものである。

なお、本剤は、米国において平成元年12月に斜視及び眼瞼痙攣を対象疾患として承認されているのを含め、平成10年11月現在、世界59カ国で承認・販売されている。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

既承認内容から以下の点について変更申請がなされているが、追加添付資料を要求し確認したところ、変更は妥当と判断した。

1. 成分及び分量又は本質欄において

## 2. 製造方法欄

## 3. 規格及び試験方法欄

第十三改正日本薬局方第一追補の制定に伴い、注射剤の不溶性微粒子試験を追加する。  
また、その他第十三改正日本薬局方の制定に伴い記載事項の整備を行う。

## ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

本申請にあたり、初回申請時に明確にできなかった連日投与時の生殖毒性について、特に重要視されている胚・胎児発生に関する試験をラット及びウサギを用いて実施している。  
審査センターでは、提出された生殖毒性の資料に関して、特段の問題点はないと判断した。

なお、生殖毒性以外の毒性に関する新たな資料は提出されていない。

## ホ. 薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

初回申請時に提出された一般臨床試験及び一般臨床試験〔長期経過観察〕に加え、新たに実施された用量比較試験（最小有効量及び針筋電図による有効性の検討）の成績が、申

請資料として提出されている。

(1) 一般臨床試験 (ト-1)

顔面痙攣患者56例を対象として実施されている。初回に平均 $27.3 \pm 14.2$  (最小~最大 (以下同じ) : 10~95単位) が投与され、そのうち17例で追加投与 (5~75単位) が実施され、累積投与量は平均 $32.8 \pm 23.5$  (10~155単位) であった。他覚症状に基づいた全般改善度評価では、「改善」以上の改善率は92.9% (52例/56例) であり、増悪例はなかった。副作用の発現率は、41.1% (23例/56例) で、本剤の過剰な薬理作用による副作用と考えられ、経過観察あるいは点眼薬等の処置のみで消失した。概括安全度において「安全」であると判定された症例は67.9% (38例/56例) であった。有用度は96.4% (54例/56例) の症例で「有用以上」と判定された。

(2) 一般臨床試験 [長期経過観察] (ト-2)

顔面痙攣再発患者47例を対象として実施されている。1症例あたりの経過観察期間は平均 $5.9 \pm 3.5$ ヶ月で、繰り返し投与の回数は1~6回 (平均 $2.5 \pm 1.2$ 回) であった。一回投与量として $26.3 \pm 15.8$ 単位が用いられた。全般改善度において「改善以上」が89.4% (42例/47例) であった。副作用発現率は17.0% (8例/47例) であった。繰り返し投与に起因する副作用の発現はなかった。有用度は93.6% (44例/47例) であった。平均効果持続期間は $103.4 \pm 51.7$ 日 (最短14日、最長245日) であった。

(3) 用量比較試験 (最小有効量及び針筋電図による有効性の検討) (ト-3)

最小有効量を検討することを目的とし、同時に針筋電図の変動を有効性に関する客観的指標として用いることが有用かどうか検討された。なお、針筋電図による検討は、眼瞼痙攣承認時の「顔面痙攣に関する針筋電図の測定結果から眼輪筋の弛緩効果を検討し、眼瞼痙攣の用法・用量の至適化を図る」ことを目的としたものであった。1群20例の合計60例を目標とし、2施設で実施されたが、41例で終了した。なお、後述するように、本試験ではGCP違反のため3例削除することとされたので、38例で有効性及び安全性の評価がなされている。

痙攣重症度に基づいて判定した改善度で「改善以上」の改善率が1単位群で、14.3% (2例/14例)、5単位群で50.0% (6例/12例)、10単位群で83.3% (10例/12例) であり、有意な傾向性 ( $p=0.001$ ) が認められた。副作用は10単位投与を受けた1例に閉鎖不全が認められた。

針筋電図の測定結果では、筋弛緩効果を反映すると考えられた弱収縮時の振幅、持続時間、最大収縮時の干渉波のうち、持続時間、最大振幅、平均整流振幅、基線転回数において投与後に有意な減少を認めたが、いずれも投与前後の変化量及び変化率に用量相関性は認められず、直接の筋弛緩効果は、針筋電図では確認できなかった。顔面痙攣症状を反映する不随意運動単位電位は、10単位群でのみ投与後に電位発現頻度の有意な減少が認められた。

顔面痙攣に係わる本申請において実施された3つの臨床試験では、重篤な副作用が発現した症例はなかった。

なお、本邦で行われた痙攣性斜頸に対する臨床試験では、3例の死亡例が認められているが、いずれも担当医により本薬との因果関係なしと判断されている。これらの症例のうち2例については、眼瞼痙攣の承認申請の際に、資料として既に提出されている。他の1例は眼瞼痙攣の承認後の事例であり、痙攣性斜頸に対する長期投与試験において本薬の最終投与後から約3年後に死亡が認められている。また、国内における市販後調査では、眼瞼痙攣に対する使用において、重篤な副作用（高血圧）が0.1%（1例/733例）に発現していることが報告されているが、死亡例は認められていない。海外においては、本剤との因果関係を否定し得ない重篤な副作用は60例報告されており、本剤との因果関係を否定し得ない死亡例は6例報告されている。

審査センターでは、本資料中の投与量、解析方法等の記載が不十分であると判断したので、

- 1) 一般臨床試験（ト-1）について、①累積投与量等を平均値と標準偏差、最大値と最小値で記載させた。②プロトコールに規定された投与量を逸脱した症例の一覧を記載させた。③自覚症状の評価方法に関する説明を概要中に追記させた。
  - 2) 用量比較試験（ト-3）について、①本薬の投与方法の詳細が不明であったので記載させた。②投与前の痙攣重症度と針筋電図のパラメータの比較に相関係数を追記させた。③概要中に筋電計の設定条件を記載させるとともに、筋電図の各変数の生理学的意味を追記させた。④本用量比較試験のデザインに関して、割付方法、登録方法、主要評価項目、解析方法の詳細について明確に記載させた。
  - 3) 臨床検査を実施していない等のプロトコール不遵守例についても追記させた。
  - 4) 副作用発現症例の詳細を表にまとめさせた（表ト-11、19）。
- 等の、概要の整備を行わせた。

さらに、審査センターでは、以下の点について申請者の見解を確認した。

- 1) 用量比較試験の目標症例数の設定根拠に関して、治験実施計画書の記載が申請概要の記載と異なることから、経緯を説明させたところ、治験実施計画書（案）について第三調査会へ相談した結果を踏まえ目標症例数の再設定を行い治験を実施したとの回答を得た。しかしながら、治験実施計画書の改訂を行っておらず、また、目標症例数変更の日時が担保出来る書類等は確認できなかった。
- 2) 同試験において、症例が予定通り集まらないことが判明した段階で予定していない中間解析を行い、統計学的に有意な結果が得られたことから治験を終了した妥当性について説明を求めたところ、これ以上の患者のエントリーは不可能であり、また、目標症例数の設定根拠自体が少ない知見に基づくものであり、その時点で得られた推定値を用いて必要症例数を再計算した結果最小1群7例で評価が可能であり既にその症例

数を満足していたことから試験を終了したとの回答を得た。この判断の妥当性について、調査会において議論願いたい。

- 3) 同試験において、患者背景に関して、群間で偏りのみられた因子が多数存在したことから、試験で用いられた症例の登録方法、割付方法について説明を求め、これを了承した。また、偏りのみられた因子についての層別解析結果及びその因子で調整した改善度に対する検定結果を示させ、結果が大きく変わらないことを確認した。
- 4) 申請概要中で用いた解析方法、特に針筋電図のパラメータに対する解析方法については探索的な意味合いも強いことから、全面的に見直しをさせた。特に、単純な群間比較でなく（適切な場合には）傾向性検定を行うこと及び投与前値のばらつきが大きい場合に前値を考慮した群間比較を行うよう指示した。
- 5) 本薬の最小有効量を10単位とする根拠を、試験の目的やデザイン、得られたデータに基づいて詳細に説明させた。申請者は、①初回申請時の一般臨床試験で用いられた10～50単位の投与において41.1%の症例に副作用が発現したことから、本試験における目的は10単位以下で有効性及び安全性が認められる用量があるかを確認することであり、プラセボに近いと考えられる1単位、その中間の5単位の3用量比較試験を行った、②結果として、用量反応性が得られ、治験実施計画書に有効と考えられる改善率の明確な値は示していないものの、10単位での改善率83.3%が顔面痙攣に対する治療法の中で一番改善率が高いJannettaの手術で得られる改善率70～90%に近く、また安全性にも問題がないと考えたことから10単位を最小有効量としたとの回答を得て、これを了承した。この判断の妥当性について、調査会にて議論頂きたい。

#### ◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意

顔面痙攣については、一般臨床試験及び用量比較試験の成績に基づき10単位を初回投与量とし、効果不十分な場合並びに再発時に追加投与することとした。投与間隔については、繰返し投与時の作用の減弱（抗体産生による可能性もある）の報告があることから、初回投与後は少なくとも4週間間隔を空けて追加投与すること及び再発時には2カ月以内の再投与は避けることと用法・用量に記載されている。

また、眼瞼痙攣の用法・用量におけるように投与部位を図示できないかが検討されたが、顔面痙攣については痙攣筋の種類が多く、簡潔に図示することは困難であると判断された。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、



評価方法等の変更が治験実施計画書に反映されていなかったこと（ト-1）等の逸脱があったが、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### (2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

資料ト-3（最小有効量及び針筋電図による有効性検討試験）において、治験契約書等において治験に参加することが規定されていない医師により治験が実施されていた（2症例）。また同施設において、GCP実地調査時に診療録が確認できない症例が1例あったので、これら3症例を資料より削除することとした上で、同資料についてはGCP適合とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、申請適応が希少疾病であること、眼瞼痙攣の承認時に針筋電図による評価に基づく用法・用量の検討の実施という承認条件が付されていること等を考慮して申請資料の内容を審査した。

顔面痙攣を対象疾患として実施された一般臨床試験（ト-1）成績から、初回投与量10～50単位、効果不十分な場合にはその4週間後に5～50単位を痙攣筋に投与することにより92.9%の有効率が示され、また、繰り返し投与を行った結果（ト-2）から、患者によりばらつきはあるものの、本剤の効果は平均で100日程度持続することが示された。また、1単位、5単位、10単位の投与により全般改善度による評価では用量反応性が示された。一方、安全性については、本剤の過剰な薬理作用に基づくものを主として副作用が一般臨床試験（ト-1）で41.1%発現している。

これらの成績から、適切な用法・用量で使用されるという前提において、本剤は、顔面痙攣に対しても有用な薬剤であると考えられる。以下の点を含め、調査会においてさらにご審議を頂き、用法・用量等の適切な設定、使用上の注意等の記載の整備、使用医師への十分な情報提供のあり方等について検討の上で、本効能追加に係る承認は可能であると判断する。

- (1) 本剤の用法・用量が至適化されているかどうかについて十分な検討が必要であること
- (2) 長期の繰り返し投与において耐性発現（効果の減弱等）の可能性についての検討がなされていないこと
- (3) 今回提出された針筋電図を用いた臨床試験成績の有用性をどう評価するかについて検討が必要であること。

平成11年10月25日

## 調査会における審議概要

新医薬品第三調査会

### 1. 審議経過

調査会開催日：平成11年 7月12日 (1回目)

平成11年 9月27日 (2回目)

平成11年10月25日 (3回目)

調査会の結論：

提出された資料よりみて、以下の条件を付し、用法・用量、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。

#### [承認条件]

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
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。

### 2. 調査会報告書

今般の申請においては、本薬の毒性に関し、連日投与時の生殖毒性についてラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験のみが資料として提出されている。

母動物に対しては、ラット (0.5単位/kg/日以上)、ウサギ (0.25単位/kg/日以上) で体重増加抑制あるいは体重減少が、ラット (4単位/kg/日以上)、ウサギ (0.25単位/kg/日以上) で摂餌量の減少が認められた。また、ウサギでは0.5単位/kg/日で摂餌の著明な減少がみられた母動物において、死亡、流産及び早期分娩が認められた。胎児については、ラットで4単位/kg/日以上、ウサギでは0.5単位/kg/日の投与で体重減少及び骨化遅延が観察されたが、胚・胎児致死及び催奇形性は認められなかった。

調査会では、筋肉内連日投与の投与場所、投与肢の動きの制限等について説明を求めた。また、上述の体重減少、骨化遅延が投与量の増加に伴い認められた一方で、胎児の内臓観察による異常胎児率が対照群・低投与量群で認められたことについてコメントを求めたところ、異常胎児率については試験実施施設の背景データの範囲内であると回答された。

調査会は提出された回答を了承した。

臨床試験に関しては、次の点について審議がなされ、申請者に回答を求めた。

1. 針筋電図を用いた用量比較試験について、当該試験の結果を踏まえて初回投与量を10単位とした根拠について説明を求めた。これに対し、顔面痙攣症状及び本薬の筋弛緩効果を反映するパラメータと予想された「不随意運動単位電位」、「収縮時振幅」等により本薬の用量相関性の検討を行ったが、個々の患者の痙攣症状の改善とこれらのパラメータの推移との間に十分な相関が示されず、結果としてこれらのパラメータは個々の患者の用量設定に関しては適切な指標とはならなかったこと、医師による改善度評価では10単位投与により83%（10例/12例）に「改善」以上がみられ、安全性に特に問題はないと考えられたことが回答された。なお、海外の添付文書には症例によっては筋電図によるモニターを必要とする旨の記載があることから、本邦においてもこれらの記載が必要ないか問うたところ、用法・用量に関連する使用上の注意に、顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、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、と記載すると回答された。
2. 用量比較試験の試験途中で中間解析を実施し、治験を終了した経緯について問うたところ、評価は筋電図に精通した最小限の医師により実施されるべきであると考えたこと、これらの医師が治験を実施する施設において治験参加可能な患者が想定したよりも少なく、追加で症例を確保するのは困難との判断に至ったため治験途中ではあったがデータを固定し、解析を実施した旨が回答された。
3. 既承認効能の眼瞼痙攣と今回の申請効能の顔面痙攣で用法・用量、特に累積投与量が異なる点についてコメントを求めたところ、眼瞼痙攣と顔面痙攣は病因・病態が異なっており、顔面痙攣では眼瞼痙攣よりも低用量で筋脱力及びそれに付随する副作用がみられるとする海外文献があるとの回答が得られた。
4. 本薬の安全性に関し、(a)舌根沈下等気道閉塞が起こる可能性、(b)これまでの治験等での死亡例の再検討、及び(c)用量比較試験で見られた心電図変化についてコメントを求めた。(a)気道閉塞の可能性については、本薬の投与対象となる表情筋と舌筋群間との間には顔面頭蓋骨の障壁があり本薬が浸潤する可能性は低いこと、海外での顔面痙攣に対する投与経験（約1万人）では気道閉塞に関わる報告はないこと、広頸筋への投与については「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起することが回答された。(b)治験中の死亡例については、既に行われている痙攣性斜頸の治験において国内で3例の死亡例（いずれも因果関係はないと判断されている）、海外の市販後調査では痙攣性斜頸、脳性麻痺等（眼瞼痙攣、顔面痙攣は含まれていない）の患者で因果関係が否定できない死亡例が6例あることが示された。(c)心電図異常については正常域内の変化であり本薬の投与とは無関係と回答された。
5. 長期の繰返し投与による耐性発現については、本剤による抗体産生は、高用量が投与される痙攣性斜頸患者の報告は多くあるが、眼瞼痙攣・顔面痙攣では報告が少ないこと、臨床効果と抗体産生の関係については必ずしも一貫した結果が得られていないこと、

よって、申請者としては使用成績調査において長期投与の影響を引き続き検討するとの回答が行われた。

6. 痙攣筋毎にどのように注射すべきかを示したガイドラインが必要ではないか、特に眼球保護という観点から注意喚起が必要ではないかという調査会の指摘に対して、臨床試験における各筋に対する投与部位・投与量の結果が提出された。また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に投与部位の図及び推奨投与量等が詳細に示されることとなった。
7. 市販後の安全性確保についてどう考えるかコメントを求めたところ、眼瞼痙攣における対応と同様に、全例登録による市販後調査を実施すること、本薬の施注を行う医師については事前に講習会（実技セミナーを含む）を受けた医師に限定すること、本薬の廃棄等の扱いは薬剤部等で厳重に行うよう依頼することが回答された。
8. 効能・効果の表記については、外国と同様に「片側顔面痙攣」とすることとした。

調査会はこれらの回答を了承したが、上記の回答に示された本薬のプロファイルを考慮すると、今般の承認に際しても、先の眼瞼痙攣承認時と同様の承認条件が必要であると判断した。

以上のような審議の結果、冒頭に記載した承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないとの結論に達した。

平成11年11月2日

## 審査概要書（その2）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 調査会審議終了以降の対応

#### (1) 用法・用量

初回投与後に効果が不十分で追加投与される場合の投与量については、合計で20単位を上限として追加投与できることが明確になるように記載を整備させた。

#### (2) 使用上の注意

①用法・用量に関連する使用上の注意に関して、初回投与、追加投与及び再投与時において痙攣筋ごとの投与部位数及び1投与部位当たりの推奨投与量が明確になるように記載を整備するよう指摘したところ、これらの推奨投与量は表形式による表現に改められた。

②3. 相互作用の併用注意の表の臨床症状・措置方法の欄の記載に関して、現行では「眼瞼不全があらわれるおそれがある」との記載は、眼瞼不全以外に眼瞼下垂等の過剰な筋弛緩症状が現れることを注意喚起するために、「眼瞼不全等の過剰な筋弛緩があらわれることがある」に改められた。

### 2. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第三調査会における審議の結果、以下の条件を付した上で本薬を承認して差し支えないと判断する。

#### [承認条件]

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
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。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
ボトックス注100	アラガン(株)	バイム中、A型ボトックス毒素を100単位含有する注射剤 新効能医薬品 (「片側顔面痙攣」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「眼瞼痙攣」である。) (骨格筋弛緩剤：122)	10年 規制区分 毒薬 指定医薬品 要指示医薬品	再審査の対象は「片側顔面痙攣」の効能・効果及びその用法・用量である。 承認条件は別紙1

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

別紙 1

ボトックス注100

(A型ボツリヌス毒素)

<アラガン(株)>

<承認条件>

- 1) 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講ずること。
- 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のみ用いられるよう、必要な措置を講ずること。
- 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。