

## 審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボトックスビスタ注用 50 単位  
[一 般 名] A型ボツリヌス毒素  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 5 年 10 ヶ月とし、原体及び製剤ともに毒薬に該当するとされた。

本剤については、下記の 2 点を承認条件とした。

1. 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、本剤の施束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。
2. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

## 審査報告書

平成 20 年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ボトックスビスタ注用 50 単位
[一 般 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
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 単位含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 20 年 11 月 12 日

[販 売 名]                   ボトックスビスタ注用 50 単位  
[一 般 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  
[申請年月日]               平成 19 年 3 月 30 日  
[審査結果]

提出された資料から、本剤の 65 歳未満の成人における眉間の表情皺に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、呼吸障害、嚥下障害、筋力低下等の投与遠隔部位での作用と考えられる有害事象、年齢と本剤の有効性及び安全性の関係等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]               65 歳未満の成人における眉間の表情皺  
[用法・用量]               通常、65 歳未満の成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 10～20 単位を左右の皺眉筋に各 2 部位（合計 4 部位）及び鼻根筋 1 部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。  
[承認条件]               1. 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。  
                                  2. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

## 審査報告（1）

平成 20 年 9 月 11 日作成

### I. 品目の概要

[販 売 名]	ボトックスビススタ注 50（申請時）
[一 般 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
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 単位含有する注射剤
[申請時効能・効果]	眉間の表情皺
[申請時用法・用量]	通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 20 単位を左右の皺眉筋に各 2 部位（合計 4 部位）及び鼻根筋 1 部位に 4 単位ずつ分割して筋肉内注射する。 ・症状再発の場合には再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 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

本剤の有効成分である A 型ボツリヌス毒素（本薬）は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生され、末梢の神経筋接合部において神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害することにより、神経筋伝達を抑制し筋弛緩作用を示す。19■年に米国アラガン社により本薬を有効成分とする製剤の臨床開発が開始され、1989 年 12 月に米国で斜視及び眼瞼痙攣に対する承認を取得したのを始め、2008 年 8 月現在、79 ヶ国で、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、痙縮、脳性麻痺、脳性小児麻痺における痙縮、背部痛、多汗症、顔面の表情皺等の多岐にわたる適応に対して承認されている。

本邦では、アラガン株式会社により本薬を有効成分とする「ボトックス注 100」の臨床開発が行われ、眼瞼痙攣を効能・効果として 1996 年 10 月に輸入承認された。その後、2000 年 1 月に片側顔面痙攣、2001 年 6 月に痙攣性斜頸に対する効能・効果が追加承認された。また、2005 年 12 月にアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

顔面（眉間）の表情皺に対しては、2008 年 8 月現在、米国、イギリス、ドイツを含む 57 ヶ国で承認されており、本邦では、「ボトックス注 100」が承認条件に基づき厳しく流通管理されているものの、医師の個人輸入によるボツリヌス毒素製剤の使用が報告されている（川島眞, *Aesthetic Dermatology*, 14: 1-5, 2004）。このような状況を踏まえ、申請者は「眉間の表情皺」に対する本剤の使用については、安全性確保を含む適正使用の観点から、医薬品として承認され、適正な情報とともに管理された供給体制を通じて提供される必要があると考え、20■年■月より国内臨床試験を開始し、今般、その有効性及び安全性が確認されたと判断して製造販売承認申請を行った。

本申請は、当初「ボトックス注 100」の承認事項一部変更承認申請として行われたが、機構は、1 回

の使用に伴う残薬を最小限に抑えてマルチユース（分注）等の不適切な使用を防止すること、既承認の適応と本申請の予定効能・効果を明確に峻別し、使用時の混乱や誤用・悪用を防ぐことが必要であると考へ、申請者に検討を求めたところ、申請者は、小容量の 50 単位製剤とし、かつ既承認製剤である「ボトックス注 100」とは異なる販売名に変更することが適切であると判断し、「ボトックス注 100」に関する申請を取下げ、新たに「ボトックスビスタ注 50」に関する申請を行った。

本申請は効能追加及び剤型追加に係るものであるが、眉間の表情皺の動物モデルが確立されていないこと及び本申請の適応における作用機序は既承認効能と同様であることから、効力を裏付ける試験は実施されておらず、非臨床に関する資料のうち、薬理試験成績及び薬物動態試験成績については提出されていない。

なお、販売名については、医療事故を防止する観点から、含量単位及び真空乾燥製剤である旨が明確になるよう申請者に求めたところ、申請者は「ボトックスビスタ注用 50 単位」に変更すると説明し、機構は了承した。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

本剤の原薬は、既承認製剤である「ボトックス注 100」（100 単位製剤）と同一であり、本申請において原薬に係る新たな資料は提出されていない。

#### (2) 製剤

本剤は、A 型ボツリヌス毒素を原薬とし、生理食塩液に用時溶解する注射剤（真空乾燥製剤）で、バイアルへの薬液充てん量を 100 単位製剤の半量とし、真空乾燥したものである。各成分の組成比及び充てん工程を除く製造方法は 100 単位製剤と同一であり、100 単位製剤（容量 10 mL）よりも小容量のバイアル（容量 5 mL）が採用されている。

本剤は、1 バイアルあたり A 型ボツリヌス毒素 50 単位を含有し、安定剤として人血清アルブミン、等張化剤として生理食塩液が添加され、無色ガラスバイアル/ゴム栓/アルミニウムキャップを容器及び施栓系とする。

本剤の製造工程は、第一工程（混合工程）、第二工程（充てん工程）、第三工程（真空乾燥工程）、第四工程（巻き締め工程）及び第五工程（包装工程）からなり、第一工程（混合工程）及び第三工程（真空乾燥工程）が重要工程に設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、pH、浸透圧、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子、エンドトキシン試験、無菌試験、異常毒性否定試験が設定され、審査の過程で確認試験（酵素免疫測定法）が新たに設定されている。なお、これらの項目は、100 単位製剤において水分が乾燥減量として管理されていることを除き、100 単位製剤と同一である<sup>1)</sup>。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された 3 ロットについて長期保存試験（ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 、暗所、無色ガラスバイアル/ゴム栓/アルミニウムキャップ、36 ヶ月）が実施され、性状、pH、浸透圧、水分、不溶性異物検査、不溶性微粒子、エンドトキシン試験、無菌試験、異常毒性否定試験、含量及

<sup>1)</sup> 100 単位製剤についても、今後「水分」として管理することが検討されている。

び真空度について検討された。その結果、含量は18ヶ月以降に■%（1ロットにつき3回測定したときの平均値）まで低下したロットが認められたが、その他の項目はいずれも規格に適合し（ただし、真空度については規格値が定められていない）、36ヶ月間まで明確な変化は認められなかった。

一方、海外では含量に係る規格及び試験方法が欧州薬局方（EP）に準拠して変更され、試験方法であるマウス腹腔内投与のLD<sub>50</sub>値の測定にあたり、変更前は1群10匹を使用し、2つの試料溶液における個々の測定値に対して規格値「■～■%」で適否を判定していたが、変更後は1群6匹を使用し、2つの試料溶液の平均値に対して規格値「■～■%」で適否を判定することとされた。申請者は、審査の過程で本邦においても海外と同様（変更後）の規格及び試験方法に変更することが適切であると判断し、当該試験方法で実施された実生産スケールで製造された1ロットの長期保存試験（5±3℃、無色ガラスバイアル/ゴム栓/アルミニウムキャップ、24ヶ月）の結果を新たに提出した。その結果、含量は18ヶ月で■%、24ヶ月で■%であり、浸透圧、不溶性微粒子試験及び異常毒性否定試験は実施されていないが、その他の項目はいずれも規格に適合し、明確な変化は認められなかった。

以上を踏まえ、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、「5℃以下保存、24ヶ月」と設定された。

### <審査の概略>

機構は、海外で設定されている確認試験（酵素免疫測定法）を本邦でも同様に設定すること、及び本剤の1バイアルあたりの薬液充てん量が100単位製剤の半量であることを考慮してエンドトキシン試験の規格値を100単位製剤の規格値（■ EU以下）より低く設定することを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦においても確認試験（酵素免疫測定法）を設定することを説明した。また、エンドトキシン試験の規格値は、実生産スケールでのロット分析及び長期保存試験の結果（エンドトキシン試験の測定値はすべてのロットで■以下）も踏まえ、規格値を1バイアルあたり■ EU以下に変更すると説明し、変更後のエンドトキシン試験の規格値の妥当性について、仮に体重60 kgの成人が本剤1バイアル（50単位）全量を使用した場合でも、■ EUはエンドトキシンの最小発熱量（体重1 kgあたり■ EU）の1/343倍に相当するため十分な安全性が担保されていると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、現時点で品質の観点から、承認の可否にかかわる重大な問題はないと考える。しかしながら、有効期間の設定にあたっては、さらに検討が必要と考えており、試験データ等をより詳細に確認した上で判断したい。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本剤の毒性試験については、既承認時に単回及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験、溶血性試験、強制劣化品の毒性試験（単回投与毒性試験及び局所刺激性試験）及び精巣毒性試験が実施されているが、更なる安全性を担保するための資料として、サル1年間筋肉内分割投与毒性試験及び臨界期単回筋肉内投与によるラット胚・胎児発生に関する試験成績が新たに提出された。

### (1) サル 1 年間筋肉内分割投与毒性試験

雌雄サル（1 群各 4 匹）に本剤 8、12 及び 16 単位/kg が左右腓腹筋の内・外側頭部及び左右大腿二頭筋に 6 等分して、3 ヶ月に 1 回、1 年間筋肉内分割投与（合計 5 回）された。すべての本剤群で投与部位及び周辺筋肉の組織学的小型化・萎縮、下腿最大周の低値、後肢の脱力が認められ、12 単位/kg 以上の群では運動障害を伴う姿勢・歩行異常が認められた。このうち、後肢の脱力の程度は用量依存的であったが、各所見の発現頻度に用量依存性は認められなかった。また、すべての本剤群で体重増加抑制及び血清クレアチニン低値が認められた。死亡例は認められなかった。以上より、観察された変化は、本剤の薬理作用に基づく筋萎縮及び筋変性、又はそれによる二次的な変化と考えられ、毒性学的意義がないと判断され、無毒性量は雌雄ともに 16 単位/kg と判断されている（4.2.3.2.1）。

### (2) 臨界期単回筋肉内投与によるラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（各群 15～18 匹）に、妊娠 3 日（着床期）、6 日（着床完了期、発生分化開始）、9 日（催奇形性の影響に対して最も感受性の高い時期）、12 日（器官形成期）又は 15 日（器官形成終了時期）にそれぞれ本剤 1、4 及び 16 単位/kg が左腓腹筋に単回筋肉内投与された。妊娠 3 日及び 15 日の 1 単位/kg 群を除くすべての本剤群において母動物で薬理作用によると考えられる後肢先端の湾曲、跛行及び握力減少が用量依存的に認められ、4 単位/kg 以上の群では対照群と有意差が認められた。また、16 単位/kg 群で摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が認められた。これらの所見に投与時期による差異は認められず、いずれの群においても母動物の生殖能に対する影響及び胚・胎児毒性を示唆する変化は認められなかった。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては 4 単位/kg、母動物の生殖能及び胚・胎児に対してはいずれも 16 単位/kg と判断されている（4.2.3.5.2.1）。

#### <審査の概要>

機構は、提出された資料から、本剤の毒性に関する新たな問題は認められていないと判断した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、眉間に表情皺を有する患者を対象とした国内一般臨床試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 191622-908 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 191622-909 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.2: 191622-010 試験及び 5.3.5.1.3: 191622-023 試験）及び海外長期投与試験（5.3.5.2.3: 191622-018 試験）の成績が提出された。

### (1) 国内一般臨床試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験<20 年 月～20 年 月>）

眉間の表情皺の形成に関与する表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度が、「皺の程度判定基準写真」を用いた判定で「中等度」又は「高度」の患者（20 歳以上 65 歳未満、目標症例数 135 例）を対象に、本剤を単回投与した時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実

施された。

用法・用量は、本剤 20 単位 (0.5mL) を左右の皺眉筋各 2 部位 (鼻根側の起始部付近及び中心部付近の合計 4 部位) 及び鼻根筋 1 部位にそれぞれ 4 単位 (0.1 mL) ずつ筋肉内に単回投与と設定され、観察期間は 120 日間と設定された。

総登録症例数 126 例のうち、治験薬未投与 1 例を除いた 125 例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性評価対象であり、FAS から年齢違反 2 例<sup>2)</sup> 及び併用禁止薬使用 1 例の合計 3 例を除く 122 例が PPS (Per Protocol Set) 及び有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である PPS における「最大緊張時の皺の程度評価」における改善率<sup>3)</sup> は、投与 7、30、60、90 及び 120 日後でそれぞれ 91.7% (111/121 例)、92.6% (113/122 例)、83.2% (99/119 例)、50.8% (60/118 例) 及び 27.1% (32/118 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 65.6% (82/125 例) に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 36.8% (46/125 例) に認められ、主な事象は、眼瞼下垂 13 例、眼の異常感 10 例、注射部位そう痒感 8 例、注射部位不快感 7 例等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) に臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 20 単位の単回投与における安全性及び忍容性に特に問題は認められず、眉間の表情皺に対する有効性が示されたことを説明した。

## (2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 191622-908 試験<20■年■月~20■年■月>)

眉間の表情皺の形成に関与する表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度が、「皺の程度判定基準写真」を用いた判定で「中等度」又は「高度」の患者 (20 歳以上 65 歳未満、目標症例数 135 例) を対象に、本剤 10 又は 20 単位を単回投与した時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 単位、20 単位又はプラセボ (いずれも 0.5 mL) を左右の皺眉筋各 2 部位 (鼻根側の起始部付近及び中心部付近の合計 4 部位) 及び鼻根筋 1 部位の筋肉内に単回投与 (それぞれの部位に 10 単位群では 2 単位 (0.1 mL) ずつ、20 単位群では 4 単位 (0.1 mL) ずつ) と設定され、観察期間は 16 週間と設定された。

総登録症例数 142 例 (10 単位群 46 例、20 単位群 47 例、プラセボ群 49 例) のうち、重複登録 1 例を除く 141 例 (10 単位群 46 例、20 単位群 46 例、プラセボ群 49 例) が ITT (Intent-To-Treat) 集団であり、ITT 集団から GCP 違反 1 例を除く 140 例 (10 単位群 45 例、20 単位群 46 例、プラセボ群 49 例) が FAS 及び有効性解析対象、ITT 集団から治験薬未投与 2 例を除く 139 例 (10 単位群 46 例、20 単位群 44 例、プラセボ群 49 例) が安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 4 週後の「最大緊張時の皺の程度評価」における改善率<sup>3)</sup> は下表のとおりであり、10 単位群及び 20 単位群の改善率はプラセボ群に比べて有意に高かった (いずれの群も  $p<0.001$ 、Williams 検定)。

<sup>2)</sup> 67 歳及び 72 歳各 1 例。

<sup>3)</sup> 表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度が、「皺の程度判定基準写真」に基づき医師により「0.なし (皺の形成が視認できない。)、1.軽度 (皺の形成が視認できる。)、2.中等度 (皺の形成が明瞭に視認できる。もっとも深い皺の溝の最深部が表面から視認できる程度。)、3.高度 (皺の形成が明瞭に視認できる。もっとも深い皺の溝の最深部が表面から視認できない程度。)」の 4 段階で評価され、投与後に「0.なし」又は「1.軽度」と判定された症例の評価例数に対する割合が「改善率」として算定された。

表. 「最大緊張時の皺の程度評価」における改善率（投与4週後）

投与群	有効性評価対象例数	改善	非改善	合計例数 <sup>a)</sup>	Williams 検定
		例数 (%)	例数 (%)		
10 単位群	45	38 (86.4)	6 (13.6)	44	10 単位群とプラセボ群の比較 p<0.001 20 単位群とプラセボ群の比較 p<0.001
20 単位群	46	39 (88.6)	5 (11.4)	44	
プラセボ群	49	0 (0.0)	48 (100.0)	48	

a) 10 単位群 1 例、20 単位群 2 例及びプラセボ群 1 例では、同意撤回や除外基準に抵触する等の理由から投与 4 週後以前に中止されたため、投与後 4 週の「最大緊張時の皺の程度評価」のデータが得られていない。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、10 単位群 67.4 %（31/46 例）、20 単位群 75.0 %（33/44 例）及びプラセボ群 59.2 %（29/49 例）に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、10 単位群 32.6 %（15/46 例）、20 単位群 29.5 %（13/44 例）及びプラセボ群 22.4 %（11/49 例）に認められ、主な事象は、下表のとおりであった。

表. 因果関係が否定できない主な有害事象：例数 (%)

	10 単位群 (46 例)	20 単位群 (44 例)	プラセボ群 (49 例)
眼の異常感	6 (13.0%)	6 (13.6%)	1 (2.0%)
眼瞼浮腫	1 (2.2%)	3 (6.8%)	0
注射部位疼痛	4 (8.7%)	0	2 (4.1%)
注射部位不快感	0	2 (4.5%)	1 (2.0%)
注射部位そう痒感	0	1 (2.3%)	2 (4.1%)
頭痛	3 (6.5%)	1 (2.3%)	4 (8.2%)

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）に臨床問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、眉間の表情皺に対する本剤 10 単位及び 20 単位の単回投与における有効性が検証され、安全性が示されたことを説明した。

### （3）国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 191622-909 試験<20■年■月～20■年■月>）

眉間の表情皺の形成に関与する表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度が、「皺の程度判定基準写真」を用いた判定で「中等度」又は「高度」の患者（20 歳以上 65 歳未満、目標症例数 348 例）を対象に、本剤 10 又は 20 単位を長期投与した時の安全性及び有効性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 又は 20 単位（0.5 mL）を、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近及び中心部付近の合計 4 部位）及び鼻根筋 1 部位に筋肉内投与（それぞれの部位に 10 単位群では 2 単位（0.1 mL）ずつ、20 単位群では 4 単位（0.1 mL）ずつ）し、効果が減弱して「最大限緊張時の皺の程度評価」が「中等度」又は「高度」に戻り、前回投与から 12 週間以上経過した際に同量を再投与すると設定され、観察期間は 64 週間（投与期間 52 週間、投与後観察期間 12 週間、最大投与回数 5 回）と設定された。

総登録症例数 380 症例（10 単位群 190 例、20 単位群 190 例）のうち、治験薬未投与 17 例を除く 363 例（10 単位群 180 例、20 単位群 183 例）が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である「最大緊張時の皺の程度評価」における改善率<sup>3)</sup>及び効果持続期間<sup>4)</sup>は、下表のとおりであり、いずれの用量群でも長期にわたり有効性が認められたが、効果持続時間は、10単位群よりも20単位群の方が有意に長かった（対応のないt検定、 $p<0.001$ ）。

表. 「最大緊張時の皺の程度評価」における改善率<sup>3)</sup>

投与群		10 単位群	20 単位群	投与群間の差 (20 単位群-10 単位群) [95%信頼区間]	
		改善例数/評価例数 (%)	改善例数/評価例数 (%)		
評価対象例数		180	183	-	
初回投与	1 週後	169/180 (93.9)	170/183 (92.9)	-1.0	[-6.1, 4.1]
	4 週後	166/180 (92.2)	174/183 (95.1)	2.9	[-2.2, 7.9]
	8 週後	140/180 (77.8)	152/183 (83.1)	5.3	[-2.9, 13.4]
	12 週後	74/180 (41.1)	105/183 (57.4)	16.3	[6.1, 26.4]
	16 週後	32/180 (17.8)	63/183 (34.4)	16.6	[7.8, 25.5]
2 回目投与	4 週後	166/172 (96.5)	158/166 (95.2)	-1.3	[-5.6, 2.9]
	8 週後	146/172 (84.9)	151/166 (91.0)	6.1	[-0.8, 13.0]
	12 週後	89/172 (51.7)	110/166 (66.3)	14.5	[4.2, 24.9]
	16 週後	45/172 (26.2)	71/166 (42.8)	16.6	[6.6, 26.6]
3 回目投与	4 週後	156/160 (97.5)	150/152 (98.7)	1.2	[-1.8, 4.2]
	8 週後	138/160 (86.3)	144/152 (94.7)	8.5	[2.1, 14.9]
	12 週後	88/160 (55.0)	115/152 (75.7)	20.7	[10.4, 31.0]
	16 週後	41/160 (25.6)	50/152 (32.9)	7.3	[-2.8, 17.3]
4 回目投与	4 週後	124/127 (97.6)	93/95 (97.9)	0.3	[-3.7, 4.2]
	8 週後	101/127 (79.5)	86/95 (90.5)	11.0	[1.8, 20.2]
	12 週後	70/127 (55.1)	58/95 (61.1)	5.9	[-7.1, 19.0]
	16 週後	19/127 (15.0)	25/95 (26.3)	11.4	[0.5, 22.2]
5 回目投与	4 週後	35/36 (97.2)	22/24 (91.7)	-5.6	[-17.8, 6.7]
	8 週後	28/36 (77.8)	21/24 (87.5)	9.7	[-9.2, 28.7]
	12 週後	13/36 (36.1)	15/24 (62.5)	26.4	[1.5, 51.3]
	16 週後	0/36 (0.0)	1/24 (4.2)	4.2	[-3.8, 12.2]

a) Fisher の直接検定

表. 効果持続期間<sup>4)</sup>

投与群	評価例数 <sup>a)</sup>	効果持続期間 <sup>b)</sup> (週) 平均±標準偏差	投与群の差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	対応のないt検定
10 単位群	178	14.8 ± 5.38	2.3 [1.0, 3.5]	p<0.001
20 単位群	175	17.1 ± 6.58		

a) 有効性評価対象例数 (10 単位群 180 例、20 単位群 183 例) から初回投与後に中止し、かつ中止後の最終観察時点で効果が持続していたため、効果持続期間が算出できなかった 10 例 (10 単位群 2 例、20 単位群 8 例) を除外した症例数

b) 患者ごとの各投与回の効果持続期間の平均値を用いた集計。

c) 20 単位群-10 単位群

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、10 単位群 86.7% (156/180 例)、20 単位群 83.1% (152/183 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 10 単位群 2 例 (出血性胃潰瘍及び子宮平滑筋腫・子宮内膜炎各 1 例)、20 単位群 3 例 (蕁麻疹、ネフローゼ症候群及び転移性乳がん

<sup>4)</sup> 患者ごと及び投与回数ごとに医師による「最大緊張時の皺の程度評価」(「0.なし、1.軽度、2.中等度、3.高度」の 4 段階) が判定され、投与後に「軽度」以下になった場合、投与日から直近で「中等度」以上に復するまでの期間 (週) が「効果持続期間」として、以下に基づき算定された。

- ・ 初回投与後の効果持続期間は、投与 1 週後のデータを除いて算出。
- ・ 投与後の「最大緊張時の皺の程度評価」において改善が認められなかった症例は、当該投与回の効果持続期間を 0 週として集計。
- ・ 投与後の「最大緊張時の皺の程度評価」が 1 時点でも観察されていない投与回がある症例は当該投与回の集計から除外。
- ・ 最終観察時点で効果が持続している症例 (「最大緊張時の皺の程度評価」が「なし」又は「軽度」であった症例: 10 単位群 79 例及び 20 単位群 111 例) の最終投与回の効果持続期間は算出されていない。

各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。投与開始後の有害事象による中止 (有害事象による同意撤回を含む) は、10 単位群 6 例、20 単位群 14 例であり、このうち中止の理由となった有害事象と本剤との因果関係が否定できない症例は、10 単位群 3 例 (頭痛・突発難聴、皮膚のつっぱり感、頭痛・眼痛・眼の異常感各 1 例)、20 単位群 10 例 (眼の異常感 4 例、眼瞼下垂 2 例、皮膚のつっぱり感、頭痛・筋骨格硬直・リンパ節症・注射部位そう痒感、眼の異常感・流涙増加及び発疹各 1 例) であった。

因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、10 単位群 30.6% (55/180 例)、20 単位群 32.2% (59/183 例) に認められ、主な事象及びその投与回別発現状況は下表のとおりであり、多くの事象は初回投与時に認められた。

表. 投与回別・因果関係が否定できない主な有害事象発現状況：例数 (%)

事象名	初回投与時		2 回目投与時		3 回目投与時		4 回目投与時		5 回目投与時		合計	
	10 単位	20 単位	10 単位	20 単位	10 単位	20 単位	10 単位	20 単位	10 単位	20 単位	10 単位	20 単位
投与例数 <sup>a)</sup>	180	183	172	166	160	152	127	95	36	24	180	183
因果関係の否定 できない有害事象 発現例数 (%) <sup>b)</sup>	37 (20.6)	53 (29.0)	13 (7.6)	10 (6.0)	7 (4.4)	9 (5.9)	5 (3.9)	5 (5.3)	2 (5.6)	2 (8.3)	55 (30.6)	59 (32.2)
眼の異常感	9 (5.0)	16 (8.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (3.2)	1 (2.8)	0	12 (6.7)	21 (11.5)
眼瞼下垂	3 (1.7)	7 (3.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0	6 (3.3)	8 (4.4)
注射部位疼痛	2 (1.1)	7 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.1)	8 (4.4)
注射部位そう痒感	7 (3.9)	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0	8 (4.4)	5 (2.7)
注射部位不快感	3 (1.7)	8 (4.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	4 (2.2)	8 (4.4)
頭痛	9 (5.0)	8 (4.4)	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	13 (7.2)	9 (4.9)

a) 投与例数は各投与回における安全性評価対象の例数

b) 発現率は各投与回における発現例数の投与例数に対する割合

バイタルサイン (血圧及び心拍数) に临床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、眉間の表情皺に対する本剤 10 単位及び 20 単位の有効性が示され、繰り返し投与における忍容性に特に問題は認められなかったことを説明した。

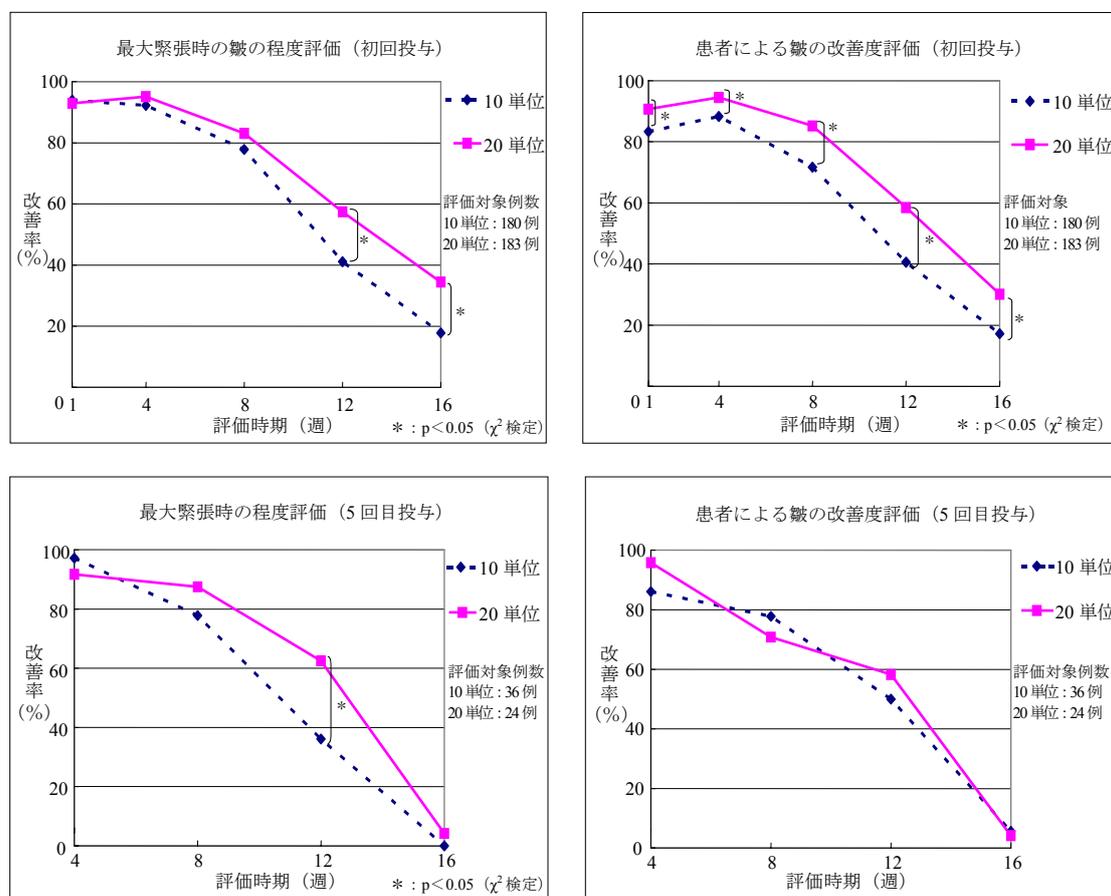
## <審査の概略>

### (1) 本剤の有効性及び用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 191622-908 試験) の主要評価項目である投与後 4 週時の「最大緊張時の皺の程度評価」における改善率<sup>3)</sup>において、10 単位群はプラセボ群に比べて有意に高いこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: 191622-909 試験) では、20 単位群において眼の異常感及び眼瞼下垂等の眼障害が多く認められ、投与中止に至った症例が多いこと等から、本邦における用法・用量として 20 単位のみを推奨することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、まず有効性の観点から下図<sup>5)</sup>を示し、国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 191622-909 試験）において、「最大緊張時の皺の程度評価」の改善率<sup>3)</sup>はいずれの投与回においても概ね 20 単位群が 10 単位群に比べて高く推移し<sup>6)</sup>（初回投与の投与 1 週後、2 回目及び 5 回目投与の投与 4 週後を除く）、効果持続期間<sup>4)</sup>は 20 単位群で有意に長かったこと（ $p<0.001$ 、対応のない t 検定）、「患者<sup>7)</sup>による皺の改善度評価」の改善率<sup>8)</sup>は評価例数が少なかった 5 回目投与を除く初回投与から 4 回目投与まで 20 単位群が 10 単位群より高く推移したこと、「患者による満足度評価」の満足率<sup>9)</sup>は各投与回の投与 4 週後で 10 単位群 65.6~72.5 %、20 単位群 76.0~91.6 %、全観察期間（64 週後+中止時）で 10 単位群 61.8 %（110/178 例）、20 単位群 76.7 %（138/180 例）であり、評価例数が少なかった 5 回目投与を除くすべての観察時期で 20 単位群が 10 単位群に比べて有意に高かったこと（ $p<0.05$ 、 $\chi^2$  検定）を説明した。

図. 国内長期投与試験（191622-909 試験）における初回及び 5 回目投与時の「最大緊張時の皺の程度評価」及び「患者による皺の改善度評価」の改善率の推移



<sup>5)</sup> 申請者は国内長期投与試験（191622-909 試験）における初回から 5 回目投与時までの推移を図示したが、初回から 4 回目投与時までの傾向に大きな違いは認められないことから、本報告書では初回及び 5 回目投与時のデータのみ掲載した。

<sup>6)</sup> 各投与回の投与 4、8、12 及び 16 週後に評価し、初回投与では加えて投与 1 週後にも評価した。

<sup>7)</sup> 申請資料においては「被験者における皺の程度評価」と定義されているが、本報告書においては、「被験者」ではなく「患者」という表現を統一して用いた。

<sup>8)</sup> 投与後の皺の改善度が、投与開始時に撮影した写真と比較して、患者により「+4.完全な改善（約 100%改善）、+3.著明改善（約 75%改善）、+2.中等度改善（約 50%改善）、+1.軽度改善（約 25%改善）、0.変化なし、-1.軽度悪化（約 25%悪化）、-2.中等度悪化（約 50%悪化）、-3.著明悪化（約 75%悪化）、-4.かなり著しい悪化（約 100%かそれ以上の悪化）」の 9 段階で評価され、「+2.中等度改善」以上と判定された症例の評価例数に対する割合が「改善率」と算定された。

<sup>9)</sup> 患者により「1.大変満足している、2.満足している、3.どちらかという満足している、4.どちらでもない、5.どちらかという不満である、6.不満である、7.大変不満である」の 7 段階で評価され、投与後に「1.大変満足している」又は「2.満足している」と評価された症例の評価例数に対する割合が「満足率」と算定された。

また申請者は、同様に国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 191622-908 試験）の結果を下表で示し、有意差は認められないものの、「最大緊張時の皺の程度評価」<sup>3)</sup> 及び「患者による皺の改善度評価」<sup>8)</sup> の改善率は、ほぼすべての観察時期（投与 1 週後の「患者による皺の改善度評価」を除く）で 20 単位群が 10 単位群より高く、「患者による満足度評価」の満足率は投与 4 週後で 10 単位群 70.5 % (31/44 例)、20 単位群 72.7 % (32/44 例)、全観察期間で 10 単位群 59.5 % (25/42 例)、65.9 % (29/44 例) であり、有意差は認められないものの 20 単位群で高い傾向が示されたことを説明した。

表. 国内第Ⅲ相試験（191622-908 試験）における「最大緊張時の皺の程度評価」及び「患者による皺の改善度評価」の推移

投与群	有効性 評価対象 例数	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後		
		% (改善例数/ 評価例数)	% (改善例数/ 評価例数)	% (改善例数/ 評価例数)	% (改善例数/ 評価例数)	% (改善例数/ 評価例数)		
最大緊張時の皺の程度評価	10 単位群	45	81.8 (36/44)	86.4 (38/44)	68.2 (30/44)	48.8 (21/43)	23.8 (10/42)	
	20 単位群	46	88.6 (39/44)	88.6 (39/44)	81.8 (36/44)	63.6 (28/44)	31.8 (14/44)	
	プラセボ群	49	0.0 (0/48)	0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	0.0 (0/48)	0.0 (0/48)	
	χ <sup>2</sup> 検定	10 単位群 vs. プラセボ群		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001 <sup>a)</sup>
		20 単位群 vs. プラセボ群		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
		10 単位群 vs. 20 単位群		p=0.367	p=0.747	p=0.140	p=0.164	p=0.408
	患者による皺の改善度評価	10 単位群	45	84.1 (37/44)	84.1 (37/44)	70.5 (31/44)	55.8 (24/43)	35.7 (15/42)
20 単位群		46	81.8 (36/44)	93.2 (41/44)	88.6 (39/44)	68.2 (30/44)	45.5 (20/44)	
プラセボ群		49	0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	0.0 (0/48)	2.1 (1/48)	0.0 (0/48)	
χ <sup>2</sup> 検定		10 単位群 vs. プラセボ群		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
		20 単位群 vs. プラセボ群		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
		10 単位群 vs. 20 単位群		p=0.777	p=0.179	p=0.035	p=0.235	p=0.358

a) Fisher の直接検定

さらに申請者は、安全性の観点から、国内 3 試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験、5.3.5.1.1: 191622-908 試験及び 5.3.5.2.2: 191622-909 試験）における全有害事象の発現率は、10 単位群 82.7 % (187/226 例)、20 単位群 75.9 % (267/352 例) であり、その多くは軽度又は中等度<sup>10)</sup> で、程度別の有害事象発現率に用量群間の差は認められなかったこと、20 単位群において 10 単位群より発現率が高かった有害事象（20 単位群の発現率が 3 % 以上で、かつ 10 単位群に比べて 1.5 倍以上）は、眼脂、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、霧視及び注射部位不快感であり、これらはいずれも軽度又は中等度で、軽快又は回復していること、このうち眼瞼下垂は施注部位を遵守することにより発現を最小限にすることができると考えており、添付文書の使用上の注意「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「眼瞼下垂の発現を減らすために、上眼瞼挙筋周囲へ投与することを避けること。特に眉間周囲の下制筋群（鼻根筋、皺眉筋、

<sup>10)</sup> 国内 3 試験で認められた高度の有害事象は、10 単位群 1 例（出血性胃潰瘍）及び 20 単位群 3 例（転移性乳癌、うつ病、ネフローゼ症候群）で、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

眉毛下制筋) が大きな患者において皺眉筋へ投与する際は、骨眼窩上隆起から 1 cm 以上上方に投与すること。」と記載する予定である旨を説明した。

表. 国内 3 試験における程度別有害事象発現状況：例数 (%)

		10 単位群 (226 例)	20 単位群 (352 例)
すべての有害事象	軽度	123 (54.4)	186 (52.8)
	中等度	63 (27.9)	78 (22.2)
	高度	1 (0.4)	3 (0.9)
眼脂	軽度	0	12 (3.4)
眼瞼浮腫	軽度	5 (2.2)	14 (4.0)
	中等度	0	1 (0.3)
眼瞼下垂	軽度	7 (3.1)	19 (5.4)
	中等度	0	3 (0.9)
霧視	軽度	4 (1.8)	11 (3.1)
	中等度	0	1 (0.3)
注射部位不快感	軽度	4 (1.8)	18 (5.1)

機構は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: 191622-909 試験) における効果持続期間<sup>4)</sup> については、有効性及び安全性解析対象における総投与回数 (平均値 ± 標準偏差) が 10 単位群 3.8 ± 1.00 回、20 単位群 3.4 ± 1.10 回であることも踏まえて考察する必要があると考えており、また当該試験では症例ごとに投与回数が異なるため、患者ごとの各投与回の平均値よりも初回投与の結果 (下表) を以て判断することが適切と考えるが、投与前の「最大緊張時の皺の程度」別の解析結果では高度の集団では中等度の集団に比べて 10 単位と 20 単位の差が小さいことから、本剤の投与量以外に効果持続期間に影響を及ぼす要因について申請者に説明を求めた。

表. 国内長期投与試験における初回投与の効果持続期間<sup>a)</sup> (週)

		10 単位群	20 単位群	平均値の差 [95%信頼区間]	
全集団	例数 <sup>b)</sup>	178	175	2.3	
	平均値 ± 標準偏差	13.3 ± 6.37	15.6 ± 7.00	[0.9, 3.7]	
投与前の 「最大緊張時の 皺の程度」	中等度	例数	75	68	3.4
		平均値 ± 標準偏差	15.6 ± 6.56	19.0 ± 7.06	[1.2, 5.7]
	高度	例数	103	107	1.8
		平均値 ± 標準偏差	11.7 ± 5.73	13.5 ± 6.08	[0.2, 3.4]

a) 投与 1 週後のデータを除く集計

b) 有効性評価対象例数 (10 単位群 180 例、20 単位群 183 例) から初回投与後に中止し、かつ中止後の最終観察時点で効果が持続していたため、効果持続期間が算出できなかった 10 例 (10 単位群 2 例、20 単位群 8 例) を除外した症例数

申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2: 191622-909 試験) における効果持続期間に対して、投与群及び患者背景 (性別、年齢、体重、併存疾患の有無、既往歴の有無、投与前の「最大緊張時の皺の程度」、投与前の「平静時の皺の程度」<sup>11)</sup>) を交互作用項に含む共分散分析を行った結果、性別及び「最大緊張時の皺の程度」に交互作用が示唆されたが ( $p < 0.20$ )、いずれも強い交互作用ではなく、効果持続期間の観点から本剤 10 単位の投与が推奨される特別な集団はないと考える旨を説明した。

機構は、本剤 20 単位を推奨用量とすることに特段の問題はないものと考えているが、一方で、本剤 10 単位の有効性が否定されるものではないと考えるため、本剤が美容医療において使用されること等も勘案し、本剤 10 単位の位置付けについては専門協議での検討を踏まえて判断したい。

<sup>11)</sup> 「皺の程度判定基準写真」に基づき、「グレード 0.皺が視認できない、グレード 1.皺がわずかに視認できる、グレード 2.皺が視認できる、グレード 3.皺が明瞭に視認できる」の 4 段階で評価された。

## (2) 高齢者（65歳以上）に投与した場合の有効性及び安全性について

機構は、国内3試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験、5.3.5.1.1: 191622-908 試験及び5.3.5.2.2: 191622-909 試験）は非高齢者（65歳未満）の患者のみを対象に実施されていること、米国及び欧州で承認されている適応は「65歳以下又は未満の成人にみられる眉間の皺」に限定されている（ただし、禁忌としての注意喚起はなされていない）ことから、日本人高齢者（65歳以上）における本剤の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、高齢者の一般的な皺は皮膚の柔軟性の喪失によって生じるため、本剤による改善効果は期待できないが、鼻根筋及び皺眉筋の収縮により形成される眉間の表情皺はこれら一般的な皺とは異なり、本剤の有効性がある程度期待されることから、日本人高齢者に対してもフェイス・リフティング等の他の治療法と併用して本剤が使用される可能性が高いと考えること、海外3試験（5.3.5.1.2: 191622-010 試験、5.3.5.1.3: 191622-023 試験及び5.3.5.2.3: 191622-018 試験）では少数例ではあるが高齢者（65歳以上75歳以下）が組入れられており、海外第Ⅲ相試験<sup>12)</sup>（5.3.5.1.2: 191622-010 試験及び5.3.5.1.3: 191622-023 試験）における高齢者の「最大緊張時の皺の程度評価」の改善率は、下表のとおりであり、非高齢者に比べて低いながらもある程度有効性が示されていること、海外3試験における全有害事象の発現率は高齢者54.3%（25/46例）で他の年齢層（42.2～50.7%）より高く、眼障害の有害事象発現率は60歳以上65歳未満8.6%（3/35例）及び65歳以上8.7%で、60歳未満の年齢層（2.0～5.4%）と比べて高かったが、重篤な有害事象は乳がん1例（本剤との因果関係は否定）のみであり、各年齢層で有害事象の程度に大きな違いは認められていないことから、高齢者における安全性に特段の問題はないと考えること、また国内一般臨床試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験）において、2例の日本人高齢者（年齢違反<sup>2)</sup>）に単回投与されたが、安全性上特に問題となる有害事象は認められなかったことを説明した。

表. 年齢別・投与30日後の「最大緊張時の皺の程度評価」の改善率（海外第Ⅲ相試験）

部分集団		20単位群 <sup>b)</sup>	プラセボ群 <sup>c)</sup>
		改善例数/評価例数 (%)	改善例数/評価例数 (%)
有効性評価対象例数 <sup>a)</sup>		405	132
年齢 (歳)	20歳以上30歳未満	32/36 (88.9)	0/14
	30歳以上40歳未満	68/75 (90.7)	0/32
	40歳以上50歳未満	128/156 (82.1)	1/38 (2.6)
	50歳以上60歳未満	73/94 (77.7)	0/33
	60歳以上65歳未満	15/21 (71.4)	0/5
	65歳以上	9/23 (39.1)	2/9 (22.2)
	不明	0/0	1/1 (100.0)
	合計	325/405 (80.2)	4/132 (3.0)

a) 海外第Ⅲ相試験（191622-010 試験及び191622-023 試験）を対象として集計

b) 海外191622-010 試験及び191622-023 試験の20単位群

c) 海外191622-010 試験及び191622-023 試験のプラセボ群

その上で申請者は、添付文書の使用上の注意「高齢者への投与」の項においては、65歳以上の患者における使用経験が少ない旨、及び海外試験では65歳以上の高齢者では非高齢者と比較して有効性が低く、有害事象発現率は高くなることが認められているので、本剤のリスクとベネフィットを十分考慮し慎重に投与する旨を記載し、注意喚起することが適切と考えると説明した。

<sup>12)</sup> 海外第Ⅲ相試験（191622-010 試験及び191622-023 試験）は、最大緊張時の眉間の皺の程度評価が「中等度」及び「高度」の患者を対象に、本剤20単位の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。

機構は、症例数は少ないものの、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 191622-010 試験及び 5.3.5.1.3: 191622-023 試験）では 65 歳以上の高齢者における「最大緊張時の皺の程度評価」の改善率（投与 30 日後）は、他の年齢層と比較して明らかに低く、プラセボ群においても改善例が認められていること、日本人高齢者における本剤の有効性及び安全性は確認されていないことを踏まえると、本剤を高齢者に投与することは推奨できないと考えており、効能・効果における年齢の規定や注意喚起の方法等について、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

### （3）本剤の眉間の表情皺に対する使用における安全性について

機構は、本剤の眉間の表情皺に対する安全性に関して、本邦で既承認の効能・効果である眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙性斜頸における国内外の臨床試験及び製造販売後に報告されている安全性情報と比較して、特徴的な傾向が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PSUR（報告単位: 販売開始後 1990 年 1 月～2007 年 12 月）に基づき、海外製造販売後に眉間の表情皺を含む顔面の皺<sup>13)</sup>に対する投与において多く報告されている有害事象は、当該期間における推定使用患者数<sup>14)</sup> 98 万人に対して、眼瞼下垂 1416 件、頭痛 757 件、注射部位疼痛 675 件、注射部位刺激感 301 件等の投与部位周辺の局所反応に関する事象であり、そのほとんどは投与部位及び投与量が比較的近い眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣においても報告されている事象であること、眉間の表情皺を対象とした国内外の臨床試験では他の適応と比べて頭痛が高頻度に認められたが、プラセボ群でも本剤群を上回る頻度で認められており、その程度はいずれも軽度又は中等度であることから、眉間の表情皺に対する投与では臨床的に問題となるような特別な有害事象はないと考える旨を説明した。

機構は、2008 年 2 月に FDA より発出されたボツリヌス毒素製剤投与後の重篤な有害事象（特に小児について）に関する注意喚起（[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/botulinium\\_toxins.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinium_toxins.htm)）を踏まえ、本剤投与後の全身性の有害事象の発現について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外で指摘されているボツリヌス毒素の投与部位から離れた遠隔部位での作用と考えられる有害事象<sup>15)</sup> は、眉間の表情皺を対象とした国内 3 試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験、5.3.5.1.1: 191622-908 試験及び 5.3.5.2.2: 191622-909 試験）及び海外 3 試験（5.3.5.1.2: 191622-010 試験、5.3.5.1.3: 191622-023 試験及び 5.3.5.2.3: 191622-018 試験）では認められていないこと、海外で販売開始（1990 年 1 月 1 日）以降 2007 年 10 月 1 日までに全適応を対象に医師により報告された因果関係が否定できない有害事象のうち、遠隔部位での作用と考えられる有害事象は成人 2 例（上肢又は下肢痙攣に対して投与された脳性麻痺の患者）及び小児 17 例（大部分が重度の障害を有する小児患者の痙攣に対して高用量を投与した症例）に認められたが、眉間の表情皺の適応では現時点までに本剤の遠隔部位での作用と考えられる有害事象は認められていないこと、既承認の「ボトックス注 100」では 2007 年 12 月に添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」の項に投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考え

<sup>13)</sup> PSUR は、眉間の表情皺を含む「顔面の皺」の適応として集計されている。

<sup>14)</sup> 総出荷数量に推奨用量（20 単位）及び平均投与間隔（12 週間）を考慮して推定された使用患者数。

<sup>15)</sup> 「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薬理作用の影響」と定義され、ボツリヌス中毒の症状に基づき、「調節障害、徐脈、ボツリヌス中毒、便秘、複視、口内乾燥、構語障害、嚥下障害、発声障害、眼瞼下垂、顔面神経麻痺、顔面不全麻痺、筋力低下、麻痺、弛緩性麻痺、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、嚥下性肺炎、瞳孔反射障害、呼吸不全、会話障害」の MedDRA PT に一致する有害事象症例を抽出し（ステップ 1）、そのうち情報不足により本剤との関連性が評価できない症例、急速な症状の変動や筋緊張の増強等のボツリヌス毒素の薬理作用に一致しないと考えられる症例、注射部位局所の有害事象と考えられる症例、又は患者の基礎疾患や併用薬との関連性が疑われる症例を除外し（ステップ 2）、さらに有害事象の症状のあらわれ方がボツリヌス中毒で知られている兆候又は症状と一致しない症例を除外し（ステップ 3）、残った症例をボツリヌス毒素の投与部位から離れた遠隔部位での作用の可能性のある症例として評価した。

られる副作用に関する注意喚起を行っており、本剤に関しても同様の注意喚起を行う予定である旨を説明した。

機構は、眉間の表情皺において既承認の適応と比較して臨床的に問題となる新たな事象は認められておらず、また本剤の小児への投与は想定されないことから、現時点で本剤投与時の安全性に特段の問題はないと考えるが、今後も十分に注意していく必要があると考えており、特に眼瞼下垂や注射部位疼痛等の局所の有害事象及び遠隔部位での作用と考えられる有害事象については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

#### (4) 中和抗体の発現について

機構は、本剤の中和抗体発現とその影響について、眉間の表情皺以外の全適応を含む国内外の臨床試験及び製造販売後における情報を基に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、まず眉間の表情皺を対象とした投与に関して、国内一般臨床試験（5.3.5.2.1: 191622-907 試験）及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 191622-908 試験）では検討していないものの、国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 191622-909 試験）において中和抗体<sup>16)</sup>（Mouse Protection Assay: MPA）陽性例は認められなかったこと、海外 3 試験（5.3.5.1.2: 191622-010 試験、5.3.5.1.3: 191622-023 試験及び 5.3.5.2.3: 191622-018 試験）において、本剤投与前又は投与後に MPA 陽性と判定された症例は下表のとおりであり、いずれの症例も本剤の効果は認められ、本剤の投与を合計 3 回（海外第Ⅲ相試験 1 回及び海外長期投与試験 2 回）受けた 258 例のうち、中和抗体が測定された 159 例中最終投与時点での MPA 陽性例は認められなかったこと（A Carruthers et al, *J Clin Res.* 7: 1-20, 2004）を説明した。

表. 海外 3 試験における中和抗体発現状況

	投与回	投与量	投与症例数	中和抗体測定数	中和抗体陽性者	
					陽性例数	陽性率
海外第Ⅲ相試験 <sup>a)</sup>	Cycle 1	20 単位	405 例 (010 試験: 203 例 023 試験: 202 例)	283 例	4 例* (1.4%)	投与前陽性→Cycle 1 終了時陰性: 2 例 (010 試験) 投与前判定不能→Cycle 1 終了時陽性: 1 例 (010 試験) 投与前陽性→Cycle 1 終了時判定不能: 1 例 (023 試験)
		プラセボ	132 例 (010 試験: 61 例 023 試験: 71 例)	95 例	2 例 (2.1%)	投与前陰性→Cycle 1 終了時陽性: 1 例 (010 試験) 投与前陰性→Cycle 1 終了時陽性: 1 例 <sup>c)</sup> (023 試験)
海外長期投与試験 <sup>b)</sup>	Cycle 2	20 単位	373 例	241 例	4 例* (1.7%)	Cycle 1 終了時陰性→Cycle 2 終了時陽性: 2 例 Cycle 1 終了時陽性 <sup>d)</sup> →Cycle 2 終了時陰性: 2 例
	Cycle 3	20 単位	343 例	184 例	2 例* (1.1%)	Cycle 2 終了時陽性→Cycle 3 終了時陰性: 1 例 Cycle 2 終了時陽性→Cycle 3 終了時判定不能: 1 例

a) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 191622-010 試験及び 5.3.5.1.3: 191622-023 試験）では、本剤 20 単位又はプラセボが投与され、投与前及び投与後 120 日（Cycle1 終了時）に中和抗体が測定された。

b) 海外長期投与試験（5.3.5.2.3: 191622-018 試験）では、海外第Ⅲ相試験から継続して本剤 20 単位が 2 回（Cycle 2: 投与開始日（0 日: 海外第Ⅲ相試験の投与後 120 日）及び Cycle 3: 120 日後）投与され、投与前（Cycle1 終了時）、投与後 120 日（Cycle2 終了時）及び 240 日（Cycle3 終了時）に中和抗体が測定された。

c) 当該症例は海外長期投与試験へ移行していない。

d) 2 例のうち 1 例は海外第Ⅲ相試験におけるプラセボ群、1 例は本剤群。

\* いずれも本剤の効果を示すレスポンスであった。

次に申請者は、眉間の表情皺以外の適応に関して、本邦で既承認の適応に対する臨床試験では中和抗体の発現は検討していないが、「ボトックス注 100」の市販後使用成績調査において 2008 年 6 月 17 日までに登録された 73,855 例（眼瞼痙攣 28,036 例、片側顔面痙攣 35,028 例、痙攣性斜頸 10,791 例）の

<sup>16)</sup> MPA 法を用いて A 型ボツリヌス毒素の生物学的活性を中和する特異的抗体の有無を検出する。患者の血清と標準毒素を混合し、1 時間インキュベーションした後、混合液 0.5 mL をマウス各 4 匹に注射する。死亡マウスが 3 匹以上の場合に陰性、1 匹以下の場合に MPA 陽性と判定され、2 匹が死亡し 2 匹が生存した場合に判定不能とされた。

うち、本剤の効果が減弱又は無効で中和抗体が測定された 133 例（眼瞼痙攣 78 例、片側顔面痙攣 20 例、痙性斜頸 35 例）中 4 例（3 %、いずれも痙性斜頸の症例）で MPA 陽性であったこと、米国アラガン社により実施された背部痛<sup>17)</sup>、痙縮<sup>18)</sup>、腋窩多汗症<sup>19)</sup> 及び痙性斜頸<sup>20)</sup> を対象とした海外試験において MPA 陽性例が 5 例（痙縮 1 例、腋窩多汗症 1 例、痙性斜頸 3 例）認められたこと、公表文献において中和抗体が測定された症例数中の MPA 陽性例の割合は、痙性斜頸では 0 % (0/119 例) (J Jankovic et al, *Neurology*, 60; 1186-1188, 2003) ~23 % (20/86 例) (J Jankovic and K Schwartz, *Neurology*, 45: 1743-1746, 1995)、脳卒中後の痙縮では 0.5 % (1/191 例) (SA Yablon et al, *Clinical Therapeutics*, 29(4): 683-690, 2007) 等と報告されていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、抗体産生のリスク因子として過剰な追加投与、頻回投与（投与間隔が 2 週間以内のような場合）、高用量投与、効果が減弱しない状態下での再投与等が考えられること (D Dressler, *J Neural Transm*, 115: 575-577, 2008)、国内市販後使用成績調査において眉間の表情皺と投与部位及び投与量が比較的近い眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣では MPA 陽性例は認められないことから、申請した用法・用量（20 単位を 3 ヶ月以上の間隔で投与）を遵守すれば、眉間の表情皺に対する投与において、中和抗体が発現する可能性は低いと考えるものの、一方で美容目的の使用でも中和抗体発現の事例が報告されていること (G Borodic et al, *Facial Plast Surg Clin N Am*, 15(1): 11-16, 2007) から、繰り返し投与後に効果減弱が認められた患者に対しては抗体検査を実施し、投与継続の可否を判断する必要があると考えること、既承認の「ボトックス注 100」では添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」の項に、抗体産生による耐性の可能性があること及び効果減弱がみられる場合には抗体検査を実施し、抗体産生が認められる場合は投与を中止する旨の注意喚起を行っており、本剤でも同様の注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、現在得られている知見から、眉間の表情皺における中和抗体発現のリスクは、本邦で既承認の他の適応を上回るものではないと考えており、現時点で特に問題はないと考えるが、中和抗体発現と有効性及び安全性との関係については、製造販売後調査の中でさらに確認が必要と考える。

#### (5) 製造販売後の適正使用について

申請者は、本剤の美容医療における使用実態に関して、米国美容形成外科学会 (The American Society for Aesthetic Plastic Surgery) の調査結果 (2005 *Cosmetic surgery national data bank Statistics*, The American Society of Aesthetic Plastic Surgery) に基づき、近年、美容医療において非侵襲性である非外科的美容施術件数が顕著に増加しており、その中でも本剤による施術は 1997 年では 65,157 件であったのに対し 2005 年には 3,294,782 件と急増し、全施術件数の 28.8 % と最も多く実施されていること、一方、本邦でもボツリヌス毒素製剤を用いた除皺治療は広く認知されており、個人輸入により入手されたボツリヌス毒素製剤を用いた治療が行われているため (川島眞, *Aesthetic Dermatology*, 14: 1-5, 2004)、必ずしも十分な知識や技術、経験を持たない医師であっても使用が可能であること、個人輸入による流通管理においては本剤の品質安定性を担保するための厳格な温度管理 (5°C 以下) が遵守されている保証がないこと、ボツリヌス毒素に対する中和抗体産生のリスクは、ボツリヌス毒素製剤によって異なるた

<sup>17)</sup> 82 例に本剤 320 単位が 12 週間ごとに最高 4 回投与された。

<sup>18)</sup> 合計 2 試験。1 試験では 118 例に本剤 200~240 単位が 12 週間ごとに 1~5 回投与され、他の 1 試験では 72 例に本剤 240 又は 360 単位が 12 週間毎に 1 又は 2 回投与された。

<sup>19)</sup> 287 例に片側腋窩に本剤 50 単位を 2 ヶ月以上の間隔をあけて 1~3 回投与された。

<sup>20)</sup> 326 例に本剤 20~500 単位を患者の要請又は医師評価により投与間隔を決定して 1~14 回投与された。

め (Dressler et al. *Eur J Neurol*, 13(Suppl 1): 11-15, 2006)、本剤の偽造品や類似品等の非正規品ではさらに安全性のリスクが高まること等の問題点があると考えられることを説明し、安全性確保を含む適正使用の観点から、適正な流通・管理体制を通じて本剤を医薬品として供給する必要があると考える旨を説明した。

機構は、海外の美容医療において unlicensed products によるボツリヌス中毒が報告されていること (Souayah N et al, *Neurology*, 67: 1855-1856: 2006、Chertow DS et al, *JAMA*, 296: 2476-2479, 2006) を踏まえると、本邦の美容医療において、本剤を医薬品として製造から廃棄に至るまでの適切な流通・管理体制の基に供給するとともに、最新の科学的知見及び安全性情報を適宜提供しながら本剤を使用することは重要であると考えことから、眉間の表情皺の適応における製造販売後の医師に対する指導、本剤の供給方法等に係る対策について、申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤が眉間の表情皺に対して承認された後の適正使用推進のための対策として、既承認の適応で既に実施している本剤の購入及び使用を希望するすべての医師に対する資格講習制度を本剤でも同様に実施すること、その資格を更新制とし、資格更新に際して本剤以外の非正規品(偽造品、類似品等)の使用に係る防止策を検討していること、本剤承認後には極めて短期間のうちに多くの医師による使用が想定されるため、資格取得のための講習をセミナー会場での集合・受講形式に加えてインターネット上のウェブサイトを紹介した受講及び資格取得が可能となるよう計画したいと考える旨を説明した。また申請者は、眉間の表情皺のためのコールセンター及びウェブサイトを開設し、適正使用に関する情報提供及び注意喚起、医師又は患者からの問い合わせへの対応、前述の資格を有する医師又は施設の紹介等を行い、無資格の医師又非正規品による不適切な治療を未然に防ぐ方策を講じる予定であること、本剤の適正使用について関連学会等の協力の下で指導・啓蒙していく予定であること等を説明した。

機構は、本剤の適正使用推進に係る申請者の対策に関して、資格講習制度を設け、更新制とすることは適切であると考えが、本邦において本剤は美容医療における医薬品として初めて使用されるため、初期の資格講習は直接説明する形式で実施すべきであり、インターネット上のウェブサイトを紹介した講習については、セミナー会場での集合・受講形式と同様に十分な研修が可能であるか慎重に判断する必要があると考える。

### Ⅲ. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、症例報告書の一部を紛失していた事例が認められたが、その他特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2.1: 191622-907 試験、5.3.5.1.1: 191622-908 試験、5.3.5.2.2: 191622-909 試験)に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の治験実施医療機関において治験審査委員会の委員構成に不備が認められ、治験依頼者は当該事実を了承しており、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいが、特に重大な問題は認められなかつ

たことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

#### **IV. 機構の総合評価**

提出された資料から、本剤の眉間の表情筋に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、用法・用量における10単位の取扱い、高齢者への本剤の使用、適正使用の推進方法等については、専門協議の検討を踏まえて判断したい。また、本剤の安全性、中和抗体の発現等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 20 年 11 月 6 日作成

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

### （1）本剤の適正使用の推進について

機構は、本剤は施術に必要な知識・技術を有する医師のみが使用し、廃棄等についても厳格に管理する必要があると考えることから、本剤の製造販売後における適正使用を推進するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現在、本邦の美容医療において、個人輸入等により A 型ボツリヌス毒素製剤を使用している医師及び患者数を正確に把握することは困難であるものの、聞き取りにより入手している情報からは、全国 500～800 施設で約 1,000 名の医師により年間約 10 万人の患者に使用されていると推定しており、これらの医師に対して本剤の安全かつ適正な使用を迅速に普及させる必要があると考えることを説明した。その上で申請者は、標準化された内容を多くの医師に速やかに周知するためには、本剤の医師に対する資格講習としてセミナー会場での集合・受講形式だけでなく、インターネット上のウェブサイトを紹介した受講形式を併せて実施することが効果的であると考え、ウェブサイトを紹介した受講においては、講習項目ごとに受講者（医師）の理解度を測る設問を出題し、全問に正答しない限り次の講習項目に進めない仕組みとすること、受講内容に関する質問を e-mail 等で受け付けて速やかに回答する仕組みを構築することにより、集合・受講形式と同水準の講習が可能と考えることを説明した。さらに申請者は、講習を修了した医師のみに本剤を処方できる資格を付与し、資格を有する医師が所属する医療機関にのみ本剤を納入すること、当該資格については 1 年ごとの更新制とし、更新時には、その時点までに改訂された本剤の添付文書情報、ボツリヌス毒素製剤に関する最新の安全性情報等を周知するとともに、本剤の適正使用が確認された医師に対してのみ資格を更新する予定であることを説明した。なお申請者は、本剤の適正使用の確認に関しては、各施設への納入数、使用患者数等を定期的に確認するとともに、既承認製剤である「ボトックス注 100」と同様に医療機関ごとに失活・廃棄責任者を設置し、失活・廃棄の記録の管理を徹底する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

#### [承認条件]

1. 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。
2. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

## (2) 製造販売後調査について

機構は、本剤の使用実態下における有効性及び安全性を検討するとともに、適正使用を推進するための方策の妥当性を確認するため、製造販売後調査を実施し、可能な限り多くの医師又は医療機関から情報を収集するよう申請者に求めた。

申請者は、1施設あたり6～8例、施設数300～400を目安に、目標症例数2,400例（A型ボツリヌス毒素製剤による治療経験別に初回投与症例:1200例、2～4回投与症例:600例、5回以上投与症例:600例）、観察期間6ヶ月間の使用成績調査を実施するとともに、初回投与症例で使用成績調査の観察期間を満了した症例を対象に、目標症例数300例、観察期間1年間（使用成績調査からの通算）の長期特定使用成績調査を実施し、投与局所の有害事象（眼瞼下垂、注射部位疼痛等）及び投与遠隔部位における有害事象（呼吸障害、嚥下障害、筋力低下等）の発現状況、年齢と本剤の有効性及び安全性の関係、中和抗体の発現と有効性及び安全性の関係等を検討する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

## (3) 効能・効果及び用法・用量について

本剤の高齢者への投与は推奨できないとする機構の判断（本審査報告（1）Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略 4．臨床に関する資料（i）有効性及び安全性試験成績の概要の審査の概略「（2）高齢者（65歳以上）に投与した場合の有効性及び安全性について」の項参照）は、専門協議でも支持された。これを踏まえて機構は、申請者に効能・効果を「65歳未満の成人における眉間の表情皺」に変更するよう求め、申請者は了承した。

また、本剤の用法・用量について、専門協議での検討を踏まえ、機構は、本剤20単位に加えて10単位を推奨用量に含めること（本審査報告（1）Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略 4．臨床に関する資料（i）有効性及び安全性試験成績の概要の審査の概略「（1）本剤の有効性及び用法・用量について」の項参照）は選択肢として有用であると判断し、本剤の用法・用量を以下のように変更するよう申請者に求め、申請者は了承した。

[用法・用量] 通常、65歳未満の成人にはA型ボツリヌス毒素として合計10～20単位を左右の皺眉筋に各2部位（合計4部位）及び鼻根筋1部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

## (4) 全世界で報告された製造販売後における重篤な有害事象（死亡を含む）について

機構は、本剤（この項においては「ボトックス注」<sup>21)</sup>を含む）で報告された重篤な有害事象（死亡を含む）発現症例について、投与量との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず死亡例について、PSUR（報告単位:1990年1月1日（販売開始）～2007年12月31

<sup>21)</sup> 海外においては、顔面の皺（眉間の表情皺を含む）に対して「BOTOX COSMETIC」（「VISTABEL」、「VISTABEX」を含む）及びその他の適応（ただし、一部の国では顔面の皺を含む）に対して「BOTOX」（50単位製剤及び100単位製剤）が販売されている。

日)に基づくと、全世界で125例(斜頸34例、筋痙直33例、顔面痙攣17例、眼瞼痙攣16例(うち2例は顔面痙攣と重複)、背部痛5例、皮膚しわ(眉間の表情皺を含む)<sup>13)</sup>3例等)が報告されており、これらの症例における投与量は、承認用量<sup>22)</sup>の範囲内78例、2倍未満の過量10例、2倍以上の過量3例、投与量不明36例であり、多くは承認用量の範囲内又は不明であったこと、本剤が皮膚しわに対して使用された場合の死亡は3例で、その投与量は下表のとおりであったが、いずれも死亡と本剤との関連性は明確ではないことを説明した。また申請者は、本邦では51例の死亡例が報告されているが、このうち因果関係が否定されていない症例は6例(眼瞼痙攣1例(自殺既遂)、痙性斜頸4例(急性心筋梗塞、心肺停止、突然死、死亡)、片側顔面痙攣1例(心室細動・心不全))であり、いずれも承認用量の範囲内であったことを説明した。

表. 全世界で報告された本剤を皮膚しわ(眉間の表情皺を含む)に使用した場合の死亡症例

年齢(性別)	投与量(投与回数)	有害事象名(PT)	最終投与から致死的な有害事象発現までの日数
56歳(女性)	20単位(1回)	頭蓋内動脈瘤、脳死、意識消失、痙攣、頭痛	4日
40歳(女性)	22単位(2回)	臓器不全、心停止、心室細動、脳浮腫、呼吸停止、ギラン・バレー症候群、肺水腫、肺損傷、サイトメガロウイルス感染、低血圧、浮動性めまい、悪心、筋痙攣、背部痛、筋力低下	25日
47歳(女性)	50単位(1回)	ブドウ球菌性肺炎、呼吸不全、敗血症、腫脹、インフルエンザ様疾患	不明

(報告単位:1990年1月1日~2007年12月31日、推定使用患者数<sup>14)</sup>:983,808人以上)

次に申請者は、死亡例を含む重篤な有害事象発現症例について、過去5年間(報告単位:2003年1月1日~2007年12月31日)に報告された主な事象の発現件数及び皮膚しわ(眉間の表情皺を含む)における承認用量遵守別内訳<sup>22)</sup>は下表のとおりであり、自発報告症例の多くは投与量が不明であったが、承認用量範囲内だけでなく過量の場合に多く認められていたことを説明した。

表. 全世界で報告された主な重篤な有害事象発現件数と皮膚しわ(眉間の表情皺を含む)における承認用量遵守別内訳

有害事象名(PT)	全適応症での報告件数	皮膚しわでの報告件数	皮膚しわでの承認用量遵守別内訳(件数)			
			承認用量の範囲内	過量(承認用量の2倍未満)	過量(承認用量の2倍以上)	投与量不明
嚥下障害	64	8	1	1	2	4
筋力低下	44	14	4	3	2	5
呼吸困難	38	15	2	4	3	6
痙攣	36	3	1	0	1	1
頭痛	30	11	2	3	3	3
肺炎	30	6	0	2	0	4
片頭痛	21	3	1	2	0	0
無力症	20	4	1	0	1	2

機構は、本剤を皮膚しわ(眉間の表情皺を含む)に対して使用した場合に報告された死亡及び重篤な有害事象発現に関して、本剤の投与量との関連性は明確ではないが、承認用量を超えて投与した場合に発現した事例も多く報告されており、本剤を使用する際には、用法・用量を厳守するとともに、承認用量の範囲内でも重篤な有害事象発現の可能性があることに留意し、患者を慎重に観察する必要があると考える。また、本剤の安全性等については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

<sup>22)</sup> 本邦で既承認の適応では国内承認用量を、「眉間の表情皺」では申請用量を、その他の適応では企業中核データシート(CCDS)に記載された用量を「承認用量」とし、各症例の最大投与量に対して承認用量の範囲内又は過量であるかが判断された。

(5) 本剤の含量に係る規格及び試験方法の変更並びに有効期間について

海外において含量に係る規格及び試験方法が本申請前に変更されていたことが審査の過程で判明し、申請者より本邦においても海外と同様に下表のとおり変更したい旨が申し出られたことから、機構は当該変更について引き続き審査を行った（本審査報告（1）Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略 2．品質に関する資料 <提出された資料の概略> 「(2) 製剤」の項参照）。

表. 含量に係る規格及び試験方法の変更前後の比較

	試験方法					規格値 (%)
	試料希釈方法	希釈倍率	設定群数	使用マウス数/群	力価計算方法	
申請時 (10×法)	連続希釈法	1.33	6	10 匹	点推定法	■~■
変更後 (6×法)	試料ごとに希釈	1.15	5	6 匹	平行線定量法	■~■

機構は、海外で規格及び試験方法が変更された経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外においても従来は本邦と同様の規格及び試験方法により管理されていたが<sup>23)</sup>、2006年1月に欧州薬局方（EP）収載に伴い、試料の希釈方法及び使用マウス数は変更せずに、標準物質に対する相対力価の計算方法（変更前：点推定法、変更後：平行線定量法）及び規格値（変更前：■~■%、変更後：■~■%）が変更され、その後、使用マウス数を減らす検討が行われ、希釈方法の変更とともに、2007年1月に1群あたりの使用マウス数を10匹から6匹に減らした試験方法がEPに収載されたことを説明した。その上で申請者は、申請時に設定した定量法（10×法）から新たな定量法（6×法）への変更の際して、同一の36ロットを用いて同等性を検討しており、両試験方法により得られた平均値、標準偏差及び変動係数はほぼ同様であること、相対力価計算時に1点（LD<sub>50</sub>値）の値のみが用いられる（点推定法）10×法では■%の結果が試験成立条件に適合せず無効と判定されたのに対し、6×法ではより多くの測定点の値が考慮される（平行線定量法）ため解析の精度が向上し、無効と判定されたのは■%となり、6×法の有用性が示されたと考えていることを説明した。

機構は、本剤の品質を本邦と海外で同様の規格及び試験方法により管理することは望ましいこと、変更後の試験方法に特に問題は認められないこと、規格値はより厳格に管理されるようになることから、提示された規格及び試験方法の変更は妥当であると判断した。その上で機構は、長期保存試験において、18ヶ月以降に10×法による含量が■%未満であったロットが認められていることから、当該ロットに6×法を適用した場合、6×法の規格値（■~■%）に適合することが確認されているか、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該ロットの6×法による含量の結果は得られていないこと、変更前後の試験方法では力価の算出方法が異なるため、10×法により得られた結果に6×法の規格値を適用して判断することは不適切であることを説明した。

機構は、変更前後の試験方法では標準物質に対する相対力価の算出方法の違いにより得られる含量の分布が異なる可能性が考えられることから、試験方法ごとにそれぞれの規格値を適用することはやむを得ないと考える。その上で機構は、6×法による長期保存試験として1ロットの結果のみしか提示されていないことから、6×法による安定性試験の結果が他にあれば提示するよう申請者に求めた。

申請者は、6×法による長期保存試験（5±3℃、無色ガラスバイアル/ゴム栓/アルミニウムキャップ）結果として、既提出の1ロットの結果（12、18及び24ヶ月保存時）に加え、異なる1ロットの36ヶ月

<sup>23)</sup> ただし、英国においては、規格値は■~■%、かつ100単位製剤の1バイアルあたりの有効成分含量の95%信頼区間は■~■単位として管理されていた。

月保存時の結果を提示し、いずれも 6×法の規格に適合していることを説明した。また申請者は、6×法は 20 年 月より米国アラガン社により実施されている本剤の出荷試験及び Annual stability lot<sup>24)</sup>を用いた安定性試験で採用されていること、前述の 2 ロット以外の含量は 10×法により得られており、いずれも 10×法の規格に適合していること、米国では 10×法による結果に基づき 24 ヶ月の有効期間が設定されていることを併せて説明した。

機構は、現時点で 10×法による結果に基づき本剤の有効期間を設定することに大きな問題はないと考えるが、本剤の含量が有効期間を通じて規格に適合することを、3 ロット以上の 6×法による安定性試験結果により確認する必要があると考える。そこで、機構は、6×法による 3 ロット以上の長期保存試験を直ちに実施し、その結果を可及的速やかに提示するよう申請者に求めた。

申請者は、前述の 2 ロットとは異なる実生産スケールで製造された 3 ロットを用いた長期保存試験（5±3℃及び-5~-20℃、無色ガラスバイアル/ゴム栓/アルミニウムキャップ）を直ちに実施し、6×法による含量及びその他の試験項目について検討した 24 ヶ月保存時までの結果を 2011 年 3 月末までに得る予定であることを回答した。

機構は、申請者の回答を了承し、6×法による長期保存試験を直ちに実施して、その結果を可及的速やかに報告するとともに、試験結果に問題が認められた場合は速やかに有効期間等に係る承認事項一部変更承認申請等の適切な対応を行うことを前提に、本剤の有効期間を「24 ヶ月」と設定することについて特に問題はないと判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記を承認条件として付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 5 年 10 ヶ月、原体及び製剤は毒薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- |         |  |
|---------|--|
| [効能・効果] | 65 歳未満の成人における眉間の表情皺  |
| [用法・用量] | 通常、65 歳未満の成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 10~20 単位を左右の皺眉筋に各 2 部位（合計 4 部位）及び鼻根筋 1 部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。                       |
| [承認条件]  | 1. 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。<br>2. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。 |

<sup>24)</sup> 実生産ロットの中から 1 年ごとに 1 ロットについて実施される。