

審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[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 名] アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

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。
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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
6	表 2	国内第Ⅲ相試験における治験薬初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の <u>CLF</u> の程度の改善率 (ITT、LOCF)	国内第Ⅲ相試験における治験薬初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の <u>CFL</u> の程度の改善率 (ITT、LOCF)

審査報告書

平成 28 年 4 月 1 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] アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素 50 単位を含有する用時溶解注射剤
[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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 65 歳未満の成人における目尻の表情皺に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

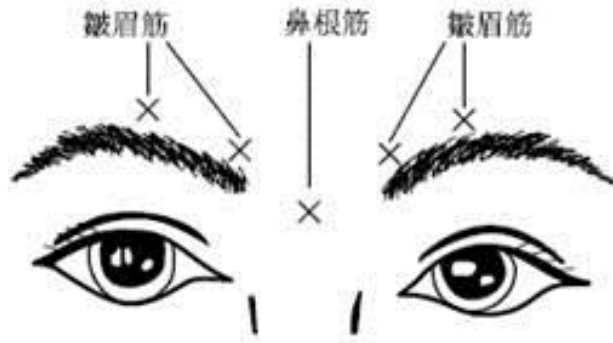
[効能又は効果] 65 歳未満の成人における眉間又は目尻の表情皺

(下線部今回追加)

[用法及び用量] 【眉間の表情皺】

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。

<注射部位>

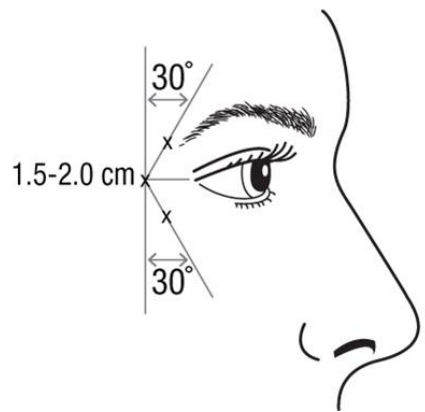


(図 1)

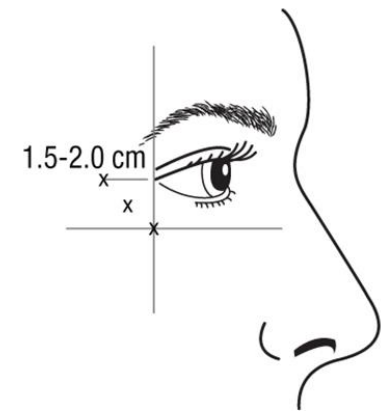
【目尻の表情皺】

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12～24単位を左右の眼輪筋の外側に各3部位（合計6部位）に均等に分割して筋肉内注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図2のように投与する。目尻の表情皺が外眼角の下方にある場合は図3のように投与する。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。

<注射部位>



(図 2)



(図 3)

(下線部今回追加)

[承認条件]

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。
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 28 年 2 月 15 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

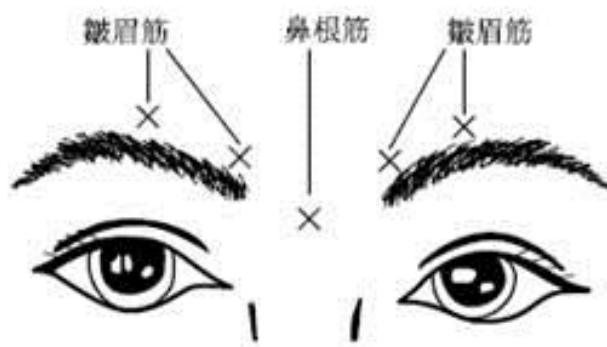
- [販売名] ボトックスビスタ注用 50 単位
[一般名] A 型ボツリヌス毒素
[申請者] アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素 50 単位を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能又は効果] 65 歳未満の成人における眉間の表情皺及び目尻の表情皺

(下線部今回追加)

[申請時の用法及び用量] 【眉間の表情皺】

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。

<注射部位>

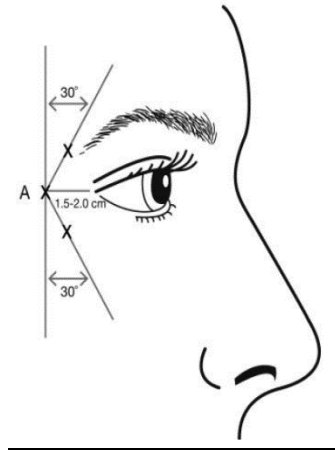


(図 1)

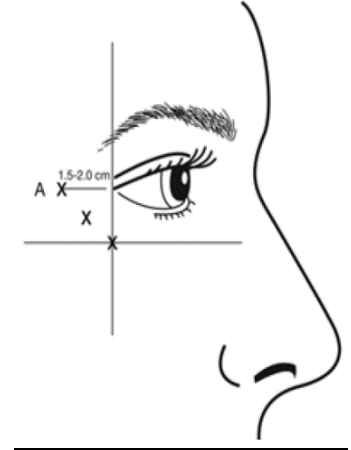
【目尻の表情皺】

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 24 単位を左右の眼輪筋の外側に各 3 部位（合計 6 部位）に均等に分割して注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図 2 のように注射する。目尻の表情皺が外眼角の下方にある場合は図 3 のように注射する。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。

<注射部位>



(図 2)



(図 3)

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による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	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CFL	Crow's Feet Lines	目尻の表情皺
FLSQ	Facial Line Satisfaction Questionnaire	顔の皺に関する満足度についての質問票
FWS-A	Facial Wrinkle Scale with Asian Photonumeric Guide	アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GL	Glabellar Lines	眉間の表情皺
ITT	Intention To Treat	
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
SGA-CFL	Subject's Global Assessment of Change in Crow's Feet Lines	目尻の表情皺の変化に関する総合的評価
SOC	System Organ Class	器官別大分類

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ボトックスビスタ注用 50 単位
本薬		A 型ボツリヌス毒素

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより筋弛緩作用を示す神経毒素である。1988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の効能・効果で承認された後、2015年10月現在、75の国又は地域で、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症及び顔面の表情皺等の多岐にわたる効能・効果で承認されている。

本邦では、本薬を有効成分とする薬剤として、グラクソ・スミスクライン株式会社によりボトックス注用100単位及び同50単位の販売名で、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、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、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視の効能・効果に係る承認が取得されている。

顔面の表情皺については、本邦では、グラクソ・スミスクライン株式会社が開発に着手し、2009年1月に65歳未満の成人における眉間の表情皺を効能・効果として本剤が承認された。なお、既承認の効能・効果と明確に峻別することが必要であると判断され、ボトックス注用とは異なる販売名とされた。その後、2010年11月に本剤の製造販売承認がグラクソ・スミスクライン株式会社から申請者へ承継され、20■年■月より申請者によって目尻の表情皺に対する臨床試験が開始された。今般申請者は、日本人における目尻の表情皺に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、顔面の表情皺に関する効能・効果は、2015年10月現在、66の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成

績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、目尻に表情皺を有する者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験）並びに目尻及び眉間に表情皺を有する者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-122 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅲ相試験で用いた評価尺度である FWS-A¹⁾の妥当性を確認するための国内バリデーション試験（参考 CTD 5.3.5.4: 191622-119 試験）、有効性及び安全性に関する参考資料として、海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1: 191622-512 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-514 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1: 191622-098 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-099 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-104 試験）の成績が提出された。

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験<20■年■月～20■年■月>）

20歳以上65歳未満で、FWS-Aを用いて評価した最大緊張時²⁾のCFLの程度が中等度から高度で左右同等の者（目標症例数300例）を対象に、本剤の単回投与及び反復投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（第1期）及び無作為化二重盲検並行群間用量比較試験（第2期）が実施された。

第1期における用法・用量は、プラセボ、本剤12単位又は24単位を左右の眼輪筋外側の3カ所³⁾に筋肉内投与すると設定された。再投与基準（表1）を満たした被験者は、第1期に1回の追加投与を行い、6カ月間の観察を行うと設定された。第2期は、表1の再投与基準を満たした場合に本剤12単位又は本剤24単位を左右の眼輪筋外側の3カ所³⁾に最大3回投与し、最大7カ月間の観察を行うと設定された⁴⁾。第1期と第2期の合計観察期間は390日間（投与期間360日間、最終投与後の観察期間30日間、最大投与回数5回）と設定された。

表1 国内第Ⅲ相試験における再投与基準

以下のすべてを満たす場合に追加投与を行うと設定された。ただし、360日目の来院以降の投与は不可とされた。
・ FWS-Aに基づく最大緊張時の両側のCFLの程度が中等度以上であること
・ 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査が陰性であること
・ 前回の投与から3カ月以上経過していること

無作為化症例300例（プラセボ/本剤12単位群49例、プラセボ/本剤24単位群48例、本剤12単位群99例、本剤24単位群104例；以下同順）全例が有効性解析対象のITT集団及び安全性解析対象集団であった。中止例は32例（9例、5例、4例、14例）であり、中止理由は個人的理由（8例、4例、4例、12例）、有害事象（0例、1例、0例、1例）、妊娠（0例、0例、0例、1例）

1) 両側の目尻の表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度を医師が「0.なし、1.軽度、2.中等度、3.高度」の4段階で評価する評価尺度

2) CFLは最大限に微笑んだ状態、GLは最大限に眉をひそめた状態

3) 外眼角の1.5～2.0cm側方並びにその1.0～1.5cm上方及び下方で30内側の合計3部位。ただし、CFLが外眼角の下方にある場合は、外眼角の1.5～2.0cm側方、外眼角を通る垂線より外側かつ上顎骨の隆起より上方及びそれらの中央の合計3部位。

4) 本試験では、被験者は第1期の無作為化時に、第1期及び第2期を通して本剤12単位又は24単位を投与する本剤12単位群及び本剤24単位群、第1期にはプラセボを投与し、第2期は本剤12単位又は24単位を投与するプラセボ/本剤12単位群及びプラセボ/本剤24単位群の4群のいずれかに2:2:1:1の比率で割り付けられた。なお、有効性の主要評価項目の評価では、プラセボ/本剤12単位群及びプラセボ/本剤24単位群を併合し、プラセボ群として評価した。

及び治験実施計画書からの逸脱（1例、0例、0例、0例）であった。なお、有効性の主要評価時点である治験薬初回投与後30日目までに中止した被験者はいなかった。

主要評価項目である治験薬初回投与後30日目のFWS-Aに基づく最大緊張時のCFLの程度の改善率⁵⁾は、表2のとおりであり、プラセボ群と本剤各群の間で統計学的に有意な差が認められた（本剤12単位群: $p < 0.001$ 、本剤24単位群: $p < 0.001$ ）。

表2 国内第Ⅲ相試験における治験薬初回投与後30日目のFWS-Aに基づく最大緊張時のCFLの程度の改善率（ITT、LOCF）

投与群	改善例数/評価例数 (改善率 (%))	プラセボ群との比較	
		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	8/97 (8.2)		
本剤12単位群	56/99 (56.6)	48.3 [37.1, 59.5]	< 0.001
本剤24単位群	71/104 (68.3)	60.0 [49.5, 70.5]	< 0.001

a) ベースラインの最大緊張時のCFLの程度（中等度/高度）で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定。検定の多重性を考慮し、プラセボ群と本剤24単位群との比較で有意差が示された場合にのみ、プラセボ群と本剤12単位群との比較を検討することとした。

有害事象は、プラセボ投与時⁶⁾の35.1% (34/97例)、本剤12単位投与時⁶⁾の59.4% (85/143例)、本剤24単位投与時⁶⁾の47.0% (71/151例)に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ投与時の2例（兎径ヘルニア、自然気胸各1例）、本剤12単位投与時の2例（蜂巣炎、椎間板突出各1例）、本剤24単位投与時の3例（憩室炎、帯状疱疹、脳梗塞各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ投与時の3.1% (3/97例)、本剤12単位投与時の2.8% (4/143例)、本剤24単位投与時の4.0% (6/151例)に認められ、主な事象は、倦怠感（プラセボ投与時1例、本剤12単位投与時0例、本剤24単位投与時1例; 以下同順）、感覚障害（1例、1例、0例）、頭痛（2例、0例、0例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）に臨床問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、CFLに対する本剤12単位及び本剤24単位の単回投与における有効性が示され、また単回及び反復投与における安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2 目尻・眉間同時投与試験（CTD 5.3.5.1: 191622-122 試験<20■年■月~20■年■月>）

20歳以上65歳未満で、FWS-Aを用いて評価した最大緊張時²⁾の顔面上部の表情皺（CFL及びGL）の程度が中等度から高度の者（目標症例数100例）を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び有効性を検討するため、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12単位又は本剤24単位を左右の眼輪筋外側の3カ所³⁾及び本剤20単位を眉間の表情皺の領域の5カ所⁷⁾に筋肉内投与（合計本剤32又は44単位）すると設定された。再投与基準（表3）を満たした被験者は、最大5回の再投与が可能であると設定され、観察期間は390

5) FWS-Aに基づき最大緊張時のCFLの程度が「なし」又は「軽度」と判定された症例を「改善」と定義し、改善例の割合を改善率とした。

6) 有害事象の解析については、実際に投与された治験薬に基づき、以下の投与集団別に、それぞれの治験薬投与期に発現した事象が集計された。

プラセボ投与時: 第1期におけるプラセボ群

本剤12単位投与時: 本剤12単位群及び第2期におけるプラセボ/本剤12単位群

本剤24単位投与時: 本剤24単位群及び第2期におけるプラセボ/本剤24単位群

7) 正中線上の鼻根筋の1部位、左右の滑車上神経の起始部付近の皺眉筋の各1部位及び眼窩縁から少なくとも1.0 cm上方の皺眉筋上外側の各1部位の合計5部位

日間（投与期間 360 日間、最終投与後の観察期間 30 日間）と設定された。

表 3 目尻・眉間同時投与試験における再投与基準

以下のすべてを満たす場合に追加投与を行うと設定された。ただし、360 日目の来院以降の投与は不可とされた。
・ FWS-A に基づく最大緊張時の両側の CFL 及び GL の程度が中等度以上であること
・ 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査が陰性であること
・ 前回の投与から 3 カ月以上経過していること

無作為化症例 101 例（本剤 32 単位群 53 例、本剤 44 単位群 48 例）全例が有効性解析対象の ITT 集団であり、初回投与前に中止した 1 例（本剤 44 単位群 1 例）を除く 100 例（本剤 32 単位群 53 例、本剤 44 単位群 47 例）が安全性解析対象集団であった。中止例は 8 例であり、中止理由は、個人的理由（本剤 44 単位群 4 例）、有害事象（本剤 32 単位群 1 例、本剤 44 単位群 1 例）、治験実施計画書からの逸脱（本剤 32 単位群 1 例）及びその他（本剤 44 単位群 1 例）であった。

有効性評価項目である治験薬投与回ごとの本剤投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の改善率⁵⁾は表 4 のとおりであった。

表 4 目尻・眉間同時投与試験における治験薬投与回ごとの投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の改善率 (ITT、LOCF)

投与群	改善例数/評価例数 (改善率 (%))				
	初回投与	2 回目投与	3 回目投与	4 回目投与	5 回目投与
本剤 32 単位群	45/53 (84.9)	45/52 (86.5)	39/42 (92.9)	7/8 (87.5)	-
本剤 44 単位群	43/48 (89.6)	41/43 (95.3)	29/32 (90.6)	7/8 (87.5)	-

-: 該当例なし

有害事象は、本剤 32 単位群の 56.6% (30/53 例)、本剤 44 単位群の 61.7% (29/47 例) に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は本剤 32 単位群の 4 例（虫垂炎・腹膜炎、バルトリン嚢腫、上室性頻脈、女性生殖器の良性新生物各 1 例）、本剤 44 単位群の 1 例（A 型肝炎 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 32 単位群の 11.3% (6/53 例)、本剤 44 単位群の 10.6% (5/47 例) に認められ、主な事象は眼瞼下垂（本剤 32 単位群 2 例、本剤 44 単位群 4 例; 以下同順）、頭痛（2 例、0 例）及び眼瞼知覚障害（1 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数及び呼吸数）に臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、CFL と GL に対して本剤を同時に反復投与した際の安全性に大きな問題は認められず、有効性も示唆されたことを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験）における有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目の適切性及び CFL の程度の評価を均質化するために行った方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、平静時及び最大緊張時における顔面上部の表情皺（目尻、眉間及び額の表情皺）の程度を評価する尺度である FWS は米国アラガン社が開発及び確立したこと、本剤の海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1: 191622-098 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-099 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-104 試験）において主要評価項目として設定され、また、他の臨床試験においても使用されていること（J Cosmet Laser Ther 2004; 6: 257-62）を説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験にお

ける主要評価項目として設定した FWS-A は、表情皺（目尻、眉間及び額の表情皺）の 4 段階の程度の例としてアジア人の写真を掲載した有効性評価尺度であり、FWS-A は国内バリデーション試験⁸⁾（参考 CTD 5.3.5.4: 191622-119 試験）により評価者間及び評価者内信頼性が確認されているため、研修を受けた医師が最大緊張時及び平静時における顔面の表情皺を対面評価するために用いることが可能な信頼し得る評価尺度であることを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目として FWS-A を設定したことは適切と考えることを説明した。

次に申請者は、CFL の程度の評価を均質化させるため、各治験実施施設の評価者に対して FWS-A を用いた顔面の表情皺の程度の対面評価に関する研修を実施したこと、試験期間を通じて同一被験者の評価はできる限り同一評価者が評価を実施することとしたことを説明した。以上より申請者は、これらの方策によって、国内第Ⅲ相試験における CFL の程度の評価は適切に実施されたと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目として FWS-A を設定したことに大きな問題はなく、また、CFL の程度の評価を均質化させるために適切な方策が実施されていたことから、国内第Ⅲ相試験成績に基づき本剤の有効性を評価することに大きな問題はないと考える。

7.R.1.2 本剤の臨床的意義について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験）で認められた有効性の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験においては、主要評価項目である初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度の改善率について、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められたこと（表 2）に加え、本剤投与後 30 日目の FWS-A に基づく平静時の CFL の程度の 1 段階以上の改善率（表 5）においても、本剤群がプラセボ群を上回る結果であったことを説明した。

表 5 国内第Ⅲ相試験における初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく平静時の CFL の程度の 1 段階以上の改善率 (ITT、LOCF)

投与群	改善例数/評価例数 (改善率 (%))	プラセボ群との比較	
		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	14/81 (17.3)		
本剤 12 単位群	41/94 (43.6)	26.3 [13.4, 39.3]	<0.001
本剤 24 単位群	61/99 (61.6)	44.3 [31.7, 57.0]	<0.001

a) ベースライン時の最大緊張時の目尻の表情皺の FWS-A の程度（中等度/高度）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また申請者は、初回投与後 30 日目の SGA-CFL⁹⁾において「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」であった場合を改善と定義したときの改善例の割合及び FLSQ 総合的満足度¹⁰⁾におい

8) 日本人健康成人 66 例を対象として、最大緊張時及び平静時の目尻、眉間及び額の表情皺の程度を FWS-A を用いて評価したときの、日本人医師 7 名による対面での評価の評価者間及び評価者内信頼性並びに独立した 2 名の日本人医師で構成される写真評価者による写真での評価の一致度が評価された。

9) 被験者が現在の CFL の外見を「1.非常に良くなった、2.かなり良くなった、3.わずかに良くなった、4.変わらない、5.わずかに悪くなった、6.かなり悪くなった、7.非常に悪くなった」の 7 段階で投与前と比較して評価する尺度

10) 治療に対する満足度について、「あなたが受けた顔のしわへの施術効果について、どれくらい満足していますか？」との質

て「非常に満足」又は「かなり満足」であった場合を改善と定義したときの改善例の割合は表 6 のとおりであり、いずれも本剤群がプラセボ群を上回り、被験者自身による CFL の改善の認識及び満足度の結果からも本剤の有効性が支持されたと考えることを説明した。

表 6 国内第Ⅲ相試験における初回投与後 30 日目の SGA-CFL 及び FLSQ による改善例の割合 (ITT、LOCF)

投与群	SGA-CFL			FLSQ		
	改善例数/評価例数 (改善率 (%))	プラセボ群との比較		改善例数/評価例数 (改善率 (%))	プラセボ群との比較	
		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}		群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	1/97 (1.0)			7/97 (7.2)		
本剤 12 単位群	39/99 (39.4)	38.4 [28.5, 48.2]	0.002	41/99 (41.4)	34.2 [23.2, 45.2]	< 0.001
本剤 24 単位群	51/104 (49.0)	48.0 [38.2, 57.8]	< 0.001	53/104 (51.0)	43.7 [32.8, 54.6]	< 0.001

a) ベースライン時の最大緊張時の目尻の表情皺の FWS-A の程度 (中等度/高度) で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

以上より申請者は、FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度だけでなく、平静時の CFL の程度及び被験者による評価においても本剤の有効性が確認されたことから、国内第Ⅲ相試験で得られた本剤の有効性に臨床的意義はあると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験では主要評価項目である FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度の改善率だけでなく、被験者による評価を含む複数の副次評価項目においても本剤の有効性が示されていることから、本剤投与の臨床的意義はあると考える。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験) における背景因子別の初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度の改善率⁵⁾は表 7 のとおりであり、部分集団間で改善率の群間差に差異が認められたことを説明した。この点について申請者は、性別及び年齢層別の結果は、ベースラインにおける最大緊張時の CFL の程度が高度である被験者の割合に部分集団間で偏りがあったこと (男性: 73.7% (56/76 例)、女性: 43.3% (97/224 例)、50 歳以下: 40.8% (69/169 例)、50 歳超: 64.1% (84/131 例)) に起因する可能性が考えられることを説明した。また申請者は、プラセボ群が設定されていないため厳密な比較は困難であるものの、目尻・眉間同時投与試験 (CTD 5.3.5.1: 191622-122 試験) では体重により層別した部分集団間で改善率に差異は認められず、両試験で一貫した傾向は認められなかったこと、いずれの部分集団においても本剤各群でプラセボ群を上回る改善が認められていることから、体重が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、ベースラインにおける最大緊張時の CFL の程度が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性はあると考えられるものの、CFL の程度が高度の部分集団においても本剤各群でプラセボ群を上回る改善が認められていることから、臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

問に対して、被験者が「-2.非常に不満、-1.かなり不満、0.不満でも満足でもない、+1.かなり満足、+2.非常に満足」の 5 段階で評価する尺度

表 7 国内第Ⅲ相試験における背景因子別の初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく CFL の程度の改善率 (ITT、LOCF)

		投与群	改善例数/評価例数 (改善率 (%))	プラセボとの群間差 [95%信頼区間]
性別	男性	プラセボ群	2/27 (7.4)	
		本剤 12 単位群	10/29 (34.5)	27.1 [7.2, 47.0]
		本剤 24 単位群	8/20 (40.0)	32.6 [9.0, 56.2]
	女性	プラセボ群	6/70 (8.6)	
		本剤 12 単位群	46/70 (65.7)	57.1 [44.2, 70.1]
		本剤 24 単位群	63/84 (75.0)	66.4 [55.1, 77.8]
年齢	50 歳以下	プラセボ群	6/58 (10.3)	
		本剤 12 単位群	38/58 (65.5)	55.2 [40.6, 69.7]
		本剤 24 単位群	40/53 (75.5)	65.1 [55.1, 79.1]
	50 歳超	プラセボ群	2/39 (5.1)	
		本剤 12 単位群	18/41 (43.9)	38.8 [22.1, 55.5]
		本剤 24 単位群	31/51 (60.8)	55.7 [40.6, 70.7]
体重 ^{a)}	55 kg 未満	プラセボ群	5/46 (10.9)	
		本剤 12 単位群	31/42 (73.8)	62.9 [46.9, 79.0]
		本剤 24 単位群	38/56 (67.9)	57.0 [41.8, 72.2]
	55 kg 以上	プラセボ群	3/51 (5.9)	
		本剤 12 単位群	25/57 (43.9)	38.0 [23.6, 52.4]
		本剤 24 単位群	33/48 (68.8)	62.9 [48.3, 77.5]
ベースラインにおける最大緊張時の CFL の程度	中等度	プラセボ群	7/47 (14.9)	
		本剤 12 単位群	39/49 (79.6)	64.7 [49.5, 79.9]
		本剤 24 単位群	44/51 (86.3)	71.4 [57.5, 85.3]
	高度	プラセボ群	1/50 (2.0)	
		本剤 12 単位群	17/50 (34.0)	32.0 [18.3, 45.7]
		本剤 24 単位群	27/53 (50.9)	48.9 [34.9, 63.0]

a) 中央値で層別

機構は、提示された臨床試験成績から、ベースラインにおける最大緊張時の CFL の程度が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性が示唆されているものの、いずれの部分集団においても本剤各群でプラセボ群を上回る改善が認められていることを踏まえると、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。ただし機構は、背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2 本剤の安全性について

7.R.2.1 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの差異について

機構は、CFL と既承認効能・効果である GL との安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CFL を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験) 及び GL を対象とした国内長期投与試験 (GL 申請資料 CTD 5.3.5.2.2: 191622-909 試験) における主な有害事象の発現割合は表 8 のとおりであり、GL と比較して CFL でリスクが高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 8 CFL 及び GL を対象とした国内臨床試験における主な有害事象の発現割合

	CFL			GL	
	プラセボ 投与時	本剤 12 単位 投与時	本剤 24 単位 投与時	本剤 10 単位群	本剤 20 単位群
評価例数	97	143	151	180	183
有害事象	34 (35.1)	85 (59.4)	71 (47.0)	156 (86.7)	152 (83.1)
鼻咽頭炎	5 (5.2)	39 (27.3)	23 (15.2)	78 (43.3)	78 (42.6)
注射部位出血	1 (1.0)	7 (4.9)	6 (4.0)	2 (1.1)	3 (1.6)
注射部位内出血	1 (1.0)	3 (2.1)	6 (4.0)	0	0
靭帯捻挫	0	2 (1.4)	5 (3.3)	1 (0.6)	3 (1.6)
頭痛	3 (3.1)	3 (2.1)	4 (2.6)	21 (11.7)	19 (10.4)
紫斑	1 (1.0)	6 (4.2)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.5)
挫傷	1 (1.0)	5 (3.5)	2 (1.3)	3 (1.7)	4 (2.2)
季節性アレルギー	0	2 (1.4)	2 (1.3)	9 (5.0)	9 (4.9)
湿疹	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	7 (3.9)	11 (6.0)
眼瞼知覚障害	0	1 (0.7)	2 (1.3)	11 (6.1)	20 (10.9)
上気道の炎症	0	1 (0.7)	2 (1.3)	5 (2.8)	8 (4.4)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (5.6)	5 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (3.1)	0	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.7)	2 (1.1)	9 (4.9)
眼瞼下垂	0	0	1 (0.7)	7 (3.9)	8 (4.4)
節足動物刺傷	0	0	1 (0.7)	6 (3.3)	4 (2.2)
注射部位そう痒感	0	1 (0.7)	0	7 (3.9)	6 (3.3)
眼瞼浮腫	0	1 (0.7)	0	3 (1.7)	6 (3.3)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、提示された臨床試験成績から、CFL に対する本剤のリスクは既承認効能・効果を大きく上回るものではないと考える。なお、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の有害事象として、眼障害関連の有害事象及び遠隔部位への作用については、次項以降で議論することとする。

7.R.2.2 眼障害関連の有害事象について

機構は、CFL に対する本剤投与時の眼障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験) における眼障害関連の有害事象¹¹⁾の発現割合は表 9 のとおりであり、いずれの有害事象も重症度は軽度であったこと、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかったことを説明した。

11) MedDRA SOC で「眼障害」に該当する事象

表9 国内第Ⅲ相試験における眼障害関連の有害事象の発現割合

	プラセボ 投与時	本剤 12 単位 投与時	本剤 24 単位 投与時
評価例数	97	143	151
眼障害関連の有害事象	3 (3.1)	12 (8.4)	10 (6.6)
眼乾燥	1 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (0.7)	2 (1.3)
眼瞼知覚障害	0	1 (0.7)	2 (1.3)
眼精疲労	0	1 (0.7)	1 (0.7)
結膜出血	0	1 (0.7)	1 (0.7)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.7)
眼瞼痛	0	0	1 (0.7)
眼瞼下垂	0	0	1 (0.7)
遠視	0	0	1 (0.7)
眼の異常感	0	2 (1.4)	0
霧視	1 (1.0)	1 (0.7)	0
眼瞼炎	0	1 (0.7)	0
眼瞼痙攣	0	1 (0.7)	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.7)	0
光視症	0	1 (0.7)	0
視力低下	0	1 (0.7)	0
硝子体剥離	0	1 (0.7)	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.7)	0

発現例数（発現割合 (%)）

また申請者は、本剤の薬理作用に基づくと眼瞼下垂が発現する可能性は否定できないが、CFLを対象とした国内第Ⅲ相試験における眼瞼下垂の発現割合は、GLを対象とした国内長期投与試験（GL申請資料CTD 5.3.5.2.2: 191622-909試験）と比較して低かったこと（表8）を説明した。その上で申請者は、眼瞼下垂等の合併症を避けるためには、外眼角を通る垂線より内側及び頬骨下端付近への注射を避け、眼窩骨から1 cm以上外側又は外眼角から1.5 cm以上外側に注射するとされていること（Clin Dermatol 2004; 22: 66-75）から、投与部位を遵守することで眼瞼下垂等の有害事象の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「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に上記の内容を含む投与部位に関する注意事項を記載する予定であることを説明した。

機構は、本薬の薬理作用及びCFLに対する本剤の投与部位が眼瞼に近接することから、眼瞼下垂等の眼障害が発現する可能性は否定できないと考えるが、提示された臨床試験成績からは、既承認効能・効果を上回るリスクは示されていないことから、添付文書において適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、CFLに対する投与時に眼障害関連の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は高くないと考える。なお機構は、本剤による眼障害のリスクについては、資材等により医療現場に情報提供するとともに、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.3 遠隔部位への作用について

機構は、本剤投与部位とは近接していない遠隔部位への作用に関連した有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114試験）における遠隔部位への作用に関連し

た有害事象¹²⁾の発現割合は表 10 のとおりであり、投与部位と近接していない部位における有害事象は認められなかったことを説明した（眼障害関連の有害事象については、7.R.2.2 参照）。

表 10 国内第Ⅲ相試験における遠隔部位への作用関連の有害事象の発現割合

	プラセボ 投与時	本剤 12 単位 投与時	本剤 24 単位 投与時
評価例数	97	143	151
遠隔部位への作用関連の有害事象	1 (1.0)	3 (2.1)	3 (2.0)
眼瞼下垂	0	0	1 (0.7)
眉毛下垂	0	0	1 (0.7)
遠視	0	0	1 (0.7)
霧視	1 (1.0)	1 (0.7)	0
筋力低下	0	1 (0.7)	0
視力低下	0	1 (0.7)	0

発現例数（発現割合 (%)）

また申請者は、海外臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1: 191622-098 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-099 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-104 試験）及び海外製造販売後安全性情報（25年間*、数千万*人年、美容目的での使用に限る）においても、投与部位と近接していない遠隔部位における有害事象は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、CFL に対する本剤投与時の遠隔部位への作用のリスクは高くないと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等から、CFL に対する本剤投与時の遠隔部位への作用のリスクは高くないと考えるが、本薬の薬理作用から遠隔部位への作用が発現する可能性は完全には否定できないことから、引き続き添付文書、資材等により医療現場に情報提供するとともに、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

7.R.3 本剤反復投与時の有効性及び安全性について

機構は、本剤反復投与時の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験）における投与回ごとの FWS-A に基づく CFL の程度の改善率⁵⁾は表 11 のとおりであり、反復投与により効果が減弱する傾向は認められなかったことを説明した。

12) MedDRAPT で調節障害、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、顔面不全麻痺、筋力低下、麻痺、弛緩性麻痺、脳神経不全麻痺、骨盤低筋力低下、末梢神経麻痺、末梢性麻痺、誤嚥性肺炎、瞳孔反射障害、呼吸抑制、呼吸不全、会話障害、誤嚥、球麻痺、多発性脳神経麻痺、脳神経麻痺、横隔膜麻痺、呼吸困難、外眼筋不全麻痺、眼瞼機能障害、反射減弱、筋緊張低下、麻痺性イレウス、呼吸停止、尿閉、第7脳神経麻痺、声帯麻痺、声帯不全麻痺及び霧視に該当する事象並びに神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的観察）により特定された事象

* 新薬承認時置き換え

表 11 国内第Ⅲ相試験における投与回ごとの FWS-A に基づく CFL の程度の改善率 (ITT、LOCF)

	観察時点 (日)	プラセボ群 ^{a)}	プラセボ/ 本剤 12 単位群 ^{b)}	本剤 12 単位群	プラセボ/ 本剤 24 単位群 ^{b)}	本剤 24 単位群
初回投与	7	6/97 (6.2)		42/99 (42.4)		62/104 (59.6)
	14	8/97 (8.2)		56/99 (56.6)		69/104 (66.3)
	30	8/97 (8.2)		56/99 (56.6)		71/104 (68.3)
	60	8/97 (8.2)		35/99 (35.4)		50/104 (48.1)
	90	3/97 (3.1)		17/99 (17.2)		34/104 (32.7)
2 回目投与	7	6/91 (6.6)		53/97 (54.6)		63/97 (64.9)
	14	6/91 (6.6)		59/97 (60.8)		71/97 (73.2)
	30	7/91 (7.7)		58/97 (59.8)		66/97 (68.0)
	60	4/91 (4.4)		42/97 (43.3)		53/97 (54.6)
	90	2/91 (2.2)		18/97 (18.6)		27/97 (27.8)
3 回目投与	7		24/43 (55.8)	64/95 (67.4)	27/46 (58.7)	60/89 (67.4)
	14		29/43 (67.4)	67/95 (70.5)	36/46 (78.3)	68/89 (76.4)
	30		25/43 (58.1)	60/95 (63.2)	35/46 (76.1)	64/89 (71.9)
	60		18/43 (41.9)	44/95 (46.3)	27/46 (58.7)	45/89 (50.6)
	90		6/43 (14.0)	19/95 (20.0)	14/46 (30.4)	21/89 (23.6)
4 回目投与	7		27/40 (67.5)	49/82 (59.8)	32/41 (78.0)	48/73 (65.8)
	14		28/40 (70.0)	54/82 (65.9)	33/41 (80.5)	53/73 (72.6)
	30		26/40 (65.0)	50/82 (61.0)	32/41 (78.0)	49/73 (67.1)
	60		17/40 (42.5)	36/82 (43.9)	23/41 (56.1)	39/73 (53.4)
	90		7/40 (17.5)	17/82 (20.7)	18/41 (43.9)	19/73 (26.0)
5 回目投与	7		14/26 (53.8)	20/42 (47.6)	8/11 (72.7)	25/40 (62.5)
	14		16/26 (61.5)	20/42 (47.6)	9/11 (81.8)	25/40 (62.5)
	30		14/26 (53.8)	18/42 (42.9)	8/11 (72.7)	26/40 (65.0)

改善例数/評価例数 (改善率 (%))

a) 第 1 期 (初回及び 2 回目投与) のみ、b) 第 2 期 (3~5 回目投与) のみ

また申請者は、国内第Ⅲ相試験における投与回ごとの有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、投与回数の増加に伴い有害事象の発現割合が減少する傾向が認められたこと、本剤との因果関係が否定できない有害事象の多くは初回投与後に認められたこと、本剤投与後に中止に至った有害事象はいずれも初回投与後に認められたこと、重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤の反復投与により安全性のリスクが増加する傾向は認められないと考えることを説明した。

表 12 国内第Ⅲ相試験における投与回数ごとの有害事象の発現状況

	投与回	プラセボ群 ^{a)}	プラセボ/ 本剤 12 単位群 ^{b)}	本剤 12 単位群	プラセボ/ 本剤 24 単位群 ^{b)}	本剤 24 単位群
すべての有害事象	初回投与	22/97 (22.7)		24/99 (24.2)		26/104 (25.0)
	2 回目投与	16/93 (17.2)		19/97 (19.6)		22/97 (22.7)
	3 回目投与		16/43 (37.2)	36/95 (37.9)	12/46 (26.1)	21/89 (23.6)
	4 回目投与		7/40 (17.5)	18/82 (22.0)	7/41 (17.1)	12/73 (16.4)
	5 回目投与		6/26 (23.1)	3/42 (7.1)	2/11 (18.2)	4/40 (10.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	初回投与	3/97 (3.1)		2/99 (2.0)		2/104 (1.9)
	2 回目投与	0/93		0/97		1/97 (1.0)
	3 回目投与		1/43 (2.3)	1/95 (1.1)	2/46 (4.3)	0/89
	4 回目投与		0/40	0/82	0/41	1/73 (1.4)
	5 回目投与		0/26	0/42	0/11	0/40
重篤な有害事象	初回投与	1/97 (1.0)		0/99		0/104
	2 回目投与	0/93		1/97 (1.0)		0/97
	3 回目投与		1/43 (2.3)	1/95 (1.1)	0/46	3/89 (3.4)
	4 回目投与		0/40	0/82	0/41	0/73
	5 回目投与		0/26	0/42	0/11	0/40
投与中止に至った有害事象	初回投与	0/97		0/99		1/104 (1.0)
	2 回目投与	0/93		0/97		0/97
	3 回目投与		0/43	0/95	1/46 (2.2)	0/89
	4 回目投与		0/40	0/82	0/41	0/73
	5 回目投与		0/26	0/42	0/11	0/40
眼障害関連の有害事象	初回投与	3/97 (3.1)		2/99 (2.0)		3/104 (2.9)
	2 回目投与	0/93		1/97 (1.0)		2/97 (2.1)
	3 回目投与		4/43 (9.3)	2/95 (2.1)	0/46	1/89 (1.1)
	4 回目投与		1/40 (2.5)	3/82 (3.7)	2/41 (4.9)	2/73 (2.7)
	5 回目投与		0/26	0/42	0/11	1/40 (2.5)
遠隔部位への作用関連の有害事象	初回投与	1/97 (1.0)		0/99		0/104
	2 回目投与	0/93		0/97		0/97
	3 回目投与		0/43	2/95 (2.1)	0/46	0/89
	4 回目投与		0/40	0/82	0/41	1/73 (1.4)
	5 回目投与		0/26	0/42	0/11	0/40

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

a) 第 1 期 (初回及び 2 回目投与) に発現した事象

b) 第 2 期 (3~5 回目投与) に発現した事象

以上より申請者は、本剤の反復投与により有効性及び安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から CFL に対して本剤を反復投与した際に有効性の減弱及びリスクの増大が認められる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4 目尻及び眉間の表情皺に同時投与した場合の安全性について

機構は、目尻及び眉間の表情皺に本剤を同時投与した場合の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、目尻・眉間同時投与試験における主な有害事象の発現割合は表 13 のとおりであり、注射部位出血の発現割合が高かったが、当該試験における本剤の投与部位は 11 カ所であり、CFL を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験) 及び GL を対象とした国内長期投与試験 (GL 申請資料 CTD 5.3.5.2.2: 191622-909 試験) における投与部位 (それぞれ 6 及び 5 カ所) と比較して多いことが要因と考えられることを説明した。また申請者は、目尻・眉間同時投与試験における眼瞼下垂の発現割合は、国内第Ⅲ相試験及び GL を対象とした国内長期投与試験と比

較して高い傾向が認められたが（表 8）、いずれの試験においても高度又は重篤な眼瞼下垂は認められなかったことを説明した。

表 13 目尻・眉間同時投与試験における主な有害事象の発現割合

投与群	本剤 32 単位群	本剤 44 単位群
評価例数	53	47
有害事象	30 (56.6)	29 (61.7)
注射部位出血	6 (11.3)	9 (19.1)
鼻咽頭炎	6 (11.3)	5 (10.6)
眼瞼下垂	2 (3.8)	4 (8.5)
湿疹	5 (9.4)	2 (4.3)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	2 (4.3)
アレルギー性鼻炎	0	2 (4.3)
皮膚乾燥	0	2 (4.3)
眼瞼知覚障害	1 (1.9)	1 (2.1)
咽頭炎	3 (5.7)	0
靭帯捻挫	2 (3.8)	0
頭痛	2 (3.8)	0
季節性アレルギー	2 (3.8)	0
接触性皮膚炎	2 (3.8)	0

発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、目尻及び眉間の表情皺に本剤を同時投与した際に安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、目尻及び眉間の表情皺に本剤を同時投与した場合に臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.5 中和抗体陽性例における本剤の有効性及び安全性について

機構は、中和抗体陽性例における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験、CTD 5.3.5.1: 191622-122 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-098 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-099 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-104 試験）において、スクリーニング時及び試験終了時に中和抗体検査を行ったが、中和抗体陽性例は海外 191622-104 試験においてプラセボのみが投与された 1 例のみであり、本剤群ではいずれの時点においても中和抗体陽性例は認められなかったことを説明した。また申請者は、GL の使用成績調査及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において、中和抗体産生を示唆する無効例や有効性欠如を示す症例は報告されていないことを説明した。一方で申請者は、本剤に対する中和抗体産生により効果の欠如が認められた症例が報告されており（Mov Disord 2010; 25: 2211-8）、反復投与によって中和抗体産生による治療効果の欠如が生じる可能性があることを説明した。以上より申請者は、CFL に対して本剤を投与した場合に中和抗体が産生される可能性は低いと考えるが、引き続き添付文書において中和抗体産生に関する注意喚起を実施することを説明した。

機構は、現在得られている知見から、CFL に対して本剤を投与した場合に中和抗体が発現する可能性及びそれに伴い本剤の作用が減弱する可能性は低いと考えるが、既承認効能・効果と同様に引き続き添付文書等において注意喚起することが必要と考える。なお機構は、本剤投与による

中和抗体の産生並びに中和抗体が安全性及び有効性へ及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.6 効能・効果について

機構は、本申請に係る効能・効果（65歳未満の成人における目尻の表情皺）について、特段の問題はないと考えるが、最終的な効能・効果については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

7.R.7 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験）の主要評価項目である初回投与後 30 日目における FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度の改善率⁵⁾において、本剤 12 単位群及び本剤 24 単位群はいずれもプラセボ群と比較して有意に高い結果が得られたことを踏まえ、本邦における本剤の用量を 24 単位のみとする事の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1: 191622-512 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-514 試験）において本剤 24 単位群は本剤 12 単位群よりも高い有効性が認められたことから、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1: 191622-098 試験、参考 CTD 5.3.5.1: 191622-099 試験）では本剤 24 単位のみ有効性の検証が目的とされたこと、当該試験成績に基づき米国では本剤 24 単位のみが承認されたことを説明した。次に申請者は、国内第Ⅲ相試験においては、本剤 24 単位群は本剤 12 単位群と比較して、初回投与後 30 日目における主要評価項目及び FWS-A に基づくすべての副次評価項目において治療効果が高い傾向であったことを説明した。さらに申請者は、FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度の改善を指標とした効果持続期間¹³⁾は表 14 のとおりであり、本剤 24 単位群では本剤 12 単位群と比較して効果持続時間が長い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験及び目尻・眉間同時投与試験（CTD 5.3.5.1: 191622-122 試験）における本剤各群の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったことから、CFL に対して本剤 24 単位を投与した場合、本剤 12 単位を投与した場合と比較してリスクが増加する可能性は低いと考えることを説明した。

表 14 国内第Ⅲ相試験における効果持続期間（ITT、LOCF）

	なし又は軽度 ^{a)}		1 段階以上改善 ^{b)}	
	本剤 12 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤 24 単位群
評価例数	99	104	99	104
改善例数	56	71	75	84
効果持続時間（日） ^{c)}	85.0 [65.0, 92.0]	95.0 [85.0, 115.0]	92.0 [91.0, 113.0]	118.0 [95.0, 127.0]

中央値 [95%信頼区間]

- a) 治験薬初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度が「0.なし」又は「1.軽度」であった被験者を改善例とした
- b) 治験薬初回投与後 30 日目の FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度がベースラインから 1 段階以上改善した被験者を改善例とした
- c) 改善例が非改善に戻るまでの日数（Kaplan-Meier 法により算出）

以上より申請者は、申請時は本剤 24 単位を目尻の表情皺に対する推奨用量と考えたことを説明したが、一方で、患者ごとに適した用量は異なると考えられること、GL に対する用法・用量は本

13) 初回投与後 30 日目に FWS-A に基づく最大緊張時の CFL の程度が「0.なし」若しくは「1.軽度」又は 1 段階以上改善を満たした被験者を改善例としたとき、改善例が非改善に戻るまでの日数を効果持続時間とした。

剤 10～20 単位を投与することとしており、医師により患者ごとに用量が選択されている状況であることを考慮し、CFL に対する推奨用量を本剤 12～24 単位に変更することを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において本剤 12 単位群及び本剤 24 単位群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示されていること、本剤の用量は患者ごとに必要最小限とすべきと考えることを踏まえると、本剤の CFL に対する用量を 12～24 単位と設定することが適切と考えるが、最終的な用法・用量については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

7.R.8 本剤の適正使用について

機構は、CFL に対する使用においても、GL と同様に、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、CFL の効能・効果の追加にあたり、本剤の適正使用推進のためにさらなる方策を講じる必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、GL においては、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、当該資格については 1 年ごとの更新制とし、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こととしていること、本剤の出荷に際しては、資格の有無を確認し、資格を有していることを確認できない場合は出荷できない体制となっていること、医療機関において管理記録を用いて失活・廃棄の記録の管理を徹底していることを説明した。その上で申請者は、GL における上記システムの運用に関してこれまでに問題は生じていないことから、CFL の効能・効果の追加にあたっては、上記の方策を継続するとともに、以下を追加することを説明した。

- 本剤使用資格付与のための講習に以下の内容を追加する。
 - CFL に対する用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意
 - CFL で追加になった使用上の注意
 - 注射方法（投与する筋肉、投与を避ける筋肉等）
 - CFL に係る臨床試験成績
- CFL に対する効能・効果が承認された直後に、GL に対する本剤使用資格を有している医師全員に対し、CFL に対する効能・効果が追加されたこと、CFL に対して本剤を使用するためには CFL に関する講習の修了が必須であることを速やかに情報提供し、受講を促す。

機構は、以上の方策に大きな問題はないと考えるが、本剤の適正使用推進のための方策の適切性については専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

7.R.9 製造販売後の検討事項について

機構は、CFL を対象とした国内外臨床試験成績、既承認効能・効果における安全性情報等を踏まえると、製造販売後においては、過敏反応、眼障害、痙攣発作、中和抗体産生、遠隔部位への作用の発現状況、神経筋障害を有する患者へ投与した際の安全性、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用について検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、背景因子が安全性及び有効性に及ぼす影響についても併せて検討する必要があると考える。

なお申請者は、本剤の製造販売後調査として、CFL に対して本剤が投与された患者を対象に、

目標症例数 800 例、1 症例当たりの観察期間を 6 カ月間とする調査を実施予定であることを説明している。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 機構による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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の 65 歳未満の成人における目尻の表情皺に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、65 歳未満の成人における目尻の表情皺に対する治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。なお、本剤の効能・効果、用法・用量、適正使用の方策及び製造販売後の検討事項については、専門協議においてさらに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て特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 1 日

申請品目

[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]	アラガン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 22 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 効能・効果及び用法・用量について

効能・効果及び用法・用量に関する機構の考えは専門協議においても支持されたことから、機構は、効能・効果及び用法・用量について、以下のとおり修正するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果] (下線部: 申請時からの変更点)

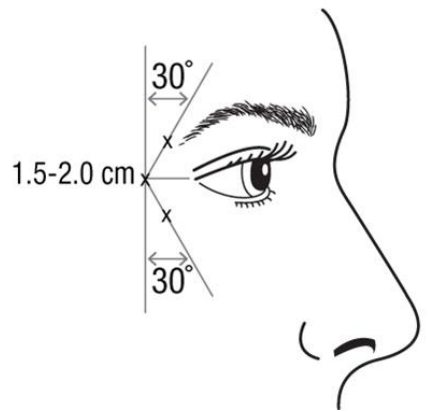
65 歳未満の成人における眉間又は目尻の表情皺

[用法・用量] (本申請に係る部分のみ記載、下線部: 申請時からの変更点)

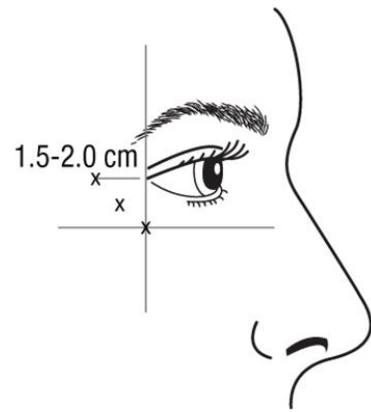
【目尻の表情皺】

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 12~24 単位を左右の眼輪筋の外側に各 3 部位 (合計 6 部位) に均等に分割して筋肉内注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図 2 のように投与する。目尻の表情皺が外眼角の下方にある場合は図 3 のように投与する。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。

<注射部位>



(図 2)



(図 3)

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の適正使用推進のための方策として、既承認効能・効果で実施している本剤の施注資格取得制度、流通管理及び失活・廃棄記録の管理の継続に加え、医療従事者向け資材への CFL に係る内容の追記及び市販直後の速やかな情報提供を実施すること（審査報告（1）7.R.8 参照）については、専門協議においても支持された。また機構は、審査報告（1）の「7.R.9 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における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（ショック、アナフィラキシー、血清病を含む） 眼障害 中和抗体の産生 神経筋障害を有する患者への投与 遠隔筋への影響 痙攣発作 	<ul style="list-style-type: none"> 筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> 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 		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 本剤の施注資格取得制度の確立 医療従事者向けの資材の作成、配布 流通管理 失活・廃棄記録の管理

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、CFL に対して本剤が投与された者を対象として、表 17 に示す使用成績調査を実施することを説明した。なお申請者は、申請時は予定症例数を 800 例としていた（審査報告（1）7.R.9

参照) が、GL の使用成績調査において本剤が複数回投与された症例の割合を考慮して、予定症例数を 1080 例に変更することを説明した。

表 17 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性及び適正使用状況について情報収集し、評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	CFL に対して本剤が投与された者
観察期間	6 カ月
予定症例数	1080 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 背景因子 (性別、年齢、本薬による治療経験及び投与回数、身長、体重、基礎疾患、既往歴等) ● 顔面の表情皺に対する治療歴 (本薬による治療以外) 及び併用療法 ● 本剤の投与状況 (投与日、投与部位、投与量、投与量変更理由) ● GL への本剤の投与の有無及び投与状況 (投与日、投与部位、投与量) ● 有害事象の発現状況 ● 抗体検査の実施の有無及び結果 ● 患者評価による皺の改善度、患者満足度、医師による皺の程度評価、全般改善度

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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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. 機構による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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1: 191622-114 試験、CTD 5.3.5.1: 191622-122 試験) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

65歳未満の成人における眉間又は目尻の表情皺

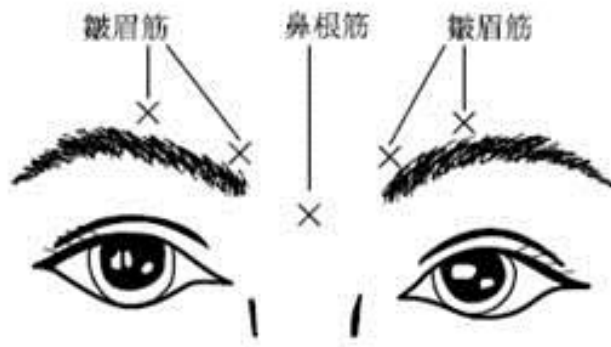
(下線部今回追加)

[用法及び用量]

【眉間の表情皺】

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。

<注射部位>

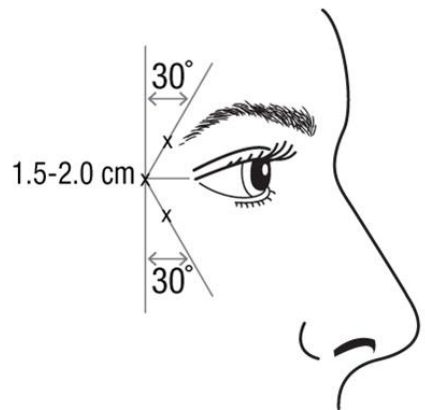


(図1)

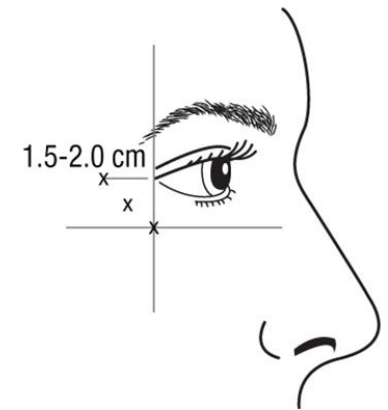
【目尻の表情皺】

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12～24単位を左右の眼輪筋の外側に各3部位（合計6部位）に均等に分割して筋肉内注射する。目尻の表情皺が外眼角の上下にある場合は図2のように投与する。目尻の表情皺が外眼角の下方にある場合は図3のように投与する。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。

<注射部位>



(図2)



(図3)

(下線部今回追加)

[承認条件]

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。
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。