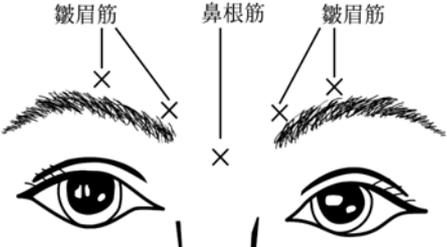
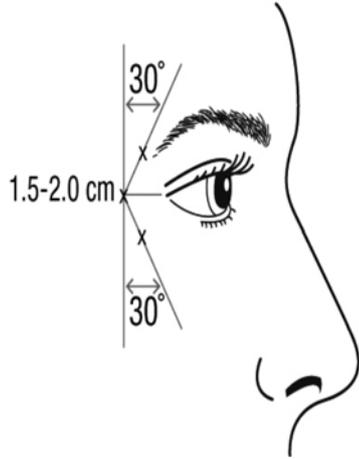
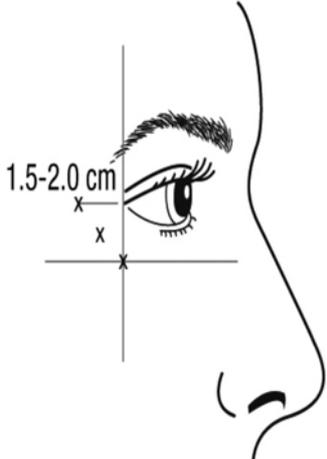


再審査報告書

平成 28 年 10 月 18 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	ボトックスビスタ注用 50 単位
有効成分名	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
承認の 効能・効果	65 歳未満の成人における眉間又は目尻の表情皺
承認の 用法・用量	<p><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。</p> <p><注射部位></p>  <p style="text-align: center;">(図 1)</p> <p><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。</p> <p><注射部位></p>  <p style="text-align: center;">(図 2)</p>  <p style="text-align: center;">(図 3)</p>

承認年月日	1. <u>平成21年1月21日</u> ：眉間の表情皺に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成28年5月23日：目尻の表情皺に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得
再審査期間	1. <u>5年10カ月</u> 2. 4年

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ボトックスビスタ注用50単位（以下、「本剤」）について、65歳未満の成人における眉間の表情皺を治療する患者を対象とし、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の情報を収集し、評価することを目的に、平成22年9月～平成26年3月までの期間に中央登録方式にて実施された。目標症例数については、当初は施注医師の背景因子（学会登録／未登録）による影響を検討するため、初回投与症例1,200例（学会登録「有」施設症例及び「無」施設症例各600例）、1～4回反復投与症例600例（学会登録「有」施設症例及び「無」施設症例各300例）、5回以上反復投与症例600例（学会登録「有」施設症例及び「無」施設症例各300例）の計2,400例と計画されていた。しかし、調査を開始したところ、関連学会に未登録の医師はほとんど存在しなかったこと、使用実態として単回投与症例が多く、3回以上の反復投与症例は非常に少数であったことから、国内112施設から1,572例の症例が収集された。

特定使用成績調査は、使用成績調査の観察期間（6カ月間）において、本剤の追加投与のない患者を対象として、観察期間を6カ月間延長し、1年間の長期安全性及び有効性について検討することを目的に、目標症例数を300例とし、平成23年3月～平成26年9月までの期間に中央登録方式にて実施された。国内63施設から211例の症例が収集され、プロスペクティブな調査だけでは症例数の集積が見込めないとの理由で、使用成績調査期間を含め1年を超えて再投与が確認されていない症例に対して実施した聞き取り調査において、再投与が確認され調査票が回収されたレトロスペクティブ調査症例93例が収集され、全調査票回収症例として計304例の症例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、使用成績調査では1,572例の症例が収集されていることから、特定使用成績調査ではより積極的にプロスペクティブ調査を実施し、症例を収集すべきであったと考える。なお機構は、本調査においては、プロスペクティブ調査症例を中心に安全性、有効性及び適正使用状況について評価することが適切と考える。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された1,572例から、再調査不能6例を除外した1,566例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は0.9%（14/1,566例）であり、承認時まで実施された国内第Ⅲ相試験の副作用発現率である10単位群32.6%（15/46例）及び20単位群

29.5% (13/44 例) より高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と副作用発現率は、皮膚および皮下組織障害 0.3% (4/1,566 例)、眼障害 0.2% (3/1,566 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 0.2% (3/1,566 例)、感染症および寄生虫症 0.1% (2/1,566 例) であり、発現した副作用は、眼瞼下垂及び注射部位疼痛 (各 3 件)、帯状疱疹、健忘、口の錯感覚、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎、湿疹、眉毛下垂、筋萎縮及び注射部位出血 (各 1 件) であった。認められた副作用の転帰は、軽快の 1 例 1 件 (眼瞼下垂) を除き、いずれも回復であり、重篤な副作用は認められなかった。安全性について、患者背景因子別の安全性及び施注医師の背景因子による影響が検討され、申請者は以下のように説明した。

2-1-1 患者背景因子別の安全性

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、投与群別、性別、年齢、入院・外来区分、身長、体重、合併症 (有無 (眼疾患、皮膚疾患、腎機能障害、肝機能障害、神経・筋疾患、呼吸器系疾患、心疾患、その他の合併症))、既往歴、特記すべき体質¹⁾・過敏性素因の有無、治療歴の有無、妊娠の有無、使用薬剤の有無、併用療法の有無、医師による皰の程度評価 (1 回目投与前)、初回合計投与量、2 回目合計投与量、3 回目合計投与量、平均 (1 日) 投与量、総投与期間 (総投与回数)、総投与量 (症例別) について検討した。その結果、呼吸器系疾患の合併症の有無、使用薬剤の有無、2 回目合計投与量、平均 (1 日) 投与量及び総投与期間 (総投与回数) において副作用発現率に有意差が認められた。

呼吸器系疾患の合併症の有無別の副作用発現率は、「有」で 9.1% (2/22 例) であり、「無」の 0.8% (12/1,544 例) より高かった。

使用薬剤の有無別の副作用発現率は、「有」で 2.9% (7/244 例) であり、「無」の 0.5% (7/1,322 例) より高かった。副作用発現時の併用薬剤は、注射部位疼痛の 1 例では合併症治療のためラタノプロストを、口の錯感覚の 1 例では炎症予防のためベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩を、注射部位出血の 1 例では整腸剤及び合併症の治療のためトラネキサム酸を、健忘の 1 例では合併症の治療のためアスコルビン酸・パントテン酸カルシウム、トラネキサム酸及びエチゾラムを使用していた。また、湿疹の 1 例ではヒドロコルチゾン酪酸エステルを、ざ瘡の 1 例ではゲンタマイシン硫酸塩を、帯状疱疹及びアレルギー性皮膚炎を発現した 1 例ではベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩を有害事象の治療のために使用していた。

2 回目合計投与量別の副作用発現率は、「10 単位未満」1.1% (1/88 例)、「10 単位以上 15 単位未満」0% (0/143 例)、「15 単位以上 20 単位未満」5.6% (5/89 例)、「20 単位以上 98 単位以下」0% (0/115 例)、「不明・未記載・投与なし」0.9% (13/1,515 例) であり、「15 単位以上 20 単位未満」での副作用発現率が他の区分より高かった。

平均 (1 日) 投与量別の副作用発現率は、「10 単位未満」0.9% (2/235 例)、「10 単位以上 15 単位未満」0.7% (4/575 例)、「15 単位以上 20 単位未満」2.2% (7/313 例)、「20 単位以上 164 単位以下」0.2% (1/443 例) であり、「15 単位以上 20 単位未満」での副作用発現率が他の区分より高かった。

総投与期間 (総投与回数) 別の副作用発現率は、「1 日」0.7% (8/1,131 例)、「2 日」1.3% (5/384 例)、「3 日」0% (0/48 例)、「4 日以上」33.3% (1/3 例) であり、「4 日以上」での副作用発現率が

1) 花粉症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物・薬剤等へのアレルギー等のアレルギー体質

他の区分より高かった。

これらの有意差が認められた背景因子について、2回目合計投与量及び平均（1日）投与量では一定の傾向は認められず、それ以外の背景因子についてはいずれも各区分の症例数に大きな偏りがあったことから、現時点で新たな対応は必要ないと考える。

2-1-2 施注医師の背景因子による影響

医師の施注経験（症例数）別²⁾の副作用発現率は、「30例以下」1.5%（11/713例）であり、「31例以上100例以下」0.2%（1/451例）及び「101例以上」0.5%（2/402例）と比較して有意差は認められなかったものの高かった。認められた副作用について、「30例以下」では、注射部位疼痛（3件）、眼瞼下垂（3件）、湿疹、口の錯感覚、筋萎縮、注射部位出血及び健忘（各1件）、「31例以上100例以下」では、眉毛下垂（1件）、「101例以上」では、ざ瘡、アレルギー性皮膚炎及び帯状疱疹（各1件）であった。注射部位疼痛や注射部位出血は、施注手技による可能性が考えられる。また、眼瞼下垂等も本剤の用法・用量から熟練度に依存すると考えられ、施注経験「30例以下」で副作用発現率が高くなった一因と考えられる。したがって、副作用の発現に対する医師の施注経験の影響は否定できないと考えられるが、本剤の施注経験が30例以下の医師による施注例の副作用発現率が1.5%と著しい高値ではないから、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、使用実態として、単回投与症例が多く、3回以上の反復投与症例が非常に少なかったため、当初の条件（本調査登録開始時の投与から6カ月間の観察期間）を満たさなくとも評価可能な症例を有効性解析対象例1、当初の条件を満たし評価可能な症例を有効性解析対象例2として評価された。有効性解析対象例1は、安全性解析対象例1,566例から計24例（有効性評価未記載13例、適応外使用24例³⁾、除外理由重複あり）を除外した1,542例とされた。有効性解析対象例2は、有効性解析対象例1から観察終了時±2カ月の間に最終有効性判定のない639例を除外した903例とされた。なお、有効性解析対象例1及び2ともに観察期間6カ月以内に2回以上投与されている症例⁴⁾を含む。

有効性は、全般改善度、全般改善度の推移、最終投与時の医師による皺の程度評価、患者評価による皺の改善度の推移及び患者満足度の推移について評価された。申請者は、有効性評価の結果は以下のとおりであり、有効性に関して問題は認められなかったことを説明した。

2-2-1 全般改善度

全般改善度については、調査担当医師により本剤の臨床効果が「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4区分で評価され、「改善」を有効例として、その症例比率を有効率とした。評価方法、患者背景及び本剤の用法・用量等が異なるため直接比較することは困難であるが、本調査の有効

2) 美容領域専門医の助言を参考に、施注経験の目安として30例を設定した。また、度数分布を考慮し、100例以上を設定した。

3) 額、目尻の皺等に投与された症例

4) 有効性解析対象例1（1,542例）のうち、単回投与症例は1,133例、2回以上投与症例は409例。有効性解析対象例2（903例）のうち、単回投与症例は542例、2回以上投与症例は361例であった。

性解析対象例 1 の 1,542 例から判定不能 312 例を除外した 1,230 例の最終評価時の有効率 98.8% (1,215/1,230 例) 及び有効性解析対象例 2 の 903 例から判定不能 310 例を除外した 593 例の最終評価時の有効率 99.2% (588/593 例) は、いずれも承認時まで実施された国内第Ⅲ相試験の改善率⁵⁾である 10 単位群 86.4% (38/44 例) 及び 20 単位群 88.6% (39/44 例) を下回るものではなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす患者背景因子と同一の因子について検討された。その結果、有効性解析対象例 1 については、男性 92.5% (49/53 例)、女性 99.1% (1,166/1,177 例) と、最終評価時の有効率に性別で有意差が認められた。投与回別では、1 回目投与時の有効率は男性 93.2% (55/59 例)、女性 99.2% (1,279/1,290 例) であり有意差が認められたが、2 回目投与時では男性 100% (11/11 例)、女性 98.0% (292/298 例) と、有意差は認められなかった。なお、3 回目投与時については、男性は 1 例のみで判定不能症例であった。有効性解析対象例 2 については、最終評価時の有効率に有意差が認められた背景因子はなかった。

投与回別の有効性について他の背景因子についても検討したところ、有効性解析対象例 1 では、1 回目投与時において、入院・外来区分、特記すべき体質・過敏性素因の有無、総投与量（症例別）で有意差が認められた。入院・外来区分については、「入院」の有効率は 50.0% (1/2 例) であり、「外来」の 99.0% (1,333/1,347 例) より低かった。特記すべき体質・過敏性素因「有」の有効率は 96.5% (111/115 例) であり、「無」の 99.1% (1,223/1,234 例) より低かった。総投与量別（症例別）の有効率は「10 単位未満」97.4% (152/156 例)、「10 単位以上 15 単位未満」99.2% (364/367 例)、「15 単位以上 20 単位未満」99.5% (206/207 例)、「20 単位以上 25 単位未満」100% (285/285 例)、「25 単位以上 30 単位未満」100% (64/64 例)、「30 単位以上 192 単位以下」97.4% (263/270 例) であり、区分間に有意差が認められた。有効性解析対象例 2 については、1 回目投与時において、入院・外来区分で有意差が認められた。「外来」の有効率は 99.2% (704/710 例) であったが、「入院」は無効 1 例のみであったことから有効率は 0% (0/1 例) であった。2 回目及び 3 回目投与時については、有効性解析対象例 1 及び 2 のいずれにおいても有意差が認められた背景因子はなかった。

有効率において有意差が認められた背景因子のうち、有効性解析対象例 1 及び有効性解析対象例 2 の 1 回目投与時における入院・外来区分については、いずれも「入院」が少数例であることから有意差が認められたものと考えられた。その他に有意差が認められた有効性解析対象例 1 の最終評価時における性別並びに有効性解析対象例 1 の 1 回目投与時における性別、特記すべき体質・過敏性素因の有無及び総投与量（症例別）については、いずれも有効率が 90% を超えていることから、新たな対応は必要ないと考える。

2-2-2 全般改善度の推移

1 回目投与から 4 回目投与までの全般改善度の推移について検討したところ、有効性解析対象例 1 のうち、各投与回において全般改善度が評価された症例から判定不能を除外した症例における有効率は「1 回目投与時」98.9% (1,334/1,349 例)、「2 回目投与時」98.1% (303/309 例)、「3 回

5) 表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度について、「皺の程度判定基準」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 4 週後に「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」とされた。

目投与時」96.4% (27/28 例) であり、投与回数が増えるにつれてわずかに低下したが、3 回目投与時でも 96%以上の症例に改善が認められた。有効性解析対象例 2 についても、各投与回において全般改善度が評価された症例から判定不能を除外した症例における有効率は「1 回目投与時」99.0% (704/711 例)、「2 回目投与時」98.9% (259/262 例)、「3 回目投与時」96.0% (24/25 例) であり、有効性解析対象例 1 と同様の傾向を示した。

2-2-3 最終投与時の医師による皺の程度評価

調査担当医師により、本剤の投与前及び投与後の最大緊張時（眼を開いたまま眉を思い切りひそめてしかめ面を作った時）の皺の程度について「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の 4 段階で評価した。有効性解析対象例 1 の 1,542 例のうち、当該評価が行われた 1,017 例において、投与前後の差は 1.6 段階で有意差が認められた。有効性解析対象例 2 の 903 例のうち、当該評価が行われた 443 例において、投与前後の差は 1.6 段階で有意差が認められた。

2-2-4 患者評価による皺の改善度の推移

本剤投与後の最も効果が現れていたときの皺の状態に関して「+4. 完全に皺がなくなった (100%改善)」、「+3. 皺がほぼ目立たなくなった (75%改善)」、「+2. ある程度皺がなくなった (50%改善)」、「+1. 注射前よりはなくなった (25%改善)」、「0. 注射前と変わらなかった (0%改善)」、「-1. 注射前よりやや悪くなった (25%悪化)」、「-1. 皺の状態がかなり悪くなった (50%悪化)」、「-3. 皺の状態が相当悪くなった (75%悪化)」、「-4. 皺の状態が最悪になった (100%悪化)」の 9 段階で患者自身が評価し、「+1」以上を改善例として、その症例比率を改善率とした。有効性解析対象例 1 の 1,542 例のうち、不明・未記載症例 333 例を除外した 1,209 例において、本剤の最終投与後の改善率は 99.3% (1,200/1,209 例) であった。投与回別では、「1 回目投与時」99.3% (1,320/1,330 例)、「2 回目投与時」99.3% (302/304 例)、「3 回目投与時」100% (28/28 例)、「4 回目投与時」100% (1/1 例) であり、3 回目投与時以降ではすべての患者が改善したと評価した。皺の状態が悪化したと評価した患者はいなかった。有効性解析対象例 2 の 903 例のうち、不明・未記載症例 326 例を除外した 577 例において、本剤の最終投与後の改善率は 99.5% (574/577 例) であった。投与回別では「1 回目投与時」99.1% (691/697 例)、「2 回目投与時」100% (257/257 例)、「3 回目投与時」100% (25/25 例) であり、4 回目投与時については改善率が評価された患者はいなかった。

2-2-5 患者満足度の推移

患者の満足度について「+3. 大変満足している」、「+2. 満足している」、「+1. どちらかという満足している」、「0. どちらでもない」、「-1. どちらかという不満である」、「-2. 不満である」、「-3. 大変不満である」の 7 段階で患者自身により評価され、「+1」以上の症例比率を満足率とした。有効性解析対象例 1 の 1,542 例のうち、不明・未記載症例 331 例を除外した 1,211 例において、本剤の最終投与後の満足率は 98.3% (1,190/1,211 例) であった。投与回別では、「1 回目投与時」97.9% (1,303/1,331 例)、「2 回目投与時」97.0% (294/303 例)、「3 回目投与時」92.9% (26/28 例)、「4 回目投与時」100% (1/1 例) であった。有効性解析対象例 2 の 903 例のうち、不明・未記載症例 324 例を除外した 579 例において、本剤の最終投与後の満足率は、98.5% (570/579 例) であった。投与回別では、「1 回目投与時」97.6% (681/698 例)、「2 回目投与時」98.0% (251/256 例)、「3 回目投与時」92.0% (23/25 例) であり、4 回目投与時については満足度が評価された患者はいなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）について、使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。本調査における登録症例の安全性解析対象例 1,566 例中、肝機能障害を有する患者 2 例、腎機能障害を有する患者 1 例が収集された。小児、高齢者及び妊産婦については、該当症例は収集されなかった。投与回数は、肝機能障害を有する患者では 2 例いずれも 1 回、腎機能障害を有する患者では 2 回であり、有効率はいずれも 100%であった。肝機能障害を有する患者 1 例において、皮膚乾燥、鼻咽頭炎及び頭痛が認められたが、皮膚乾燥の転帰は軽快であり、鼻咽頭炎及び頭痛は回復に至った。なお、これらの有害事象は重篤ではなく、本剤との因果関係は否定されている。

申請者は、以上の検討結果から、特別な背景を有する患者に対して新たな対応は不要と考えられたことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-4 重点調査項目

本調査において、投与局所の有害事象（眼瞼下垂、注射部位疼痛等）及び遠隔部位での作用と考えられる有害事象（呼吸障害、嚥下障害、筋力低下等）が重点調査項目に設定された。投与局所の有害事象として、眼瞼下垂及び注射部位疼痛（各 3 件）、アレルギー性皮膚炎（2 件）、筋萎縮、注入部位内出血、注射部位出血及び眉毛下垂（各 1 件）が認められた。いずれも非重篤であり、軽快した眼瞼下垂（1 例 1 件）を除き、転帰は回復であった。なお、アレルギー性皮膚炎及び注入部位内出血（各 1 件）を除き、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。また、遠隔部位での有害事象として、口の錯感覚（1 件）が認められ、非重篤で転帰は回復であったが、本剤との因果関係は否定されなかった。

申請者は、以上の検討の結果、いずれも非重篤の事象であり、添付文書に新たに追記すべき副作用は存在しないことから、新たな対応は不要と考えられたことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査における重点調査項目について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

3-1 安全性

安全性については、211 例が登録症例として安全性解析対象とされ、これに聞取り調査により再投与が確認され調査票が回収されたレトロスペクティブ調査症例 93 例を含めた計 304 例が全調査票回収症例として安全性解析対象とされた。副作用発現率は、登録症例においては 1.0%（2/211

例、2件)、全調査票回収症例においては1.0% (3/304例、3件)であり、いずれも承認時までに実施された長期投与試験の副作用発現率である10単位群30.6% (55/180例)、20単位群32.2% (59/183例)と比較して高くなかった。発現した副作用は、登録症例において感覚障害及び筋力低下(各1件)、レトロスペクティブ調査症例で筋萎縮(1件)であったが、いずれも非重篤で転帰は回復であり、添付文書の使用上の注意の項に記載済みの事象であった。安全性について、背景因子別の安全性及び施注医師の背景因子による影響が検討され、申請者は以下のように説明した。

3-1-1 患者背景因子別の安全性

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、使用成績調査における安全性に影響を及ぼす患者背景因子と同一の項目について検討した。その結果、登録症例では妊娠の有無、全調査票回収症例では妊娠の有無及び3回目合計投与量で有意差が認められた。

登録症例及び全調査票回収症例の妊娠していない女性患者の副作用発現率は、それぞれ0.5% (1/197例)及び0.7% (2/288例)であったが、妊娠症例は1例であり、この症例で副作用が発現したことから、妊娠の有無において有意差が認められた。また、全調査票回収症例では、3回目合計投与量別の副作用発現率が、合計投与量10単位未満で10.5% (2/19例)であったが、他の合計投与量の区分では副作用が発現しなかったことから、有意差が認められた。副作用発現率において有意差が認められた患者背景因子は、いずれも各区分の症例数に大きな偏りがあり、現時点では詳細な検討ができないため、今後の副作用発現状況に留意し、適切に対応したいと考える。

3-1-2 施注医師の背景因子による影響

医師の施注経験(症例数)別²⁾の副作用発現率は、登録症例においては、本剤の施注経験が30例以下の医師による施注例では1.9% (2/108例)であったのに対し、31例以上の施注経験を有する医師による施注例では副作用は認められなかった。全調査票回収症例では、本剤の施注例における副作用発現率は2.0% (3/153例)であったのに対し、31例以上の施注経験を有する医師による施注例では副作用は認められなかった。登録症例及び全調査票回収症例のいずれにおいても区分間に有意差は認められなかった。「30例以下」で認められた副作用は、感覚障害、筋萎縮、筋力低下(各1件)であった。眼瞼下垂や筋力低下等も本剤の用法・用量から熟練度に依存すると考えられ、施注経験「30例以下」で副作用発現率が高くなった一因と考えられる。したがって、副作用の発現に対する医師の施注経験の影響は否定できないと考えられるが、本剤の施注経験が30例以下の医師による施注例の副作用発現率が1.9%と著しい高値ではないことから、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

有効性については、登録症例では、安全性解析対象例211例から計2例(有効性評価未記載1例、適応外使用2例³⁾、除外理由重複あり)を除外した209例が有効性解析対象例1、有効性解析対象例1のうち、観察期間終了時(初回投与日から365日)の前後2カ月(60日)以内に有効性評価のない52例を除外した157例が有効性解析対象例2として評価された。

全調査票回収症例では、安全性解析対象例304例から計4例(有効性評価未記載1例、適応外

使用4例³⁾、除外理由重複あり)を除外した300例が有効性解析対象例1、有効性解析対象例1のうち、観察期間終了時(初回投与日から365日)の前後2カ月(60日)以内に有効性評価のない117例を除外した183例が有効性解析対象例2として評価された。登録症例及び全調査票回収症例それぞれにおける有効性解析対象例1及び有効性解析対象例2について、使用成績調査と同一の評価が行われた。申請者は、有効性評価の結果は以下のとおりであり、有効性に関して問題は認められなかったことを説明した。

3-2-1 全般改善度

登録症例における有効性解析対象例1の209例から判定不能44例を除外した165例の最終評価時の有効率は99.4%(164/165例)であった。最終評価時及び1回目から3回目の各回評価時のいずれも全般改善度の有効率において有意差が認められた患者背景因子はなかった。登録症例における有効性解析対象例2の157例から判定不能44例を除外した113例の最終評価時の有効率は99.1%(112/113例)であった。最終評価時及び1回目から3回目の各回評価時のいずれも全般改善度の有効率において有意差が認められた患者背景因子はなかった。

全調査票回収症例における有効性解析対象例1の300例から判定不能81例を除外した219例の最終評価時の有効率は99.5%(218/219例)であった。最終評価時の有効率において、有意差が認められた患者背景因子はなかった。投与回別では、2回目投与時における総投与期間(総投与回数)別の有効率について、「2日」100%(126/126例)、「3日」100%(76/76例)、「4日以上」94.6%(35/37例)であり、有意差が認められたが、その他の患者背景因子について有意差は認められなかった。全調査票回収症例における有効性解析対象例2の183例から判定不能51例を除外した132例の最終評価時の有効率は99.2%(131/132例)であった。最終評価時及び1回目から3回目の各回評価時のいずれも全般改善度の有効率において有意差が認められた患者背景因子はなかった。

3-2-2 全般改善度の推移

登録症例における有効性解析対象例1のうち、各投与回において全般改善度が評価された症例から判定不能を除外した症例における有効率は「1回目投与時」100%(203/203例)、「2回目投与時」99.4%(170/171例)、「3回目投与時」98.8%(79/80例)、「4回目投与時」96.2%(25/26例)であり、投与回数が増えるにつれてわずかに低下したが、4回目投与時でも有効率は96%以上であった。5回目投与時は85.7%(6/7例)と有効率が低下したが、5回目投与を受けた9例のうち、全般改善度が評価されたのは判定不能の2例を除く7例と少なかった。6回目投与を受けた患者は1例のみであり、「改善」と評価され、有効率は100%であった。登録症例における有効性解析対象例2についても、各投与回において全般改善度が評価された症例から判定不能を除外した症例における有効率は「1回目投与時」100%(151/151例)、「2回目投与時」99.2%(121/122例)、「3回目投与時」98.5%(66/67例)、「4回目投与時」96.0%(24/25例)であり、有効性解析対象例1と同様の傾向を示した。

全調査票回収症例における有効性解析対象例1のうち、各投与回において全般改善度が評価された症例から判定不能を除外した症例における有効率は、「1回目投与時」99.7%(287/288例)、「2回目投与時」99.2%(237/239例)、「3回目投与時」98.0%(99/101例)、「4回目投与時」96.7%(29/30例)であり、投与回数が増えるにつれてわずかに低下したが、4回目投与時でも有効率は96%以上であった。5回目投与時は85.7%(6/7例)と有効率が低下したが、5回目投与を受けた10例の

うち、全般改善度が評価されたのは判定不能の3例を除く7例と少なかった。6回目投与を受けた患者は1例で、「改善」と評価され、有効率は100%であった。全調査票回収症例における有効性解析対象例2についても、各投与回において全般改善度が評価された症例のうち、判定不能を除外した症例における有効率は「1回目投与時」100% (176/176例)、「2回目投与時」99.3% (144/145例)、「3回目投与時」98.7% (74/75例)、「4回目投与時」96.2% (25/26例)であり、有効性解析対象例1と同様の傾向を示した。全調査票回収症例における結果は、登録症例と同様であった。

3-2-3 最終投与時の医師による皺の程度評価

登録症例における有効性解析対象例1の209例のうち、評価が行われた152例において、すべての患者で皺の程度が投与前と同等又は投与前より改善し、投与前後の差は1.6段階で、有意差が認められた。登録症例における有効性解析対象例2の157例のうち、評価が行われた100例において、すべての患者で皺の程度が投与前と同等又は投与前より改善し、投与前後の差は1.6段階で、有意差が認められた。

全調査票回収症例における有効性解析対象例1の300例のうち、評価が行われた198例において、すべての患者で皺の程度が投与前と同等又は投与前より改善し、投与前後の差は1.6段階で、有意差が認められた。また、全調査票回収症例における有効性解析対象例2の183例のうち、評価が行われた117例において、すべての患者で皺の程度が投与前と同等又は投与前より改善し、投与前後の差は1.6段階で、有意差が認められた。全調査票回収症例における結果は、登録症例と同様であった。

3-2-4 患者評価による皺の改善度の推移

登録症例における有効性解析対象例1の209例のうち、不明・未記載46例を除外した163例において、本剤の最終投与後の改善率は99.4% (162/163例)であった。投与回別では、「1回目投与時」99.5% (199/200例)、「2回目投与時」100% (169/169例)、「3回目投与時」100% (80/80例)、「4回目投与時」96.2% (25/26例)であった。登録症例における有効性解析対象例2の157例のうち、不明・未記載45例を除外した112例において、本剤の最終投与後の改善率は99.1% (111/112例)であった。投与回別では、「1回目投与時」99.3% (147/148例)、「2回目投与時」100% (122/122例)、「3回目投与時」100% (67/67例)、「4回目投与時」96.0% (24/25例)であった。

全調査票回収症例における有効性解析対象例1の300例のうち、不明・未記載84例を除外した216例において、本剤の最終投与後の改善率は99.5% (215/216例)であった。投与回別では、「1回目投与時」99.7% (283/284例)、「2回目投与時」100% (236/236例)、「3回目投与時」100% (101/101例)、「4回目投与時」96.7% (29/30例)、「5回目投与時」100% (6/6例)であった。全調査票回収症例における有効性解析対象例2の183例のうち、不明・未記載52例を除外した131例において、本剤の最終投与後の改善率は99.2% (130/131例)であった。投与回別では、「1回目投与時」99.4% (172/173例)、「2回目投与時」100% (145/145例)、「3回目投与時」100% (75/75例)、「4回目投与時」96.2% (25/26例)、「5回目投与時」100% (6/6例)であった。全調査票回収症例における結果は、登録症例と同様であった。また、本剤の投与により皺の状態が悪化したと評価した患者はいなかった。

3-2-5 患者満足度の推移

登録症例における有効性解析対象例1の209例のうち、不明・未記載46例を除外した163例において、本剤の最終投与後の満足率は、99.4% (162/163例)であった。投与回別では、「1回目投

与時」99.5% (199/200 例)、「2 回目投与時」97.6% (165/169 例)、「3 回目投与時」100% (80/80 例)、「4 回目投与時」100% (26/26 例)、「5 回目投与時」100% (6/6 例)、「6 回目投与時」100% (1/1 例)であった。登録症例における有効性解析対象例 2 の 157 例のうち、不明・未記載 45 例を除外した 112 例において、本剤の最終投与後の満足率は、100% (112/112 例)であった。投与回別では、「1 回目投与時」99.3% (147/148 例)、「2 回目投与時」97.5% (119/122 例)、「3 回目投与時」100% (67/67 例)、「4 回目投与時」100% (25/25 例)、「5 回目投与時」100% (6/6 例)、「6 回目投与時」100% (1/1 例)であった。

全調査票回収症例では、有効性解析対象例 1 の 300 例のうち、不明・未記載 84 例を除外した 216 例において、本剤の最終投与後の満足率は、99.5% (215/216 例)であった。投与回別では、「1 回目投与時」98.9% (281/284 例)、「2 回目投与時」97.5% (230/236 例)、「3 回目投与時」98.0% (99/101 例)、「4 回目投与時」100% (30/30 例)、「5 回目投与時」100% (6/6 例)、「6 回目投与時」100% (1/1 例)であった。全調査票回収症例における有効性解析対象例 2 の 183 例のうち、不明・未記載 52 例を除外した 131 例において、本剤の最終投与後の満足率は、100% (131/131 例)であった。投与回別では、「1 回目投与時」99.4% (172/173 例)、「2 回目投与時」97.9% (142/145 例)、「3 回目投与時」100% (75/75 例)、「4 回目投与時」100% (26/26 例)、「5 回目投与時」100% (6/6 例)、「6 回目投与時」100% (1/1 例)であった。全調査票回収症例における結果は、登録症例と同様であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、特定使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

本調査における登録症例の安全性解析対象例 211 例中、妊産婦患者 1 例⁶⁾、肝機能障害を有する患者 1 例が収集された。小児、高齢者及び腎機能障害を有する患者については、該当症例は収集されなかった。全調査票回収症例の安全性解析対象例も、同一の結果であった。投与回数は、妊産婦患者及び肝機能障害を有する患者いずれも 2 回であり、有効率は 100%であった。妊産婦 1 例では自然流産及び投与部位局所の感覚障害が認められた。自然流産については同日に回復し、重篤な有害事象であったが、本剤との因果関係は否定されている。また、投与部位局所の感覚障害については、重篤ではなく、約 1 カ月後に回復したが、本剤との因果関係は否定されなかった。肝機能障害を有する患者 1 例では、皮膚乾燥、鼻咽頭炎及び頭痛が認められたが、皮膚乾燥の転帰は軽快であり、鼻咽頭炎及び頭痛については回復が認められた。いずれの有害事象も重篤ではなく、本剤との因果関係は否定されている。

申請者は、以上の検討結果から、特別な背景を有する患者に対して新たな対応は不要と考えられたことを説明した。

6) 本剤の妊産婦への投与は禁忌とされているが、当該患者は長期にわたる調査期間中に、偶発的に妊娠が判明した症例である。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-4 重点調査項目

本調査において重点調査項目として設定された投与局所の有害事象（眼瞼下垂、注射部位疼痛等）及び遠隔部位での作用と考えられる有害事象（呼吸障害、嚥下障害、筋力低下等）について、登録症例の安全性解析対象例では、投与局所の有害事象として、感覚障害、注入部位内出血及び筋力低下（各 1 件）が認められた。いずれの事象も重篤でなく、転帰は回復であった。感覚障害及び筋力低下は本剤との因果関係は否定されなかった。遠隔部位での有害事象は認められなかった。全調査票回収症例の安全性解析対象例では、投与局所の有害事象として、感覚障害、筋萎縮、注入部位出血及び筋力低下（各 1 件）が認められた。レトロスペクティブ調査症例で認められた筋萎縮は重篤ではなく、転帰は回復であったが、本剤との因果関係は否定されなかった。全調査票回収症例の安全性解析対象例においても、遠隔部位での有害事象は認められなかった。

申請者は、以上の検討結果から、重点調査項目として設定された項目に対し新たな対応は不要と考えられたことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用の発現例数及び件数は 3 例 4 件（自発報告）であり、発現した副作用は眼瞼下垂、視力低下、角膜炎及び呼吸困難の 3 例 4 件（自発報告）であった。転帰は角膜炎が不明、その他はすべて回復であり、いずれの事象も添付文書の使用上の注意の項に記載済みである。

再審査期間中に機構に報告された未知・非重篤な副作用の発現件数は腫脹 2 件、ざ瘡、健忘、アレルギー性皮膚炎、帯状疱疹、味覚異常、創傷、皮膚変色、注入部位硬結、口唇腫脹、異常感、局所腫脹、異物感、アトピー性皮膚炎、頭部不快感各 1 件であった。その他の副作用については、いずれの事象も非重篤であり、1 件しか報告されていないことから、今後の副作用発現状況を踏まえて対応する旨を申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

なお、再審査期間中に感染症発現症例の報告はなかった。

5. 相互作用

再審査期間中に、国内外において眉間の表情皺に使用された症例における薬物相互作用によると思われる副作用症例は収集されなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 26 年 7 月時点で「65 歳未満の成人における眉間の表情皺」を含む除皺の効能・効果で、世界 79 カ国で承認されている。再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は講じられなかったが、安全性に関する措置が 1 件報告され、その概要及び国内での対応について、申請者は以下のように説明した。

カナダ保健省は平成 25 年 1 月に、ボツリヌス毒素製剤使用時の投薬ミスによる医療事故を防止するため、カナダ国内で市販されているすべてのボツリヌス毒素製剤の添付文書について「ボツリヌス毒素製剤には製剤毎に独自の有効性（力価）があり、そのため、他のボツリヌス毒素製剤の代替使用を禁止する」旨の改訂を指示したことが報告された。本邦では平成 24 年 1 月に本剤の添付文書を改訂し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「本剤の力価（単位）は、A 型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B 型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。」と記載しており、さらなる対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

本剤の安全性及び有効性評価に影響を与えられとされる研究報告はなかった。

8. 承認条件

本剤は、承認時において以下の承認条件が付されている。

【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。

承認条件への対応について、申請者は以下のように説明した。

承認条件 1. への対応について、本剤の施注可能医師は、e-learning 形式の講習及び実技セミナーに参加し、施注資格を取得した医師としている。本剤の新規資格取得者を対象とした初年度受講コースの講習内容は、本剤の概要、製造方法／分子構造／作用機序、承認条件／警告／禁忌／使用上の注意／慎重投与、重要な基本的注意、相互作用／副作用／過量投与等、安定性／取扱上の注意／同意取得等、保存／調製・失活方法等、顔面筋の解剖、用法・用量、注射方法、臨床試験成績及び副作用・感染症報告制度についてであり、各セクションのテストに全問正解することを必須としている。また、本剤の施注資格保有者についても毎年 e-learning 形式の資格更新コースの講義を受講することで資格を更新する必要がある、顔面筋の解剖、用法・用量／注射方法、施注ビデオ／その他薬剤情報について受講後、各セクションのテストに全問正解することを必須としている。更新対象者のうち、購入履歴がある医師に対しては、資格期限満了の 3 カ月前から毎月

1 回、更新手続きを促すメールを配信し、購入履歴のない医師に対しても医薬情報担当者（以下、「MR」）を通じて更新を促している。本剤の出荷時には医師の施注資格の有無を確認しているため、施注資格が失効した場合、薬剤を納品する卸には出荷停止の連絡が行われ、本剤の新たな購入は不可能となる。なお、更新手続き失効後 6 カ月以内であれば、医師からの申し出によって資格更新コースの講習を受講することにより資格を再取得することができるが、それ以降は新規資格取得者を対象とした初年度受講コースの受講が必要となる。なお、再審査期間中、資格更新対象者 4,808 名のうち 2,885 名の医師が資格を更新している。

承認条件 2. への対応について、失活・廃棄については、納入初期（1 年程度）は少なくとも年 2 回、その後は少なくとも年 1 回、本剤納入施設に MR が出向いて管理の記録を回収し、管理記録が回収できない場合は、適切に失活・廃棄されていることを確認した上で、管理記録が回収できない理由、患者数等の情報を収集している。なお、現状では約半数の施設で管理記録の回収が行われている。

機構は、再審査期間中の失活廃棄記録の回収ができていない施設について、その理由及び今後の対応について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 回収ができていない理由の内訳は、納入後未使用、提出拒否、連絡継続中、閉院及び記録を行っていない、であった。
- これらの施設について、MR が直接訪問する、コールセンターから直接電話連絡を行う及びダイレクトメールを送付する等の方法で、2016 年 12 月までに 70%、2017 年度までに 90%以上の回収を行う。
- 今後納入される施設においても、失活廃棄記録の回収が適切に行われるよう、失活廃棄記録を分冊化し、FAX 等により 1 ページ毎に報告が可能となるよう改訂するとともに、各施設の回収状況を明確化し、社内で共有する。

機構は、承認条件 2 における失活廃棄記録の回収状況については、適切に対応されていたとは言えないことから、可及的速やかに上記の対応を行うとともに、今後も回収状況に応じて新たな対応を行う必要があると考える。なお機構は、その他の承認条件については、申請者の説明を了承したが、本剤の特性を踏まえると、承認条件 1 及び 2 について、引き続き付帯することが適切と考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。

以上