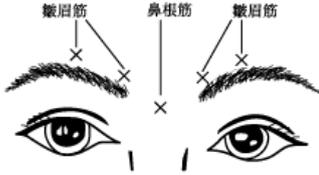


再審査報告書

令和3年11月5日

独立行政法人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>1. 眉間の表情皺</p> <p>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 カ月以内の再投与は避けること。</p> <p>&lt;注射部位&gt;</p> <p>(図 1)</p>  <p>2. 目尻の表情皺：</p> <p>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 カ月以内の再投与は避けること。</p> <p>&lt;注射部位&gt;</p> <p>(図 2) (図 3)</p> 

承認年月日	1. 平成21年1月21日（眉間の表情皺） 2. <u>平成28年5月23日（目尻の表情皺）</u>
再審査期間	1. 5年10カ月 2. <u>4年</u>
承認条件	<u>(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。</u> <u>(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。</u> <u>(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。</u>
備考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、ボトックスビスタ注用 50 単位（以下、「本剤」）の今回の再審査対象について、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（別紙参照）。

また、承認条件（1）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。ただし、本剤の特性及び適正使用の観点から、今後も追加のリスク最小化活動として実施されている「本剤の施注資格取得制度の確立」、「医療従事者向けの資料の作成、配布」、「流通管理」及び「失活・廃棄記録の管理」を継続する必要があるとあり、承認条件（2）及び（3）についても引き続き継続する必要があると考える。

#### [承認条件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 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。
- ・ 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。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

本剤の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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"> <li>・過敏症反応（ショック、アナフィラキシー、血清病を含む）</li> <li>・眼障害</li> <li>・中和抗体の産生</li> <li>・神経筋障害を有する患者への投与</li> <li>・遠隔筋への影響</li> <li>・痙攣発作</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査（目尻の表情皺）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査（目尻の表情皺）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の施注資格取得制度の確立</li> <li>・医療従事者向け資料の作成、配布</li> <li>・流通管理</li> <li>・失活・廃棄記録の管理</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における目尻の表情皺への投与の安全性、有効性及び使用状況に関する情報を収集する。
安全性検討事項	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、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用
有効性に関する検討事項	「患者評価聴取による皺の改善度評価」、「患者満足度」、「医師による皺の程度評価」、「全般改善度（医師による評価）」
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である 65 歳未満の成人における目尻の表情皺を治療する患者（過去に A 型ボツリヌス毒素製剤による治療経験を有する患者及び初めて投与される患者）
実施期間	平成 28 年 8 月～令和 2 年 4 月
目標症例数	1,080 例
観察期間	6 カ月
実施施設数	105 施設
収集症例数	1,217 例
安全性解析対象症例数	1,170 例
有効性解析対象症例数	1,076 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4から表7に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「本剤の施注資格取得制度の確立」の概要

活動の名称：本剤の施注資格取得制度の確立	
目的	本剤の承認条件である「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。」を遵守し、安全性の確保を図る。
安全性検討事項	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、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用
具体的な方法	本剤を使用する医師はWeb講習を受講し、施注資格を取得することを必須とする。 ・本剤を出荷する際、医師の施注資格の有無確認を必須とし、資格未取得の医師には本剤を出荷しない。 ・施注資格は定期的な更新を必須とし、更新時にも医師はWeb講習を受講する。 用いる資材は以下のとおり ・施注資格登録用：ボトックスビスタWEB講習セミナー ・施注資格更新用研修：ボトックスビスタWEB講習セミナー資格更新コース ・研修テキスト：BOTOX VISTA®講習テキスト
実施期間	平成26年5月から令和2年5月（継続中）
備考	

表5 「医療従事者向けの資料の作成、配布」の概要

活動の名称：医療従事者向けの資料の作成、配布	
目的	医療従事者に対して、適正使用情報資材を作成・配布し、適正使用を推進する。
安全性検討事項	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、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用
具体的な方法	納入時に、適正使用情報を提供、説明し、資材の活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。また下記の資料について医療従事者に提供する。 ・施注資格登録用：ボトックスビスタWEB講習セミナー ・施注資格更新用研修：ボトックスビスタWEB講習セミナー資格更新コース ・研修テキスト：BOTOX VISTA®講習テキスト
実施期間	平成28年5月から令和2年5月（継続中）
備考	

表6 「流通管理」の概要

活動の名称：流通管理	
目的	本剤の承認条件である「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。」を遵守し、安全性の確保を図る。
安全性検討事項	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、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用
具体的な方法	本剤を出荷する際、医師の施注資格の有無確認を必須とし、資格未取得の医師には本剤を出荷しない。
実施期間	平成28年5月から令和2年5月（継続中）
備考	

表7 「失活・廃棄記録の管理」の概要

活動の名称：失活・廃棄記録の管理	
目的	本剤の承認条件である「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。」を遵守し、適正使用の確保を図る。
安全性検討事項	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、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用
具体的な方法	本剤の出荷先に対し、失活・廃棄の記録（「管理の記録」）を依頼し、毎年その記録を回収し、実施状況を確認する。
実施期間	平成28年5月から令和2年5月（継続中）
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 安全性検討事項

使用成績調査の副作用発現割合は0.4% (5/1,170例)であった。発現した副作用は、注射部位出血2例、適用部位紅斑、浮動性めまい及び筋緊張低下各1例であり、いずれも既知・非重篤であった(転帰は、筋緊張低下1例を除きいずれも回復)。承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合は5.3% (21/394例)で、主な副作用は、眼瞼下垂7例(1.8%)、眼瞼浮腫、眼瞼知覚障害、倦怠感、頭痛各2例(0.5%)であった。本調査の発現割合は承認時の国内臨床試験の副作用発現割合より高くはなく、発現割合が増加した事象は認められなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、使用成績調査における発現状況は、表8のとおりであった。筋緊張低下1例(額の表情筋の弛緩)が「遠隔筋への影響」に該当すると判断した。本事象は非重篤、転帰は未回復であった。使用成績調査における発現割合は低く既知であったことから添付文書改訂等、新たに安全対策の実施は不要と判断した。

表8 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,170	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
過敏症反応(ショック、アナフィラキシー、血清病を含む) <sup>※1</sup>	0	0
眼障害 <sup>※2</sup>	0	0
中和抗体の産生 <sup>※3</sup>	0	0
神経筋障害を有する患者への投与 <sup>※4</sup>	0	0
遠隔筋への影響 <sup>※5</sup>	0	1 (0.09)
痙攣発作 <sup>※6</sup>	0	0
重要な潜在的リスク		
筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 <sup>※7</sup>	0	0

MedDRA/J ver. 23.0

※1 SMQ 過敏症に該当する副作用

※2 SOC 眼障害に該当する副作用

※3 中和抗体の産生が認められた症例に発現した副作用

※4 SOC 神経障害に該当する合併症を有する症例に発現した副作用

※5 本剤投与部位以外の筋肉の収縮もしくは弛緩に起因する副作用

※6 PT 痙攣発作に該当する副作用

※7 筋弛緩作用を有する薬剤が併用された症例に発現した副作用

### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した副作用は、未知<sup>1)</sup>・重篤1例1件(流産)、既知<sup>2)</sup>・重篤1例3件、未知・非重篤16例31件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から

1) 添付文書の記載から予測できない副作用

2) 添付文書の記載から予測できる副作用

予測できない副作用は 17 例 32 件であり、主な副作用<sup>3)</sup> は表 10 のとおりであった。重篤症例として流産 1 例があったが、情報不足のため、本剤との因果関係の評価することは困難であった。その他の事象については、いずれも件数が少なく、非重篤な事象であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	17	32	1	1	16	31
眼障害	4	7	0	0	4	7
眼の異常感	1	1	0	0	1	1
眼精疲労	1	1	0	0	1	1
視力障害	1	1	0	0	1	1
硝子体浮遊物	1	1	0	0	1	1
両眼球運動障害	2	2	0	0	2	2
眼瞼障害	1	1	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	3	4	0	0	3	4
膿瘍	1	1	0	0	1	1
急性副鼻腔炎	1	1	0	0	1	1
咽頭炎	1	1	0	0	1	1
上気道感染	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	3	4	0	0	3	4
筋骨格痛	1	1	0	0	1	1
頸部痛	1	1	0	0	1	1
顔面非対称	1	1	0	0	1	1
筋骨格硬直	1	1	0	0	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	1	1	0	0
流産	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	3	4	0	0	3	4
皮膚疼痛	1	1	0	0	1	1
皮膚しわ	1	1	0	0	1	1
蕁麻疹	1	1	0	0	1	1
皮膚のつっぱり感	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J ver. 23.0

### 4.3 承認条件

#### 4.3.1 医師の施注資格の確認

既承認の適応で既に実施していた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目尻の表情皺への適応においても同様に実施すること、その資格を更新制とするとこととし、使用を希望するすべての医師に対して毎年の更新を管理した。医療従事者向け資材は、施注資格の更新講習にて情報提供を行っており、本剤の使用と管理の方法も医師に周知した。

安全性定期報告提出時に更新率を確認し、資格満了期日が近づいても更新手続を行わない場合は、医薬情報担当者（以下、「MR」）による催促を実施した。本剤出荷時には、医師の施注資格の有無を確認する手順としているため、資格失効後に本剤が納品されることはなかった。医師施注資格の取得、更新情報を一括管理する体制を構築している。なお、今後も医師の施注資格（新規及び更新時の講習受講）の確認と、本剤出荷時の医療機関の医師情報確認体制を継続し、適正使用の推進に努めていくこととする。

<sup>3)</sup> 器官別大分類（SOC）の総数で、4 件以上発現した副作用、あるいは PT で重篤な副作用が 1 件以上発現した事象について表にまとめた。

#### 4.3.2 使用後の失活・廃棄処理の管理

本剤の納品先に対し、失活・廃棄の記録を依頼し、毎年、その記録を回収し、実施状況を確認した。社内にタスクフォースを編成し、失活・廃棄の記録の回収率 90%以上を維持した。2019 年度は新型コロナウイルス禍による訪問活動自粛により 84%に留まったが、2020 年 10 月時点の回収率は 90.9%（対応中：8.8%、未記録：0.2%）であった。記録をしていなかった施設には、失活・廃棄記録の必要性を正しく理解してもらうため、MR より再度説明を行った。また、まだ回収できていない医療機関については、本剤の承認条件の説明が十分ではなかったことが示唆されることから、納品先医療機関に対して失活・廃棄記録作成のリマインドを行うと共に、MR への本剤の承認条件の徹底を教育し、回収できていない医療機関がないよう、改善を図って行くこととする。

#### 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性評価は、患者評価聴取による皺の改善度評価、患者満足度、担当医師の診断による投与前後の皺の程度（なし、軽度、中程度、高度）の 3 項目について、担当医師が総合的に判断し、全般改善度（改善、不変、悪化、判定不能）を評価した。このうち、改善を有効として有効割合を算出した。

本調査の結果は表 11 のとおり、有効割合は 99.0%であった（初回投与量の平均：18.25 単位、1 症例あたりの平均 21.63 単位）。本調査は、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験と患者背景や用量、有効性評価方法等が異なるため、直接比較はできないものの、その有効割合は、国内第Ⅲ相臨床試験の有効率を下回ることにはなかった〔191622-114 試験<sup>4)</sup>の結果：24 単位群 68.3%（71/104 例）及び 12 単位群 56.6%（56/99 例）、191622-122 試験<sup>5)</sup>の結果：44 単位群 89.6%（43/48 例）及び 32 単位群 84.9%（45/53 例）〕。

表 11 使用成績調査の有効割合<sup>※8</sup>

有効性解析対象症例数	改善	不変	悪化	判定不能	有効割合 (%)
1,076 例	993 例	10 例	0	73 例	99.0% (993/1,003 例)

<sup>※8</sup>有効割合 (%) = 改善症例数 / 判定不能症例数を除く対象症例数 × 100

#### 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

<sup>4)</sup> 多施設共同、プラセボとの二重盲検比較、最大緊張時で中程度から高度の目尻皺を有する 65 歳未満の成人を対象

<sup>5)</sup> 多施設共同、プラセボとの二重盲検比較、最大緊張時で中等度から高度の顔面上部の表情皺を有する 65 歳未満の成人を対象

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件（1）については、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された効能に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。ただし、本剤の特性および適正使用の観点から、本剤の医薬品リスク管理計画において実施されている追加のリスク最小化活動、承認条件（2）及び（3）は、今後も引き続き必要と考える。

以上