

ボトックスビスタ注用50単位

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.2. 緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

2.2 緒言

AGN191622（以下、「本剤」という。）は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生される A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。米国眼科医 Scott らは、A 型ボツリヌス毒素の筋弛緩作用に着目し、サル之眼筋に投与することで眼位を変化させることを報告した¹⁾。この報告を契機に、A 型ボツリヌス毒素の斜視治療への応用が試みられ、その後、種々の筋緊張性疾患などに対し筋肉内注射することによる局所的治療として応用されてきた。

米国アラガン社は、本剤に関する研究、開発、製造、販売などの権利を Scott より継承し、米国以外においても本剤の開発に着手した。2008 年 8 月現在、本剤は世界 79 カ国において、眼瞼痙攣、痙性斜頸、脳性小児麻痺や脳卒中後の痙縮などの種々の筋緊張性疾患を適応として承認を取得している。国内においては、本剤は、眼瞼痙攣を効能・効果として 1996 年 10 月 9 日に輸入承認され[承認番号：20800AMY10114000]、その後、効能追加として片側顔面痙攣の適応が 2000 年 1 月 18 日に、また、痙性斜頸の適応が 2001 年 6 月 20 日に承認されている。

今般、「眉間の表情皺」の適応を取得すべく承認申請をすることとした。表情皺とは、笑ったり泣いたりする感情的な情緒を表現する際に生じる皺であり、表情筋が互いに収縮または弛緩することによって表情が形成され、その際に形成されたひだやくぼみが表情皺となり²⁾、繰り返し表情を作ることによって習慣づけられ、より深くなり、筋肉は常に緊張していると肥厚する³⁾。また、眉間部の表情皺は、鼻根筋および皺眉筋の収縮に由来するものである²⁾。

近年、欧米および日本においては、平均寿命が長くなり社会の高齢化が進んでいる。このような状況の中で、現代人は年齢を重ねても積極的に社会と関わっていく姿勢を持つとともに、より積極的な自分を取り戻すために、加齢による外見の衰えを治したいと考える人が増え⁴⁾、老化に対する治療、すなわちアンチエイジング治療の意義が大きくなってきている⁵⁾。その中で、Carruthers らは、本剤による眼瞼痙攣の治療中、患者の眉間の表情皺が改善したことから、眉間に表情皺を有する被験者 18 例を対象として臨床試験を実施し、観察ができなかった 1 例を除く 17 例中 16 例で 3～11 ヶ月間皺の改善が認められたことを報告した⁶⁾。本報告が契機となり、本剤による表情皺に対する治療が急速に拡大し、多くの臨床報告がなされるにしたがって、従来、手術による治療が主流であった美容整形の分野に、本剤も含めてより簡便な治療法が臨床現場で導入されるようになった。これらの使用状況の情報伝達は、インターネットなどの通信手段の普及にともない世界的に急速に拡大した。米国アラガン社は本剤の情報提供活動をはじめとして、より適正な本剤使用促進に貢献することを目的として 1999 年より本剤の眉間の表情皺に対する開発を開始し、2002 年 4 月に米国で当該効能に係る承認を取得した。2008 年 8 月には、米国をはじめとして、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、イタリア、オーストラリア、デンマーク、スペイン、スウェーデン、スイス、ニュージーランドなど 57 カ国で眉間の表情皺の適応が承認されている。本剤は、国内では前述の 3 疾患を効能・効果として承認されているが、生物由来製品、毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品の規制区分に該当し、ボツリヌス毒素製剤という本剤の特性から、付された承認条件に従って適正な管理のもとで保管および使用がなされている。一方、眉間の表情皺の適応が承認されていない現状下では、本剤または他のボツリヌス毒素製剤が個人輸入によって国内に輸入され、少なからず皺などの治療に使用されている。また、本剤の偽物が市場に流通しているケースや不正に輸入されているケースも散見されており、適正使用とはかけ離れた実態が続いている。よって、国内においても品質の確保さ

れた製剤の供給、適正使用情報の提供、安全性情報の収集および提供を行うべきであると判断し、表情皺に対する開発の開始を決定した。

国内臨床試験として、眉間に表情皺を有する被験者を対象とし、オープン法で単回投与した一般臨床試験（治験 No.191622-907）、プラセボを対照として無作為化二重盲検法にて単回投与による有効性を検証した第Ⅲ相試験（治験 No.191622-908）、および本剤反復投与時の安全性および有効性を検討した長期投与試験（治験 No.191622-909）の3試験を実施した。これらの試験成績から、本剤は、日本人の眉間の表情皺に対し十分な効果を有し、また、安全性上も特段の問題はないと判断し、眉間の表情皺を効能・効果として取得するために承認申請をするものである。

参考文献

- 1) Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol. 1973;12: 924-7.
- 2) 川島眞. A型ボツリヌス毒素による表情皺の治療. Aesthetic Dermatology. 2004;14:1-5.
- 3) 榎堀みき子. ボツリヌス毒素注入療法. In: 葛西健一郎, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 17 Rejuvenation の実際-皮膚の若返り-. 東京: 榊文光堂, 2004:198-206.
- 4) 吉村浩太郎. 毎日ライフ. 毎日新聞社, 2000;9:85-6.
- 5) 波利井清紀, 吉村浩太郎. 美容形成外科学におけるアンチエイジング治療の現状と将来. 医学のあゆみ. 2003;205(4):251-4.
- 6) Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:17-21.