

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）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

臨床に関する概括評価の目次

	頁
2.5 臨床に関する概括評価	1
2.5.1 製品開発の根拠	1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	9
2.5.4 有効性の概括評価	10
2.5.5 安全性の概括評価	27
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	42
2.5.7 参考文献	49

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

(1) はじめに

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。A 型ボツリヌス毒素は、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。国内では眼瞼痙攣を効能・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 日に承認された。

今般、「眉間の表情皺」を対象として国内で実施した一般臨床試験〔治験 No.191622-907（以下、「907 試験」という。）〕、第Ⅲ相試験〔治験 No.191622-908（以下、「908 試験」という。）〕および長期投与試験〔治験 No.191622-909（以下、「909 試験」という。）〕の計 3 試験を評価資料とし、また海外の第Ⅲ相試験 2 試験〔治験 No.191622-010（以下、「010 試験」という。）〕および治験 No.191622-023（以下、「023 試験」という。）〕と長期投与試験〔治験 No.191622-018（以下、「018 試験」という。）〕の計 3 試験を参考資料として、「眉間の表情皺」を効能・効果として取得するための承認申請を行うに至った。

(2) 表情皺の成因

皺の成因には、角質水分量の低下、光老化や内因性老化に伴う真皮構成成分の変性や減少、脂肪の減少、筋肉の過度な緊張と肥厚がある¹⁾。表情皺は、これらの成因のうち筋肉の過度の緊張と肥厚によるもので、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²⁾、顔面では、表情筋と呼ばれる横紋筋群が真皮結合組織内に存在して、その収縮・弛緩により皮膚組織を変形させて表情を作る。そのために顔面の皮膚は、他の部位に比べて変形負荷を直接かつ過剰に受け続け³⁾、その際に形成されたひだやくぼみが表情皺となる²⁾。さらに繰り返し表情を作ることにより、皮膚に加わる変形が徐々に皺として深く形成・固定されて目立つようになる¹⁾。また、皺は表面積の余剰であり³⁾、繰り返し皮膚を折り畳むことによって、皮膚組織の構造に変化がもたらされ、表情筋が収縮する際に溝が深くなり、表情皺は平静時にも溝や線として形成される⁴⁾。表情皺である額の皺は前頭筋、目尻の皺は眼輪筋、眉間の皺は鼻根筋および皺眉筋の収縮に由来する²⁾。

したがって、本剤を鼻根筋および皺眉筋に投与した場合、本剤の筋弛緩作用に基づき表情筋の収縮が阻害され、表情皺の形成が抑制される⁵⁾と考えられる。

(3) 本剤の美容医療における使用の経緯および状況

1) 米国における本剤の使用状況

米国美容形成外科学会 (The American Society for Aesthetic Plastic Surgery) の調査結果⁶⁾では、2005 年の美容医療において外科的および非外科的治療が施行された数は合計 11,428,750 件であり、1997 年に比べ、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いた。その中でも、ボツリヌス毒素注射の美容領域での使用件数は、1997 年では 65,157 件であったのに対し、2005 年には 3,294,782 件と急増している。これは全施術件数の 28.8% を占め、本剤による施術は全施術中もっとも多く実施されていた。

2) 国内におけるボツリヌス毒素の使用状況

国内の美容外科市場は、人々の持つ「より美しく若々しくありたい」という願望の高まりや、メスを使わず被治療者の肉体的・精神的負担が少なく術後管理が比較的容易でトラブルの少ない施術の増加によって市場は拡大しており、皮膚科、形成外科などにおいて美容外科施術を行う医療機関も増加し、近年では、大学病院においても美容外科を掲げるところが増えている⁷⁾。その一つである東京大学附属病院では、1998年に形成外科に美容外科が併設され、2003年の報告では、美容初診患者は年間約2,000名に及び、その多くは外科施術に比べて生活上の負担の少ない美容皮膚科的治療を希望している⁸⁾。

国内では米国美容形成外科学会で実施されているような調査は行われておらず、ボツリヌス毒素を用いた美容医療数は不明である。しかしながら、国内でもボツリヌス毒素を用いた皺治療が広く認知されており、個人輸入によってボツリヌス毒素薬剤を入手し、治療を行っている医師も少なくない²⁾。実際に多くの臨床研究などに関する報告がなされ、また、美容医療を行う多くの医療機関によって、ボツリヌス毒素を用いた皺治療が紹介されている。なお、現在国内においては、ボトックス[®]注100は承認条件に基づいて非常に厳しい流通管理がなされているため、実質的に医師の処方権で美容医療に使用されているようなケースは皆無と見てよいと考えている。

このような状況下、医療現場からは被治療者の安全性確保を含む適正使用の観点から、国内においてもボツリヌス毒素製剤が眉間の表情皺を効能・効果として認可され、適正な用法・用量、施注部位および使用方法のガイドラインなどの情報とともに、管理された供給体制を通じて、美容医療の場に導入される必要があるとの声が上げられている²⁾。

3) 本剤の眉間の表情皺に対する治療上の特長

A型ボツリヌス毒素の薬理作用は、神経終末への直接作用によって神経伝達物質であるアセチルコリン放出を阻害することに基づく筋弛緩作用であり、顔面の表情筋の収縮を抑制し、表情皺を改善する。ボツリヌス毒素製剤の臨床的特長²⁾は以下のとおりである。

1. 局所投与製剤で効果が限局的であることから、投与部位近傍の筋に選択的に作用し、表情筋の収縮を抑制して表情皺の形成を抑制する。
2. 作用部位における作用が長期間持続するため、1回の投与で通常3～4ヵ月間効果が持続する。
3. 筋弛緩作用は可逆的であるため、本剤の拡散により近傍の対象外の筋に脱力が生じる副作用が発現した場合も、数週間から長くて数ヵ月で回復する。

(4) 開発の背景

1) 本剤の起原または発見の経緯

ボツリヌス毒素はボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* によって産生される毒素であり、ボツリヌス中毒の原因毒素として知られている。現在では7種類の毒素の存在が知られているが、本剤はこのうちのA型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。A型ボツリヌス毒素は神経筋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が、その作用に着目したScottらはサル目の眼筋にA型ボツリヌス毒素を投与することで眼位を変化させうることを見出し、斜視治療など臨床応用への道を開いた⁹⁾。その後、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、米国以外の国における開発にも着手した。

国内において、本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣および痙性斜頸を効能・効果として上市されている。

2) 眉間の表情皺に対する開発の経緯

Carruthersらは眼瞼痙攣の治療中、本剤を投与された患者の皺が改善したことから、1992年、眉間に表情皺を有する被験者18例を対象とした臨床試験を実施し、観察ができなかった1例を除く17例中16例で3～11ヵ月間皺の改善が認められたことを報告した¹⁰⁾。また、Blitzerらは、1993年に顔面のジストニー運動と表情皺を併発する被験者24名および表情皺のみを有する被験者2名の合計26例に本剤を投与し、全例で部分的またはすべての症状が改善することを報告した¹¹⁾。これらの報告が契機となり、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開発に着手した。

米国アラガン社は、眉間に表情皺を有する被験者を対象としたプラセボ対照の第Ⅲ相試験2試験（010試験、023試験）および長期投与試験（018試験）を実施した。これらの試験では、本剤20単位を投与した時の有効性および安全性を検討したが、20単位の用量は、以下の理由に基づき設定された。

1. 眉間の表情皺の治療に本剤を使用した経験が豊富である医学専門家パネルにより、性別を問わない幅広い年齢層の様々な患者において、最大の有効性および効果持続期間を示すとともに、副作用が最小限に抑えられるとして、20単位が推奨されたこと。
2. 海外の臨床試験が計画された当時、公表されていた文献のうち、下垂（眼瞼もしくは眉毛）を検討した総症例数が明記されていた12報^{10), 13)-23)}（総症例数658例）に加え、文献からは総症例数が不明の2報^{24), 25)} およびのべ投与回数で安全性を評価している2報^{5), 26)}の合計16報の結果より本剤の40単位までの用量において安全性が示されたこと。
3. 二つの用量反応試験[Pribitkinら,1997²²⁾ およびHankinsら,1998²⁷⁾]の客観的エビデンスから、20単位という用量の適切性がさらに裏付けられたこと。

なお、米国では、二つの第Ⅲ相試験（010試験、023試験）および長期投与試験（018試験）の成績をもって、2002年4月に米国で当該効能に関する承認を取得した。2008年8月現在、顔面（眉間）の表情皺に対し、米国をはじめとし、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ヵ国で承認されている。

(5) 臨床開発の経緯

国内においては、眉間に表情皺を有する被験者を対象とし、20●●年●●月より一般臨床試験（907試験）を実施し、その後、20●●年●●月よりプラセボ対照二重盲検法を用いた第Ⅲ相試験（908試験）を実施した。また、20●●年●●月より長期投与試験（909試験）を開始し、20●●年●●月に終了した。本効能を取得するための承認申請を目的として実施した試験およびその実施期間を図2.5.1-1に示し、以下に、これらの試験の実施の経緯を記述した。

および国内長期投与試験（909 試験）では、評価対象とする眉間の表情皺を客観的に評価できる指標を主要評価項目とすべきと考え、先行して実施した国内一般臨床試験（907 試験）と同様に副次評価項目として実施した。

3) 国内長期投与試験（909 試験）

国内第Ⅲ相試験（908 試験）の結果、10 単位および 20 単位はいずれもプラセボに比べ、主要評価項目である 4 週後の表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度評価（医師評価）（以下、「最大緊張時の皺の程度評価」という。）において有意に優れていた。また、安全性においても重篤な有害事象はなく、また、有害事象の程度はいずれも軽度または中等度であった。一方、10 単位と 20 単位の比較では、投与 4 週後の最大緊張時の皺の程度評価において群間に有意な差はなく、また、有害事象発現率においても群間に有意な差がなかった。以上より、10 単位、20 単位ともに、眉間の表情皺に対して有効かつ安全な用量であることが示唆された。この結果を受け、長期投与試験（909 試験）では、10 単位および 20 単位を投与量として設定し、52 週間にわたり反復投与したときの安全性および有効性を評価することとした。なお、国内第Ⅲ相試験（908 試験）において「皺の程度判定基準写真」を用いた医師による皺の評価の妥当性はすでに確認されているため、国内長期投与試験（909 試験）では同様の検討は実施しなかった。

4) 臨床試験データパッケージについて

国内長期投与試験（909 試験）の結果、本剤 10 単位および 20 単位は反復投与しても、最大緊張時の皺の程度評価における 20 単位群の改善率は 10 単位群に比べて、投与 8 週以降で有意に高い観察時期が認められ、平均効果持続期間においても 20 単位群は 10 単位群より有意に長いということが確認された。また、被験者による皺の改善度評価は、医師評価である最大緊張時の皺の程度評価における改善率の群間比較と異なり、投与後比較的早い時期に 10 単位群と 20 単位群の差が検出された。被験者による満足度評価でも、本剤の最大の効果が得られると考えられた投与 4 週後で、5 回目投与を除き 20 単位群の満足率が 10 単位群より有意に高く、試験期間をとおしても十分な満足が得られることが確認された。安全性においては、20 単位群の有害事象の発現率は、初回投与時で 10 単位群より高い発現率を示したが、投与 2 回目以降では 10 単位群と 20 単位群で発現率に差はなく、副作用の発現率では、初回投与時でも 20 単位群と 10 単位群では同様の発現率であり、安全性上でも特段の問題はないと推察された。以上のことより、10 単位群および 20 単位群は眉間の表情皺に対して有効であることが確認されたが、20 単位は 10 単位に比べて有用性が高いと考えられた。

したがって、国内で実施した一般臨床試験（907 試験）、第Ⅲ相試験（908 試験）および長期投与試験（909 試験）の成績から、本剤の眉間の表情皺に対する有効性および安全性に関する評価が可能であると判断し、これら 3 試験の成績を評価資料として提出する。

また、海外で眉間の表情皺を対象として実施された第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および長期投与試験（018 試験）を参考資料として提出する。

5) 本剤に関する本効能以外の開発状況

脳卒中後の上肢痙縮に対する前期第Ⅱ相試験を 20 年 月 から 20 年 月に、また、下肢痙縮に対する前期第Ⅱ相試験を 20 年 月 から 20 年 月に実施したが、今回の本効能の取得を目的とする承認申請を最優先するために、前期第Ⅱ相試験終了後に開発を中断した。なお、20 年 月 現在、上肢痙縮および下肢痙縮の第Ⅲ相試験は、 中に開始する予定である。

(6) 製造販売後の適正使用への対策

製造販売後の適正使用を目的として、以下の案を検討中である。

1. 本剤を使用する医師への資格制度

すでに承認済みの3適応（以下、既承認3適応）と同様に、本剤の購入・使用を希望する全ての医師に対し、「資格講習会」（以下、講習会）の受講を義務付け、本剤の使用資格を付与する。これら全資格医師ならびに所属施設の情報、当社が一元的に登録・管理・更新する。講習会は、受講希望者を集めた会場において講師が口頭で説明と質疑応答を行う「ライブ」形式と併せ、インターネットを介して受講可能な「ウェブ」形式の双方を準備する。ウェブ形式の講習会においては、講習内容の章ごとに、理解度チェックの為の設問数問からなるテストを設け、それら全問に正答できなければ次章の学習に進めない方を講じる等して、適正な資格取得を担保する。なお、本資格は一年更新制とし、必要な要件を満たさないと判断される医師に対しては、資格の更新を認めない等の措置をとる。

2. 本剤の適正な流通と納入の為の管理

医療機関への本剤の流通・納入に際しては、現行の既承認3適応における流通管理と同様に、卸各社とも連携し、当社が有する資格医師/施設情報データベースに基づき、資格医師の所属が確認された施設でなければ本剤の納入が出来ない仕組みを構築・運用する。資格医師ならびに所属施設の情報は定期的に更新するとともに、納入施設ごとの本剤納入実績を逐次モニターし、不適切もしくは不正な納入・使用が行われていないことを確認する。

3. 失活・廃棄の記録と管理

現行の既承認3適応と同様に、本剤の残薬に対する各施設での失活・廃棄の記録と管理を徹底する。具体的には、本剤を使用する全施設を対象に、本剤初回納入から初年度は少なくとも年2回、それ以降は少なくとも年1回、各施設において記録・保管・管理された「管理の記録」を当社にて回収し、保管する。

4. コールセンターとウェブサイトを活用した適正使用の推進

医療従事者ならびに患者・一般を対象とするコールセンターとウェブサイトを活用し、本適応における本剤の安全で適正な使用のための情報提供と注意喚起を実施する。電話やe-mailを通じて寄せられる本剤ならびに本適応に関する問い合わせに対応するとともに、最新の安全性情報等を提供し、副作用情報等が正しく洩れなく報告されるよう、医師や患者への注意喚起を行う。併せて、本剤の施注を希望する患者を対象に、承認済みの本剤のみが資格医師によって適正に使用されている施設を紹介するサービスを実施する。

5. 関連学会等とも協力した啓発・啓蒙等

関連学会（例えば「日本美容外科学会」や「日本美容皮膚科学会」など）と協力し、安全で適正な使用を指導・啓蒙する機会として、各種講習会、セミナー、シンポジウム等を共同にて企画・実施する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

今回は、眉間の表情皺の効能・効果の取得を目的とする承認申請であるため、生物薬剤学に該当する新たな試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

今回は、眉間の表情皺の効能・効果の取得を目的とする承認申請であるため、新たな臨床薬理試験は実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

眉間に表情皺を有する被験者を対象に国内で実施した一般臨床試験（907 試験）の有効性評価対象 122 例、第Ⅲ相試験（908 試験）の 140 例および長期投与試験（909 試験）の 363 例について有効性の評価を行った。また、海外では 2 つの第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）の有効性評価対象 264 例および 273 例と長期投与試験（018 試験）の 373 例について有効性の評価を行った。なお、海外長期投与試験（018 試験）の対象は、先行して実施した海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）を完了した被験者のうち、最大緊張時の眉間の皺の程度が「軽度」以上の者とした。

2.5.4.1 試験デザインの概略

(1) 国内試験

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）の概略を示した（表 2.7.3.1-1 参照）。

対象は 3 試験とも同様であり、年齢 20 歳以上 65 歳未満の男女で、最大緊張時の皺の程度が「中等度」または「高度」の者とした。他の美容医療を受ける予定の者および試験開始前 6 ヶ月以内に何らかの美容医療を受けた者は、本剤の有効性および安全性の評価に影響を与える可能性があることから、除外することとした。

本剤の投与部位は、3 試験とも同様であり、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位の計 5 部位とし、部位あたりの投与量は、10 単位群で 2 単位/部位、20 単位群で 4 単位/部位とした。

有効性は、医師による評価と被験者自身による評価で検討し、各評価項目の基準を表 2.5.4.1-1 に示す。医師による評価項目は、以下の 2 項目とした。

- ・ 最大緊張時の皺の程度評価
- ・ 平静時の皺の程度評価（医師評価）（以下、「平静時の皺の程度評価」という。）

また、被験者評価は以下の 2 項目とした。

- ・ 被験者による皺の改善度評価
- ・ 満足度評価（被験者評価）（以下、「被験者による満足度評価」という。）

これらの評価によって得られた程度スコアは、改善度（「改善」および「非改善」）または満足度（「満足あり」および「満足なし」）に分類し、「改善」の評価例数に対する割合を「改善率」、「満足あり」の評価例数に対する割合を「満足率」として算出した。また、国内一般臨床試験（907 試験）では、被験者による皺の改善度評価における「改善率」および被験者の満足度評価における「満足率」の算出は行わなかった。なお、有効性の記述における「評価例数」とは、各観察時期で有効性の評価が得られた症例数である。

以下に、各試験における有効性評価項目（主要評価項目および副次評価項目）を記載した。

国内最初の試験である一般臨床試験（907 試験）はオープン試験として実施し、20 単位を単回投与したときの有効性について検討した。有効性評価項目を最大緊張時の皺の程度評

価、平静時の皰の程度評価、被験者による皰の改善度評価および被験者による満足度評価とした。

国内第Ⅲ相試験（908 試験）では、海外試験または本試験に先立って実施された国内一般臨床試験（907 試験）の試験成績から、本剤の最大の効果が得られると考えられた投与 4 週後の最大緊張時の皰の程度評価を主要評価項目とし、プラセボ群に対する本剤 10 単位群および 20 単位群における改善率の比較を行った。また副次評価項目として各観察時期における最大緊張時の皰の程度評価、平静時の皰の程度評価および被験者による皰の改善度評価において、プラセボ群に対する 10 単位群および 20 単位群の比較と、10 単位群と 20 単位群の比較を行い、さらにその他の評価項目として被験者による満足度評価においても同様の比較を行った。

ついで実施した国内長期投与試験（909 試験）では、投与 1 週間および 4 週間から 64 週間までの 4 週ごとの各評価時期における最大緊張時の皰の程度評価を主要評価項目とし、本剤 10 単位または 20 単位を反復投与したときの改善率を、投与回ごとに比較するとともに、効果持続期間についても比較検討した。また副次評価項目として、平静時の皰の程度評価および被験者による皰の改善度評価を行い、さらにその他の評価項目として被験者による満足度評価を行った。また、国内長期投与試験（909 試験）では、本剤の有効成分である A 型ボツリヌス毒素は蛋白質であり、繰り返し投与されることにより、中和抗体が産生され、効果の減弱あるいは消失が生じる可能性を考慮し、中和抗体検査を実施した。

各試験の有効性解析対象集団は、国内一般臨床試験（907 試験）では治験実施計画書に適合した集団（PPS : Per Protocol Set）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）では重大な GCP 違反症例を除くランダム化が行われたすべての症例から構成される集団（FAS : Full Analysis Set）、国内長期投与試験（909 試験）では、ランダム化が行われ、本剤の投与を少なくとも 1 回受けたすべての症例から構成される集団〔modified Intention-To-Treat（以下、「mITT」という。）〕とした。

表 2.5.4.1-1 国内試験における各評価項目の基準

評価項目		程度 スコア	評価基準		改善度/ 満足度		
最大緊張時の皺の程度評価 (医師評価)		0	なし：皺の形成が視認できない。		改善		
		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。		非改善		
		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。				
平静時の皺の程度評価 (医師評価)		0	グレード0：皺が視認できない。		改善		
		1	グレード1：皺がわずかに視認できる。				
		2	グレード2：皺が視認できる。		非改善		
		3	グレード3：皺が明瞭に視認できる。				
被験者による皺の 改善度評価		一般臨床試験		-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4			
				しわの状態が 最悪になった	注射前と 変わらない	しわが完全に 無くなった	
		第Ⅲ相試験、 長期投与試験		+4	完全な改善	約 100%改善	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	非改善
				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					
被験者による満足度評価 ^{a)}		1	大変満足している		満足 あり		
		2	満足している				
		3	どちらかという満足している		満足 なし		
		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				

a) 一般臨床試験では、評価基準の「満足あり」または「満足なし」への分類は行わなかった。

(2) 海外試験

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および海外長期投与試験（018 試験）の概略を示した（表 2.7.3.1-2 参照）。

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）の対象は、年齢 18 歳～75 歳の男女で、最大緊張時の皺の程度が「中等度」または「高度」の者とし、海外長期投与試験（018 試験）の対象は、海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）を完了した症例で、最大緊張時の皺の程度評価が「軽度」以上の者とした。

本剤の投与部位は、3 試験とも同様に左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位の計 5 部位とし、20 単位群での部位あたりの投与量は 4 単位/部位とした。

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）の有効性の主要評価項目は最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価、副次評価項目は平静時の皺の程度評価とし、また、投与 30 日後を主要評価時期とした。海外長期投与試験（018 試験）の有効性評価項目は、最大緊張時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価ならびに平静時の皺の程度評価とした。なお、海外 3 試験では、国内 3 試験で実施した被験者による満足度評価は行わなかったが、主要評価項目もしくは副次評価項目として実施した評価の種類は、国内 3 試験と同様であった。

各評価項目の皺の程度の評価基準は、最大緊張時の皺の程度評価および平静時の皺の程度評価では皺の程度を「なし」、「軽度」、「中等度」および「高度」の 4 段階で評価し、投与後に程度が「軽度」または「なし」となった症例を「改善例」とした。また、被験者による皺の改善度評価では、国内で実施した第Ⅲ相試験（908 試験）および長期投与試験（909 試験）と同様の改善度評価スケールを用いて評価した（表 2.5.4.1-1 参照）。また、海外で実施した 3 試験では中和抗体検査も実施した。

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）は、プラセボを対照とし本剤 20 単位を単回投与したのち 120 日間観察する二重盲検試験として実施した。なお、両試験は異なる医療機関で同じ治験実施計画で行った。ついで実施した長期投与試験（018 試験）は、120 日間で 2 回投与するオープン試験として実施した。なお、2 回目の投与は、初回投与 120 日後の最大緊張時の皺の程度が「軽度」以上に戻った症例のみに行った。また、有効性の解析は、ランダム化が行なわれたすべての症例からなる集団（ITT: Intent-To-Treat Population）とした。

2.5.4.2 被験者集団の特性

(1) 国内試験

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）における有効性評価対象 625 例の人口統計学的特性は、92.6%（579/625 例）を女性が占め、男性は 7.4%（46/625 例）と少なかった。年齢は選択基準で 20 歳以上 65 歳未満と規定し、65 歳以上の高齢者を除外して実施した。年齢の平均は 46.6 歳で、40 歳以上 50 歳未満の被験者が 41.8%（261/625 例）で、50 歳以上 60 歳未満の被験者が 32.0%（200/625 例）と 40 歳以上 60 歳未満の被験者が半数以上を占め、60 歳以上 65 歳未満の被験者数は 6.1%（38/625 例）で 40 歳以上 60 歳未満の集団に比べて少なかった。投与開始時の最大緊張時の皺の程度は、「中等度」45.9%（286/623 例）、「高度」54.1%（337/623 例）であった。な

お、有効性評価症例 625 例の中に、国内第Ⅲ相試験（908 試験）で投与開始前に中止した被験者が 2 名含まれており、これらの症例は投与開始時の最大緊張時の皺の程度評価および平静時の皺の程度評価が得られていなかった（表 2.7.3.3.1-1 参照）。

(2) 海外試験

本申請において参考資料とした海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および海外長期投与試験（018 試験）の人口統計学的特性の特徴は、性別に関しては女性が男性に比べて多く 70%以上を占めており、年齢に関しては平均が 44.2 歳から 47.1 歳で、この結果は国内で実施された 3 試験と類似した集団であった（表 2.7.3.3.1-2 参照）。

2.5.4.3 有効性評価の結果の概略

(1) 国内試験

国内においては、はじめに一般臨床試験（907 試験）で 20 単位単回投与時の有効性について検討した。ついで、第Ⅲ相試験（908 試験）で、プラセボを対照として 10 単位および 20 単位の単回投与時の有効性を検証したのち、長期投与試験（909 試験）で 10 単位および 20 単位を用いて反復投与時の有効性について検討した。以下に各試験の有効性評価の概略を示した。

1) 国内一般臨床試験（907 試験 評価資料）

【最大緊張時の皺の程度評価】

最大緊張時の皺の程度評価の結果を表 2.5.4.3-1 に示した。改善率は投与 7 日後および 30 日後で高く、それぞれの改善率は 91.7%（111/121 例）および 92.6%（113/122 例）であった。投与 60 日後以降では改善率は徐々に低下し、投与 120 日後の改善率は 27.1%（32/118 例）であった。この結果より、本剤は最大緊張時の皺に対して極めて高い改善効果を有し、効果のピークは投与 30 日後であることが示唆された。

【平静時の皺の程度評価】

平静時の皺の程度評価の結果を表 2.5.4.3-2 に示した。平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時にグレード 0 およびグレード 1 であった被験者が、全体の 50.8%（62/122 例）存在し、グレード 2 およびグレード 3 の症例の割合は 49.2%（60/122 例）であった。投与 7 日後から 120 日後の改善率は 74.6%（88/118 例）～87.3%（103/118 例）で、すべての観察時期で投与開始時のグレード 0 およびグレード 1 の被験者の割合より高い値を示し、本剤は平静時の皺に対しても有効であることが示唆された。

【被験者による皺の改善度評価および満足度評価】

被験者による皺の改善度評価および満足度評価の結果を表 2.5.4.3-3 に示した。国内一般臨床試験（907 試験）では、被験者による皺の改善度評価における改善率および被験者の満足度評価における満足率の算出は行わず、皺の改善度スコアおよび満足度スコアの平均値で検討した。その結果、皺の改善度スコアの平均は投与 30 日後で 2.5 ともっとも高く、投与 120 日後においても平均スコアは 1.4 と効果は残っていた。観察期間中の満足度の平均スコアは 2.5～2.8 であり、投与 7～120 日後の期間をとおして、本剤の効果に対して被験者の満足が得られたことが示唆された。

表 2.5.4.3-1 最大緊張時の皺の程度評価（国内一般臨床試験）

(有効性評価対象例数：122 例)

観察時期	改善		非改善		合計
	例数	(%)	例数	(%)	例数
7 日後	111	(91.7)	10	(8.3)	121
30 日後	113	(92.6)	9	(7.4)	122
60 日後	99	(83.2)	20	(16.8)	119
90 日後	60	(50.8)	58	(49.2)	118
120 日後	32	(27.1)	86	(72.9)	118

表 2.5.4.3-2 平静時の皺の程度評価（国内一般臨床試験）

(有効性評価対象例数：122 例)

観察時期	改善		非改善		合計
	例数	(%)	例数	(%)	例数
投与開始時 ^{a)}	62	(50.8)	60	(49.2)	122
7 日後	101	(83.5)	20	(16.5)	121
30 日後	105	(86.1)	17	(13.9)	122
60 日後	101	(84.9)	18	(15.1)	119
90 日後	103	(87.3)	15	(12.7)	118
120 日後	88	(74.6)	30	(25.4)	118

a) 投与開始時の改善例数はグレード 0 およびグレード 1 の合計例数を、非改善例数はグレード 2 およびグレード 3 の合計例数を示す。

表 2.5.4.3-3 被験者による皺の改善度評価および満足度評価（国内一般臨床試験）

(有効性評価対象例数：122 例)

観察時期	改善度スコア		満足度スコア	
	平均±S.D.	(例数)	平均±S.D.	(例数)
7 日後	2.4±1.09	(121)	2.5±1.18	(121)
30 日後	2.5±1.08	(122)	2.6±1.21	(122)
60 日後	2.1±1.25	(119)	2.6±1.33	(119)
90 日後	1.6±1.30	(118)	2.8±1.13	(118)
120 日後	1.4±1.16	(118)	2.8±1.10	(118)

2) 国内第Ⅲ相試験（908 試験 評価資料）

【主要評価項目】

投与 4 週後の最大緊張時の皺の程度評価の結果を表 2.5.4.3-4 に示した。投与 4 週後の改善率は、10 単位群 86.4% (38/44 例)、20 単位群 88.6% (39/44 例)、プラセボ群 0% (0/48 例) であり、10 単位群および 20 単位群の改善率は、プラセボ群に比べて、統計学的に有意に高く (Williams 検定)、また 20 単位群の改善率は 10 単位群より高かった。

【副次評価項目】

観察期間全体の最大緊張時の皺の程度評価の結果を表 2.5.4.3-5 に示した。最大緊張時の皺の程度評価における改善度では、投与 16 週後までのすべての観察時期で 10 単位群および 20 単位群はプラセボ群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定または Fisher の直接検定、 $p<0.001$ ）。

平静時の皺の程度評価の結果を表 2.5.4.3-6 に示した。平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時にグレード 0 およびグレード 1 であった被験者が 10 単位群で 62.2% (28/45 例)、20 単位群で 52.3% (23/44 例)、プラセボ群で 69.4% (34/49 例) 存在した。投与後の 10 単位群および 20 単位群の改善率はすべての観察時期で 80% を超えており、グレード 0 およびグレード 1 の被験者（改善症例）の割合は投与開始時より高かった。一方、投与後のプラセボ群の改善率に変化は認められなかった。改善率について群間比較を行った結果、10 単位群とプラセボ群の間に有意差はなかったが、すべての観察時期で 20 単位群はプラセボ群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p\leq 0.05$ ）。

被験者による皺の改善度評価の結果を表 2.5.4.3-7 に示した。被験者による皺の改善度評価の 10 単位群および 20 単位群の改善率は、すべての観察時期でプラセボ群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p<0.001$ ）。10 単位群と 20 単位群との群間比較では、投与 8 週後において、20 単位群の改善率は 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p=0.035$ ）。

【その他の評価項目】

被験者による満足度評価の結果を表 2.5.4.3-8 に示した。被験者による満足度評価における満足率では、投与 4 週後、16 週後および観察期間全体のいずれにおいても 10 単位群または 20 単位群とプラセボ群との比較において有意差が認められたものの（カイ二乗検定、 $p<0.001$ ）、10 単位群と 20 単位群の比較において有意差は認められなかった。

以上より、本剤 10 単位および 20 単位は、眉間の表情皺に対して有効であることが検証され、また被験者による評価においても本剤は十分に高い有効性を有することが示された。なお、10 単位群と 20 単位群において統計学的に有意な差がみられたのは、被験者による皺の改善度評価における投与 8 週後（カイ二乗検定、 $p=0.035$ ）のみであった。しかしいずれの評価項目においても、被験者による皺の改善度評価の投与 1 週後を除くすべての観察時期で 20 単位群の改善率および満足率は 10 単位群に比べて高かった。

表 2.5.4.3-4 投与 4 週後の最大緊張時の皺の程度評価（国内第Ⅲ相試験）

投与群	有効性評価 対象例数	改善	非改善	合計 例数	Williams 検定
		例数 (%)	例数 (%)		
10 単位群	45	38 (86.4)	6 (13.6)	44	20 単位群 vs プラセボ群 $p<0.001$ 10 単位群 vs プラセボ群 $p<0.001$
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	

表 2.5.4.3-5 最大緊張時の皺の程度評価（国内第Ⅲ相試験）

投与群	有効性評価対象例数	改善度	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
10 単位群	45	改善	36 (81.8)	38 (86.4)	30 (68.2)	21 (48.8)	10 (23.8)
		非改善	8 (18.2)	6 (13.6)	14 (31.8)	22 (51.2)	32 (76.2)
		合計	44	44	44	43	42
20 単位群	46	改善	39 (88.6)	39 (88.6)	36 (81.8)	28 (63.6)	14 (31.8)
		非改善	5 (11.4)	5 (11.4)	8 (18.2)	16 (36.4)	30 (68.2)
		合計	44	44	44	44	44
プラセボ群	49	改善	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		非改善	48 (100.0)	48 (100.0)	47 (97.9)	48 (100.0)	48 (100.0)
		合計	48	48	48	48	48
カイ二乗検定	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 ^{a)}
	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

a) Fisher の直接検定

表 2.5.4.3-6 平静時の皺の程度評価（国内第Ⅲ相試験）

投与群	有効性評価対象例数	改善度	投与開始時 ^{a)}	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
10 単位群	45	改善	28 (62.2)	36 (81.8)	37 (84.1)	36 (81.8)	35 (81.4)	34 (81.0)
		非改善	17 (37.8)	8 (18.2)	7 (15.9)	8 (18.2)	8 (18.6)	8 (19.0)
		合計	45	44	44	44	43	42
20 単位群	46	改善	23 (52.3)	40 (90.9)	41 (93.2)	41 (93.2)	40 (90.9)	39 (88.6)
		非改善	21 (47.7)	4 (9.1)	3 (6.8)	3 (6.8)	4 (9.1)	5 (11.4)
		合計	44 ^{b)}	44	44	44	44	44
プラセボ群	49	改善	34 (69.4)	35 (72.9)	32 (66.7)	33 (68.8)	33 (68.8)	34 (70.8)
		非改善	15 (30.6)	13 (27.1)	16 (33.3)	15 (31.3)	15 (31.3)	14 (29.2)
		合計	49	48	48	48	48	48
カイ二乗検定	10 単位群 vs プラセボ群		p=0.464	p=0.310	p=0.054	p=0.148	p=0.166	p=0.265
	20 単位群 vs プラセボ群		p=0.091	p=0.026	p=0.002	p=0.003	p=0.009	p=0.035
	10 単位群 vs 20 単位群		p=0.343	p=0.214	p=0.179	p=0.107	p=0.198	p=0.320

a) 投与開始時の改善例数はグレード 0 およびグレード 1 の合計例数を、非改善例数はグレード 2 およびグレード 3 の合計例数を示す。

b) 投与前中止 2 例の投与開始時の平静時の皺の程度評価は得られていない。

表 2.5.4.3-7 被験者による皺の改善度評価（国内第Ⅲ相試験）

投与群	有効性評価 対象例数	改善度	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
10 単位群	45	改善	37 (84.1)	37 (84.1)	31 (70.5)	24 (55.8)	15 (35.7)
		非改善	7 (15.9)	7 (15.9)	13 (29.5)	19 (44.2)	27 (64.3)
		合計	44	44	44	43	42
20 単位群	46	改善	36 (81.8)	41 (93.2)	39 (88.6)	30 (68.2)	20 (45.5)
		非改善	8 (18.2)	3 (6.8)	5 (11.4)	14 (31.8)	24 (54.5)
		合計	44	44	44	44	44
プラセボ群	49	改善	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		非改善	48 (100.0)	47 (97.9)	48 (100.0)	47 (97.9)	48 (100.0)
		合計	48	48	48	48	48
カイ二乗検定	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

表 2.5.4.3-8 被験者による満足度評価（国内第Ⅲ相試験）

投与群	有効性評価 対象例数	満足度	4 週後	16 週後	観察期間全体
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
10 単位群	45	満足あり	31 (70.5)	13 (31.0)	25 (59.5)
		満足なし	13 (29.5)	29 (69.0)	17 (40.5)
		合計	44	42	42
20 単位群	46	満足あり	32 (72.7)	14 (31.8)	29 (65.9)
		満足なし	12 (27.3)	30 (68.2)	15 (34.1)
		合計	44	44	44
プラセボ群	49	満足あり	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.2)
		満足なし	48 (100.0)	47 (97.9)	46 (95.8)
		合計	48	48	48
カイ二乗検定	10 単位群 vs プラセボ群		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
	10 単位群 vs 20 単位群		p=0.813	p=0.931	p=0.540

3) 国内長期投与試験（909 試験 評価資料）

本試験に先立って実施した国内一般臨床試験（907 試験）および国内第Ⅲ相試験（908 試験）において単回投与時の有効性について検討したが、本剤は他の効能・効果同様、眉間の表

情臈に対し反復投与による治療が行われることが想定されることから、本試験においては反復投与時の有効性について検討を行った。主要評価項目である最大緊張時の臈の程度評価、副次評価項目である平静時の臈の程度評価および被験者による臈の改善度評価の改善率を表 2.5.4.3-9 に示した。

【主要評価項目】

最大緊張時の臈の程度評価で得た各投与回の投与前から投与 16 週後までの改善率はいずれの投与回においても、10 単位群、20 単位群ともに投与 4 週後で 90% を超える改善率を示し、その後、徐々に低下した。このことから、本剤の効果は反復投与を行っても減弱もしくは増強しないことが示唆された。改善率について群間比較を行った結果、いずれの投与回においても投与 4 週後で差は認められなかったが、投与 8 週後以降で群間に有意差のある観察時期が認められた（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。このことから、最大の効果を発現する投与 4 週後の効果は両群とも同等であるが、20 単位群においては、投与 8 週後以降の効果の低下は 10 単位群に比べて緩徐であり、効果がより長く持続することが示唆された。

最大緊張時の臈の程度評価スコアが投与後に「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を「効果持続期間」（単位：週）とし、被験者ごとおよび投与ごとに各投与群の 5 回投与時まで得られた平均効果持続期間を算出し、その結果を表 2.5.4.3-10 に示した。平均効果持続期間は 10 単位群で 14.8 週、20 単位群で 17.1 週であり、20 単位群の効果持続期間は 10 単位群に比べて有意に長かった（対応のない t 検定、 $p < 0.001$ ）。最大緊張時の臈の程度評価で得た改善率について群間比較を行った結果、投与 8 週後以降に有意差が認められたが、この効果持続期間の比較からも、20 単位群は 10 単位群に比べてより長く効果が持続することが示された。

【副次評価項目】

平静時の臈の程度については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時にグレード 0 およびグレード 1 であった被験者が、10 単位群で 56.7%（102/180 例）、20 単位群で 59.6%（109/183 例）存在した。平静時の臈の程度評価の初回投与から 4 回目投与において、両群の改善率は投与 12 週後まで 80~90% 前後に達しており、グレード 0 およびグレード 1 の被験者（改善症例）の割合は投与開始時より高かった。また、平静時の臈の程度評価における改善率の低下は、最大緊張時の臈の改善率に比べて緩徐であった。群間比較の結果、投与 12 週後まで差はなかったが、初回投与および 2 回目投与における 16 週後の 20 単位群の改善率は、10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、初回投与： $p=0.010$ 、2 回目投与： $p=0.042$ ）。

被験者による臈の改善度評価は、最大緊張時の臈の程度評価における改善率と同様に、投与 4 週後でもっとも高く、10 単位群では 80~90% 台、20 単位群では 90% を超えていた。初回投与から 4 回目投与では、3 回目および 4 回目投与の 16 週後を除くすべての観察時期において、20 単位群の改善率は 10 単位群に比べて有意に高く（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）、医師による評価と異なり、被験者の評価においては投与後の比較的初期から群間の差が検出された。

【その他の評価項目】

被験者による満足度評価で得た各投与回の投与前および投与 4 週後の満足率を表 2.5.4.3-11 に示した。初回投与から 5 回目投与までの投与 4 週後の満足率は、10 単位群で 60~70% 台、20 単位群で 70~90% 台であった。群間比較の結果、20 単位群の満足率は、5 回目投与を除くすべての観察時期において 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。

試験最終日に試験全体をとおしての満足度を調査した結果、満足率は 10 単位群 61.8% (110/178 例)、20 単位群 76.7% (138/180 例) であり、20 単位群は 10 単位群に比べて有意に高かった (カイ二乗検定、 $p=0.002$)。

表 2.5.4.3-9 最大緊張時の皺の程度評価、平静時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価（国内長期投与試験）

投与群	最大緊張時の皺の程度評価			平静時の皺の程度評価			被験者による皺の改善度評価			
	10 単位群	20 単位群	カイ二乗検定 (p 値)	10 単位群	20 単位群	カイ二乗検定 (p 値)	10 単位群	20 単位群	カイ二乗検定 (p 値)	
	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 (%)	改善例数/ 評価例数 (%)		
有効性評価対象例数	180	183		180	183		180	183		
初回投与	投与前 ^{b)}	0/180 (0.0)	0/183 (0.0)		102/180 (56.7)	109/183 (59.6)	0.576			
	1 週後	169/180 (93.9)	170/183 (92.9)	0.704	158/180 (87.8)	157/183 (85.8)	0.577	150/180 (83.3)	166/183 (90.7)	0.036
	4 週後	166/180 (92.2)	174/183 (95.1)	0.263	160/180 (88.9)	165/183 (90.2)	0.692	159/180 (88.3)	173/183 (94.5)	0.035
	8 週後	140/180 (77.8)	152/183 (83.1)	0.205	159/180 (88.3)	163/183 (89.1)	0.824	129/180 (71.7)	156/183 (85.2)	0.002
	12 週後	74/180 (41.1)	105/183 (57.4)	0.002	152/180 (84.4)	151/183 (82.5)	0.620	73/180 (40.6)	107/183 (58.5)	0.001
2 回目投与	16 週後	32/180 (17.8)	63/183 (34.4)	p<0.001	87/180 (48.3)	113/183 (61.7)	0.010	31/180 (17.2)	55/183 (30.1)	0.004
	投与前 ^{b)}	0/172 (0.0)	0/166 (0.0)		139/172 (80.8)	131/166 (78.9)	0.663			
	4 週後	166/172 (96.5)	158/166 (95.2)	0.539	158/172 (91.9)	153/166 (92.2)	0.917	159/172 (92.4)	163/166 (98.2)	0.013
	8 週後	146/172 (84.9)	151/166 (91.0)	0.087	157/172 (91.3)	151/166 (91.0)	0.919	132/172 (76.7)	155/166 (93.4)	p<0.001
	12 週後	89/172 (51.7)	110/166 (66.3)	0.007	151/172 (87.8)	146/166 (88.0)	0.964	83/172 (48.3)	106/166 (63.9)	0.004
3 回目投与	16 週後	45/172 (26.2)	71/166 (42.8)	0.001	102/172 (59.3)	116/166 (69.9)	0.042	53/172 (30.8)	74/166 (44.6)	0.009
	投与前 ^{b)}	0/160 (0.0)	0/152 (0.0)		130/160 (81.3)	131/152 (86.2)	0.239			
	4 週後	156/160 (97.5)	150/152 (98.7)	0.446	149/160 (93.1)	143/152 (94.1)	0.731	138/160 (86.3)	148/152 (97.4)	p<0.001
	8 週後	138/160 (86.3)	144/152 (94.7)	0.011	148/160 (92.5)	142/152 (93.4)	0.751	120/160 (75.0)	141/152 (92.8)	p<0.001
	12 週後	88/160 (55.0)	115/152 (75.7)	p<0.001	145/160 (90.6)	141/152 (92.8)	0.495	87/160 (54.4)	113/152 (74.3)	p<0.001
4 回目投与	16 週後	41/160 (25.6)	50/152 (32.9)	0.158	96/160 (60.0)	98/152 (64.5)	0.415	52/160 (32.5)	57/152 (37.5)	0.354
	投与前 ^{b)}	0/127 (0.0)	0/95 (0.0)		103/127 (81.1)	81/95 (85.3)	0.415			
	4 週後	124/127 (97.6)	93/95 (97.9)	0.898	118/127 (92.9)	91/95 (95.8)	0.367	107/127 (84.3)	93/95 (97.9)	0.001
	8 週後	101/127 (79.5)	86/95 (90.5)	0.026	115/127 (90.6)	90/95 (94.7)	0.246	98/127 (77.2)	89/95 (93.7)	0.001
	12 週後	70/127 (55.1)	58/95 (61.1)	0.376	109/127 (85.8)	87/95 (91.6)	0.187	63/127 (49.6)	70/95 (73.7)	p<0.001
5 回目投与	16 週後	19/127 (15.0)	25/95 (26.3)	0.036	60/127 (47.2)	42/95 (44.2)	0.654	26/127 (20.5)	28/95 (29.5)	0.122
	投与前 ^{b)}	0/36 (0.0)	0/24 (0.0)		20/36 (55.6)	18/24 (75.0)	0.126			
	4 週後	35/36 (97.2)	22/24 (91.7)	0.333	26/36 (72.2)	21/24 (87.5)	0.159	31/36 (86.1)	23/24 (95.8)	0.219
	8 週後	28/36 (77.8)	21/24 (87.5)	0.340	25/36 (69.4)	22/24 (91.7)	0.041	28/36 (77.8)	17/24 (70.8)	0.543
	12 週後	13/36 (36.1)	15/24 (62.5)	0.045	25/36 (69.4)	19/24 (79.2)	0.404	18/36 (50.0)	14/24 (58.3)	0.526
	16 週後	0/36 (0.0)	1/24 (4.2)	0.400 ^{a)}	5/36 (13.9)	3/24 (12.5)	1.000 ^{a)}	2/36 (5.6)	1/24 (4.2)	1.000 ^{a)}

a) Fisher の直接検定 b) 平静時の皺の程度評価のみ投与前の改善例数はグレード0およびグレード1の合計例数を示した。

表 2.5.4.3-10 国内長期投与試験における効果持続期間（週）

(有効性評価対象例数：10 単位群 180 例、20 単位群 183 例)

投与群	評価例数	効果持続期間 ^{a)} (平均±S.D.)	対応のないt検定
10 単位群	178	14.8 ± 5.38	p<0.001
20 単位群	175	17.1 ± 6.58	

- a) ・被験者ごとの各回投与後の効果持続期間の平均値（ただし、初回投与1週後のデータは除く）を集計の対象とした。
- ・投与後に1回も最大緊張時の皺の程度評価が実施されていない症例は、該当する投与回のみ集計対象から除いた。
 - ・投与後に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、その投与回の効果持続期間を0週として集計に含めた。

表 2.5.4.3-11 被験者による満足度評価（国内長期投与試験）

(有効性評価対象例数：10 単位群 180 例、20 単位群 183 例)

観察時期		10 単位群 満足例数/評価例数 (%)	20 単位群 満足例数/評価例数 (%)	カイ二乗検定
初回投与	4 週後	118/180 (65.6)	139/183 (76.0)	p=0.029
2 回目投与	投与前	41/172 (23.8)	44/166 (26.5)	p=0.572
	4 週後	123/172 (71.5)	136/165 (82.4)	p=0.018
3 回目投与	投与前	45/160 (28.1)	53/152 (34.9)	p=0.200
	4 週後	116/160 (72.5)	132/152 (86.8)	p=0.002
4 回目投与	投与前	36/127 (28.3)	34/95 (35.8)	p=0.238
	4 週後	89/126 (70.6)	87/95 (91.6)	p<0.001
5 回目投与	投与前	11/36 (30.6)	9/24 (37.5)	p=0.576
	4 週後	25/36 (69.4)	21/24 (87.5)	p=0.105
試験全体の満足度評価		110/178 (61.8)	138/180 (76.7)	p=0.002

【中和抗体検査】

本剤の有効成分は蛋白質であるため、本剤を長期間繰り返し投与した場合、中和抗体が産生され、効果の減弱あるいは消失が生じる可能性を考慮し、中和抗体検査を実施した。その結果、試験終了時の中和抗体検査において陽性を示す症例はなく、全例が陰性であった。このことより、眉間の表情皺に対する治療において、10 単位または20 単位を繰り返し投与することによって中和抗体が産生される可能性は極めて低いものと考えられた。

(2) 海外試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (010 試験 参考資料)

【主要評価項目】

本剤 20 単位群における最大緊張時の皺の程度評価においては、投与 30 日後に 83.7% (170/203 例) と最大を示し、投与 60 日後以降では時間の経過とともに改善率は低下し、投与 120 日後には 26.2% (53/202 例) であったが、すべての観察時期で本剤 20 単位群はプラセボ群と比べて有意な改善を認めた (Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$) (表 2.7.3.3.2-14 参照)。

また、本剤 20 単位群における被験者による皺の改善度評価は、投与 30 日後に 90.1% (183/203 例) と最大の改善率を示し、投与 90 日後では 65.8% (133/202 例) の改善率を維持していたが、投与 120 日後には 44.1% (89/202 例) に低下した。また、すべての観察時期で本剤 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 (Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$)。皺に対する被験者による評価から得られた改善率は、医師による評価より高い傾向を示した (表 2.7.3.3.2-15 参照)。

【副次評価項目】

平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時に平静時の皺の程度が「なし」および「軽度」の被験者が、20 単位群で 16.7% (34/203 例)、49.8% (101/203 例)、プラセボ群で 18.0% (11/61 例)、54.1% (33/61 例) 存在していた。しかしながら、本剤 20 単位群の平静時の皺の程度評価における改善率は、すべての観察時期で 80~90% 台を示し「なし」および「軽度」の被験者の割合は増加していた。また、本剤 20 単位群とプラセボ群の比較を行った結果では、すべての観察時期で本剤 20 単位群の改善率はプラセボ群に対して有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定、 $p\leq 0.05$) (表 2.7.3.3.2-16 参照)。

以上、すべての評価項目において、本剤 20 単位群はプラセボ群に対して、有意に高い改善率を示した。

【中和抗体検査】

20 単位群 (中和抗体検査実施は 145 例) において 1 例が投与前に判定不能で、投与 120 日後の検査で陽性を示し、皺の改善に対して無効であった。なお、この症例は 010 試験に参加する前に BOTOX[®] の使用経験はなかった。また、プラセボ群 (中和抗体検査実施は 43 例) の 1 例は投与前に陰性で投与 120 日後の検査で陽性を示し、皺の改善はみられなかった。なお、この症例は、010 試験に参加する前に BOTOX[®] の使用経験があった (表 2.7.6.2-11 参照)。

2) 海外第Ⅲ相試験 (023 試験 参考資料)

【主要評価項目】

本剤 20 単位群における最大緊張時の皺の程度評価は、投与 30 日後に 76.7% (155/202 例) と最大を示し、投与 60 日後以降では時間の経過とともに改善率は低下し、投与 120 日後には 24.4% (49/201 例) であったが、すべての観察時期で本剤 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 (Mantel-Haenszel 検定、 $p<0.001$) (表 2.7.3.3.2-17 参照)。

本剤 20 単位群における被験者による皺の改善度評価は、投与 30 日後に 88.6% (179/202 例) と最大の改善率を示し、投与 90 日後では 60.2% (121/201 例) の改善率を維持していたが、投与 120 日後には 33.8% (68/201 例) に低下した。また、すべての観察時期で本剤 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 (Mantel-Haenszel 検定、 $p < 0.001$)。皺に対する被験者による評価から得られた改善率は医師による評価より高い傾向を示した (表 2.7.3.3.2-18 参照)。

【副次評価項目】

平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時に平静時の皺の程度が「なし」および「軽度」の被験者が、20 単位群で 13.4% (27/202 例)、40.6% (82/202 例)、プラセボ群で 11.3% (8/71 例)、43.7% (31/71 例) 存在していた。しかしながら、本剤 20 単位群の平静時の皺の程度評価の改善率は、すべての観察時期で 70~80% 台を示し、「なし」および「軽度」の被験者の割合は増加していた。また、本剤 20 単位群とプラセボ群の比較を行った結果では、すべての観察時期で本剤 20 単位群の改善率はプラセボ群に対して有意に高かった (Mantel-Haenszel 検定、 $p \leq 0.05$) (表 2.7.3.3.2-19 参照)。

以上、すべての評価項目において、本剤 20 単位群はプラセボ群に対して、有意に高い改善率を示した。

【中和抗体検査】

プラセボ群 (中和抗体検査実施は 52 例) において 1 例が投与前に陰性で、投与 120 日後の検査で陽性を示したが、023 試験に参加する前に BOTOX[®] の使用経験はなかった。また、この症例は皺の改善はみられなかった (表 2.7.6.3-12 参照)。

3) 海外長期投与試験 (018 試験 参考資料)

【最大緊張時の皺の程度評価】

投与回ごとの最大緊張時の皺の程度評価では、投与 30 日後にもっとも高い改善率が認められ、初回投与 30 日後で 85.8% (320/373 例)、2 回目投与 30 日後 (初回投与から 150 日後) で 88.0% (302/343 例) であったが、初回投与および 2 回目投与の 120 日後 (初回投与から 240 日後) の改善率は 22.0% (82/373 例)、27.4% (94/343 例) と低下した (表 2.7.3.3.2-20 参照)。

【被験者による皺の改善度評価】

投与回ごとの被験者による皺の改善度評価では、初回投与 30 日後の改善率は 92.5% (345/373 例)、2 回目投与 30 日後 (初回投与から 150 日後) で 91.8% (315/343 例) であり、初回投与および 2 回目投与の 120 日後 (初回投与から 240 日後) の改善率は 40.2% (150/373 例)、54.5% (187/343 例) であった (表 2.7.3.3.2-21 参照)。

【平静時の皺の程度評価】

投与回ごとの平静時の皺の程度評価では、初回投与 30 日後の改善率は 94.6% (353/373 例)、2 回目投与 30 日後 (初回投与から 150 日後) で 95.9% (329/343 例) であり、初回投与および 2 回目投与の 120 日後 (初回投与から 240 日後) の改善率は 86.6% (323/373 例)、89.2% (306/343 例) であった。平静時の皺の程度評価については、投与前にも皺の程度が「なし」および「軽度」の被験者が含まれるために、すべての観察時期で高い改善率が得られたと考えられた (表 2.7.3.3.2-22 参照)。

【中和抗体検査】

初回投与 120 日後の抗体検査（中和抗体検査実施は 241 例）で 2 例（第Ⅲ相試験において、1 例はプラセボ群、もう 1 例は 20 単位群）が陽性を示したが、2 症例とも皰の改善はみられた。2 回目投与 120 日後の検査で陽性を示した症例はなかった（表 2.7.6.6-12 参照）。

2.5.4.4 部分集団における結果の類似性

国内で実施した一般臨床試験（907 試験）、第Ⅲ相試験（908 試験）の投与 4 週後（30 日後）および長期投与試験（909 試験）の初回投与 4 週後の最大緊張時の皰の程度評価を併合し、10 単位群および 20 単位群それぞれについて、性別（男性・女性）、年齢（20 歳以上 30 歳未満・30 歳以上 40 歳未満・40 歳以上 50 歳未満・50 歳以上 60 歳未満・60 歳以上 65 歳未満）、投与開始時の最大緊張時の皰の程度（「高度」・「中等度」）の部分集団ごとに集計を行った。その結果を表 2.5.4.4-1 に示した。初回投与 4 週後の最大緊張時の皰の程度評価の改善率は 75.8～100%で、どの集団においても高い改善率が得られた。

表 2.5.4.4-1 国内試験の部分集団における初回投与 4 週後（30 日後）の最大緊張時の皰の程度評価

部分集団		10 単位群		20 単位群	
		改善 例数/集団例数 ^{a)} (%)	非改善 例数/集団例数 ^{a)} (%)	改善 例数/集団例数 ^{a)} (%)	非改善 例数/集団例数 ^{a)} (%)
有効性評価対象例数		225		351	
性別	男性	7/8 (87.5)	1/8 (12.5)	25/33 (75.8)	8/33 (24.2)
	女性	197/216 (91.2)	19/216 (8.8)	301/316 (95.3)	15/316 (4.7)
年齢	20 歳以上 30 歳未満	5/6 (83.3)	1/6 (16.7)	9/9 (100.0)	0/9 (0.0)
	30 歳以上 40 歳未満	42/44 (95.5)	2/44 (4.5)	55/56 (98.2)	1/56 (1.8)
	40 歳以上 50 歳未満	83/91 (91.2)	8/91 (8.8)	140/148 (94.6)	8/148 (5.4)
	50 歳以上 60 歳未満	62/68 (91.2)	6/68 (8.8)	104/113 (92.0)	9/113 (8.0)
	60 歳以上 65 歳未満	12/15 (80.0)	3/15 (20.0)	18/23 (78.3)	5/23 (21.7)
	投与開始時の最大緊張時の皰の程度	中等度	96/100 (96.0)	4/100 (4.0)	164/165 (99.4)
	高度	108/124 (87.1)	16/124 (12.9)	162/184 (88.0)	22/184 (12.0)

a) 集団例数は、国内 3 試験における初回投与 4 週後（30 日後）の最大緊張時の皰の程度評価が行われている症例の合計：有効性評価対象の症例のうち、国内第Ⅲ相試験（908 試験）において、10 単位群で 1 例、20 単位群で 2 例が評価されなかった。

海外で実施した2つの第Ⅲ相試験（010試験および023試験）では、各年齢層における「最大緊張時の皺の程度評価」や「被験者による皺の改善度評価」による改善率は、年齢を重ねるごとに若干下がる傾向が認められたものの、全体的には良好な改善率を示していた。また、評価例数は少ないものの65歳以上の年齢層において、投与30日後の「被験者による皺の改善度評価」で高い改善率を認めた（2.7.3.3.3「部分集団における結果の比較」（2）「海外第Ⅲ相試験（010試験および023試験）の結果」参照）。

2.5.4.5 有効性のまとめ

国内一般臨床試験（907試験）、国内第Ⅲ相試験（908試験）および国内長期投与試験（909試験）の試験成績に基づき本剤の有効性を評価した。

- 国内3試験における最大緊張時の皺の程度評価においては、10単位群、20単位群とも投与4週後に86%以上のもっとも高い改善率が得られ、時間の経過とともに効果は徐々に低下した。
- 国内第Ⅲ相試験（908試験）の主要評価項目である投与4週後の最大緊張時の皺の程度評価では、本剤20単位群および10単位群の改善率は、プラセボ群に比べて、統計学的に有意に高かった（Williams検定）。
- 本剤の反復投与による有効性を検討した国内長期投与試験（909試験）で、主要評価項目と設定した最大緊張時の皺の程度評価の改善率において、投与8週後以降の10単位群と20単位群で有意差のある観察時期が認められ（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）、平均効果持続期間は10単位群で14.8週、20単位群で17.1週で、20単位群の効果持続期間は10単位群に比べて有意に長かった（対応のないt検定、 $p < 0.001$ ）。
- 国内長期投与試験（909試験）の被験者による皺の改善度評価においては、初回投与と2回目投与の16週後までのすべての観察時期および3回目投与と4回目投与の投与4週後から12週後の改善率は、20単位群は10単位群より有意に高く（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）、投与後の早い時期からその差がみられた。
- 国内長期投与試験（909試験）の結果より、本剤10単位および20単位を反復投与し、試験が終了した時に調査した観察期間全体をとおした満足度評価の満足率は、10単位群61.8%（110/178例）、20単位群76.7%（138/180例）で、20単位群は10単位群に比べて有意に高く（カイ二乗検定、 $p = 0.002$ ）、初回投与から5回目投与までの投与4週後の満足率は、10単位群で60~70%台、20単位群で70~90%台で、20単位群の満足率は、5回目投与を除くすべての観察時期において10単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。

以上の結果より、本剤10単位および20単位の眉間の表情皺に対する有効性は、投与4週後にもっとも高く、投与8週後以降は、10単位に比べ20単位の方が緩徐に低下し、効果持続期間においても、本剤20単位は10単位より長いと考えられた。また、本剤は繰り返し投与しても効果の減弱もしくは増強はなく、眉間の表情皺に対して安定した効果を有することが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性は、眉間に表情皺を有する被験者を対象として実施した国内一般臨床試験（907 試験）125 例、国内第Ⅲ相試験（908 試験）139 例および国内長期投与試験（909 試験）363 例の合計 627 例を対象に評価した。なお、本申請に際しては、医薬品規制用語集日本版（MedDRA/J）Version 8.1 を用語辞書として用い、読み替えは PT（Preferred Term）で行った。参考として、海外において実施された第Ⅲ相試験（010 試験）263 例、第Ⅲ相試験（023 試験）272 例およびこれら第Ⅲ相試験を完了し最大緊張時の皺の程度評価が「軽度」以上であった症例を対象に実施した長期投与試験（018 試験）373 例の成績を用いた。安全性に関する記述については、本剤 10 単位または 20 単位を投与した群を合わせて「本剤投与群」と記載した。

国内および海外試験の実施試験一覧を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1 実施試験一覧

	試験の種類	治験 No.	対象および対照薬	実施期間 ^{a)}	投与例数	施設数	用法・用量	投与回数	資料番号
国内	一般臨床試験	191622-907	眉間に表情皺を有する者 対照：なし	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (約 5 ヶ月)*	125 例	7 施設	AGN191622 20 単位を筋肉内注射	単回	5.3.5.2.1
	第Ⅲ相試験	191622-908	眉間に表情皺を有する者 対照：プラセボ	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (約 8 ヶ月)*	139 例 10 単位群 46 例 20 単位群 44 例 プラセボ群 49 例	8 施設	AGN191622 10 単位、20 単位またはプラセボを筋肉内注射	単回	5.3.5.1.1
	長期投与試験	191622-909	眉間に表情皺を有する者 対照：なし	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日 (1 年 6 ヶ月)*	363 例 10 単位群 180 例 20 単位群 183 例	28 施設	AGN191622 10 単位または 20 単位を筋肉内注射	反復 ^{b)}	5.3.5.2.2

- a) 最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の観察終了日
 b) 初回投与日から 52 週間までを投与が可能な期間とし、この間、12 週間以上経過し、かつ最大緊張時の皺の程度が「中等度」または「高度」になった場合、同用量を再投与することとした。
 c) 第Ⅲ相試験（010 試験または 023 試験）を完了し、最大緊張時の皺の程度が「軽度」以上の者を対象とした。
 d) 初回投与 120 日後に 2 回目の投与を実施した。2 回目投与は、初回投与 120 日後の最大緊張時の皺の程度が「軽度」以上に戻った症例のみに行った。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.5-1 実施試験一覧（続き）

	試験の種類	治験 No.	対象および 対照薬	実施期間 ^{a)}	投与 例数	施設数	用法・用量	投与 回数	資料番号
海外	第Ⅲ相 試験	191622-010	眉間に表情皺を有する者 対照：プラセボ	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日 (約7ヵ月)*	263例 20単位群 203例 プラセボ群 60例	14施設 (米国)	AGN191622 20単位またはプラセボを筋肉内注射	単回	参考 5.3.5.1.2 /ref
	第Ⅲ相 試験	191622-023	眉間に表情皺を有する者 対照：プラセボ	19■■年■月■日～ 19■■年■月■日 (約7ヵ月)*	272例 20単位群 202例 プラセボ群 70例	16施設 (米国15、 カナダ1)	AGN191622 20単位またはプラセボを筋肉内注射	単回	参考 5.3.5.1.3 /ref
	長期投与試験	191622-018	眉間に表情皺を有する者 ^{c)} 対照：なし	19■■年■月■日～ 20■■年■月■日 (1年1ヵ月)*	373例	27施設 (米国)	AGN191622 20単位を筋肉内注射	2回 投与 ^{d)}	参考 5.3.5.2.3 /ref

- a) 最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の観察終了日
b) 初回投与日から52週間までを投与が可能な期間とし、この間、12週間以上経過し、かつ最大緊張時の皺の程度が「中等度」または「高度」になった場合、同用量を再投与することとした。
c) 第Ⅲ相試験（010試験または023試験）を完了し、最大緊張時の皺の程度が「軽度」以上の者を対象とした。
d) 初回投与120日後に2回目の投与を実施した。2回目投与は、初回投与120日後の最大緊張時の皺の程度が「軽度」以上に戻った症例のみに行った。

(1) 安全性評価の方法

安全性観察項目として、自覚症状の問診、他覚所見の観察のほか、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、血圧および脈拍数を測定した。これらの観察結果に基づき有害事象の判定を行い、副作用は治験薬との因果関係を否定できない有害事象（以下、「副作用」という。）とした。

国内で最初に実施した一般臨床試験（907試験）では、20■■年■月■日に開催された初回治験相談での助言に基づいて、投与部位の皺眉筋および鼻根筋周辺の感覚器である眼に対し本剤の影響を調査した。調査にあたっては特定の有害事象として流涙、霧視、複視などを選択し、それらの自覚症状について項目ごとにその有無を被験者に聴取する方法を採用した。また、投与部位およびその周辺の皮膚に対する影響の有無を確認するため、痒み、乾燥などの自覚症状について項目ごとにその有無を聴取した。その結果、国内一般臨床試験（907試験）で、眼や皮膚に重篤または高度な有害事象は認められなかったため、国内第Ⅲ相試験（908試験）および国内長期投与試験（909試験）では、同様の調査方法は設定しなかった。

(2) 被験薬および対照薬投与の対象となった被験者集団の特徴

国内一般臨床試験（907試験）、国内第Ⅲ相試験（908試験）および国内長期投与試験（909試験）において、安全性評価対象となった被験者集団の人口統計学的特性を表2.5.5-2に示した。安全性評価対象集団は、国内一般臨床試験（907試験）ではGCP違反症例を除く投

* 新薬承認情報提供時に置き換え

与されたすべての症例から構成される集団（FAS：Full Analysis Set）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）では治験薬投与を 1 回も受けていない場合を除くランダム割付けが行われたすべての症例から構成される集団（SP：Safety Population）、国内長期投与試験（909 試験）では mITT 解析集団とした。

国内 3 試験を併合した人口統計学的特性において、性別に関しては、男性の比率が 7.3%（46/627 例）であったのに対し、女性の比率は 92.7%（581/627 例）と高く、これは本効能が皺の治療という美容領域に係わるものであることに起因すると推察される。

年齢に関しては 65 歳以上の高齢者を除外し 20 歳以上 65 歳未満の者を対象にした。その結果、被験者の年齢分布は、40 歳代が 41.9%（263/627 例）、50 歳代が 31.7%（199/627 例）で、40～50 歳代の被験者が多く、60 歳以上 65 歳未満は 6.1%（38/627 例）であった。また、平均年齢は 46.7 歳であった。国内試験においては高齢者を除外したことから、高齢者に対する使用経験は集積されなかった。

また、これらの試験では表情筋を最大限緊張させた際の皺の程度評価で「中等度」または「高度」の皺を有する者を対象にした。

表 2.5.5-2 国内試験における人口統計学的特性

項目		一般臨床試験	第Ⅲ相試験				長期投与試験		合計 例数(%)
		20 単位群 例数(%)	10 単位群 例数(%)	20 単位群 例数(%)	プラセボ群 例数(%)	10 単位群 例数(%)	20 単位群 例数(%)		
安全性評価対象例数		125	46	44	49	180	183	627	
性別	男性	14 (11.2)	3 (6.5)	6 (13.6)	5 (10.2)	5 (2.8)	13 (7.1)	46 (7.3)	
	女性	111 (88.8)	43 (93.5)	38 (86.4)	44 (89.8)	175 (97.2)	170 (92.9)	581 (92.7)	
年齢	20 歳以上 30 歳未満	4 (3.2)	3 (6.5)	2 (4.5)	2 (4.1)	3 (1.7)	3 (1.6)	17 (2.7)	
	30 歳以上 40 歳未満	19 (15.2)	11 (23.9)	7 (15.9)	8 (16.3)	33 (18.3)	30 (16.4)	108 (17.2)	
	40 歳以上 50 歳未満	45 (36.0)	17 (37.0)	20 (45.5)	21 (42.9)	76 (42.2)	84 (45.9)	263 (41.9)	
	50 歳以上 60 歳未満	45 (36.0)	11 (23.9)	12 (27.3)	18 (36.7)	57 (31.7)	56 (30.6)	199 (31.7)	
	60 歳以上 65 歳未満	10 (8.0)	4 (8.7)	3 (6.8)	0	11 (6.1)	10 (5.5)	38 (6.1)	
	65 歳以上 ^{b)}	2 (1.6)	—	—	—	—	—	2 (0.3)	
	平均±S.D.	47.5±9.23	45.0±9.89	46.1±8.66	46.3±8.65	46.9±8.09	46.8±8.05	46.7±8.53	
	体重	40 kg 未満	4 (3.2)	0	0	0	1 (0.6)	0	5 (0.8)
40 kg 以上 50 kg 未満		43 (34.4)	16 (34.8)	10 (22.7)	14 (28.6)	59 (32.8)	57 (31.1)	199 (31.7)	
50 kg 以上 60 kg 未満		58 (46.4)	21 (45.7)	28 (63.6)	30 (61.2)	86 (47.8)	93 (50.8)	316 (50.4)	
60 kg 以上 70 kg 未満		13 (10.4)	7 (15.2)	6 (13.6)	3 (6.1)	25 (13.9)	25 (13.7)	79 (12.6)	
70 kg 以上		7 (5.6)	2 (4.3)	0	2 (4.1)	9 (5.0)	8 (4.4)	28 (4.5)	
平均±S.D.		53.19±8.721	53.60±8.402	53.40±6.125	53.26±7.468	53.63±8.233	54.10±7.481	53.63±7.922	
併存疾患	無	64 (51.2)	19 (41.3)	18 (40.9)	27 (55.1)	60 (33.3)	64 (35.0)	252 (40.2)	
	有	61 (48.8)	27 (58.7)	26 (59.1)	22 (44.9)	120 (66.7)	119 (65.0)	375 (59.8)	
既往歴	無	66 (52.8)	35 (76.1)	25 (56.8)	31 (63.3)	119 (66.1)	115 (62.8)	391 (62.4)	
	有	59 (47.2)	11 (23.9)	19 (43.2)	18 (36.7)	61 (33.9)	68 (37.2)	236 (37.6)	
投与開始時の最大緊張時の皰の程度 ^{a)}	中等度	68 (54.4)	25 (54.3)	26 (59.1)	20 (40.8)	77 (42.8)	72 (39.3)	288 (45.9)	
	高度	57 (45.6)	21 (45.7)	18 (40.9)	29 (59.2)	103 (57.2)	111 (60.7)	339 (54.1)	
投与開始時の平静時の皰の程度 ^{a)}	グレード0	11 (8.8)	9 (19.6)	9 (20.5)	6 (12.2)	35 (19.4)	29 (15.8)	99 (15.8)	
	グレード1	52 (41.6)	20 (43.5)	14 (31.8)	28 (57.1)	67 (37.2)	80 (43.7)	261 (41.6)	
	グレード2	47 (37.6)	11 (23.9)	18 (40.9)	10 (20.4)	60 (33.3)	53 (29.0)	199 (31.7)	
	グレード3	15 (12.0)	6 (13.0)	3 (6.8)	5 (10.2)	18 (10.0)	21 (11.5)	68 (10.8)	

a) 長期投与試験（909 試験）では初回投与時の程度を集計した。

b) 65 歳以上は選択基準違反であるが、本剤の投与を受けたため安全性評価対象とした。

(3) 曝露の程度

国内一般臨床試験（907 試験）では1回の投与量として20単位、国内第Ⅲ相試験（908 試験）では1回の投与量として本剤10単位、20単位またはプラセボ、国内長期投与試験（909 試験）では、1回の投与量として本剤10単位または20単位を用いた。国内一般臨床試験（907 試験）および国内第Ⅲ相試験（908 試験）では単回投与、国内長期投与試験（909 試験）では、前回の投与から12週間以上経過し、かつ最大緊張時の皰の程度が「中等度」以上になった場合に同用量を再投与するという方法で反復投与を行った。国内試験および海外試験での累積投与量別の被験者数を表2.5.5-3に示した。

国内試験で、プラセボ投与を除く本剤投与群の累積投与量の最小は10単位、最大は100単位で、投与回数は1～5回であった。

表 2.5.5-3 累積投与量別被験者数

(例)

試験の種類		累積投与量(単位)									合計
		0 ^{a)}	10	20	30	40	50	60	80	100	
(国内) 評価対象	一般臨床試験	—	—	125	—	—	—	—	—	—	125
	第Ⅲ相試験	49	46	44	—	—	—	—	—	—	139
	長期投与試験	—	8	29	33	105	36	57	71	24	363
	小計	49	54	198	33	105	36	57	71	24	627
(海外) 参考	第Ⅲ相試験2試験 および長期投与試験 ^{b)}	34	—	139	—	104	—	258	—	—	535
	小計	34	—	139	—	104	—	258	—	—	535
合計		83	54	337	33	209	36	315	71	24	1162

a) プラセボのみの投与を受けた例数

b) 海外長期投与試験（018 試験）は、海外第Ⅲ相試験（010 試験または023 試験）開始から海外長期投与試験（018 試験）終了までの各被験者の累積投与量を集計した。

(4) 有害事象の要約

1) 国内試験

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）における有害事象の要約を表2.5.5-4に示した。

安全性評価対象例数627例中、有害事象は本剤投与群で78.5%（454/578例）、プラセボ群で59.2%（29/49例）に、副作用は本剤投与群で32.5%（188/578例）、プラセボ群で22.4%（11/49例）に認められた。また、有害事象の発現率は、10単位群で82.7%（187/226例）、20単位群で75.9%（267/352例）であり、副作用の発現率は、10単位群で31.0%（70/226例）、20単位群で33.5%（118/352例）であった。

また、国内で実施した試験において死亡例はなかったが、重篤な有害事象は本剤投与群で578例中5例（0.9%）に6件（10単位群2例3件、20単位群3例3件）認められた。有害事象に起因した中止例は10単位群で226例中6例（2.7%）、20単位群で352例中14例（4.0%）であり、すべてが国内長期投与試験（909 試験）の症例であった。

2) 海外試験

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および海外長期投与試験（018 試験）における有害事象の要約を表 2.5.5-5 に示した。

海外 3 試験における有害事象は、20 単位群では 778 例中 360 例（46.3%）、副作用は 20 単位群では 130 例（16.7%）発現し、プラセボ群では 130 例中に有害事象は 54 例（41.5%）、副作用は 25 例（19.2%）に発現した。また、重篤な有害事象は、20 単位群で 11 例（1.4%）、プラセボ群で 1 例（0.8%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、試験期間中の死亡例はなかった（試験終了後に死亡した症例については、「2.7.4.2.1.2 死亡」を参照）。

なお、国内 3 試験での有害事象の発現率が海外 3 試験に比べて高い理由として、国内 3 試験では、鼻咽頭炎および眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼下垂を含む眼障害の発現頻度が高かったことが影響していると推察された。国内 3 試験での鼻咽頭炎の発現率は、本剤投与群 33.0%で（191/578 例）、プラセボ群で 8.2%（4/49 例）に対し、海外 3 試験では、20 単位群で 3.7%（29/778 例）、プラセボ群で 3.1%（4/130 例）であった。また、国内 3 試験での眼障害の発現頻度は、本剤投与群で 23.7%（137/578 例）、プラセボ群で 8.2%（4/49 例）に対し、海外 3 試験では、20 単位群で 4.9%（38/778 例）、プラセボ群で 2.3%（3/130 例）であった（表 2.7.4.2-3、付表 2.7.4-3 参照）。

表 2.5.5-4 国内試験における有害事象の要約

	一般臨床試験 (907 試験)	第Ⅲ相試験 (908 試験)			長期投与試験 (909 試験)		合計			
	20 単位群	10 単位群	20 単位群	プラセボ群	10 単位群	20 単位群	10 単位群	20 単位群	プラセボ群	本剤投与群 ^{a)}
安全性評価対象例数	125	46	44	49	180	183	226	352	49	578
有害事象 発現例数(%)/件数	82(65.6) 212	31(67.4) 70	33(75.0) 70	29(59.2) 54	156(86.7) 481	152(83.1) 519	187(82.7) 551	267(75.9) 801	29(59.2) 54	454(78.5)1352
副作用 発現例数(%)/件数	46(36.8) 79	15(32.6) 21	13(29.5) 20	11(22.4) 14	55(30.6) 80	59(32.2) 115	70(31.0) 101	118(33.5) 214	11(22.4) 14	188(32.5) 315
重篤な有害事象 発現例数(%)/件数	0	0	0	0	2(1.1) 3	3(1.6) 3	2(0.9) 3	3(0.9) 3	0	5(0.9) 6
重篤な副作用 発現例数(%)/件数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止 例数(%)	0	0	0	0	6(3.3)	14(7.7)	6(2.7)	14(4.0)	0	20(3.5)

a) 10 単位群と 20 単位群の合計

表 2.5.5-5 海外試験における有害事象の要約（参考資料）

	第Ⅲ相試験 (010 試験)		第Ⅲ相試験 (023 試験)		第Ⅲ相試験の合計		長期投与試験 (018 試験)	合計	
	20 単位群	プラセボ群	20 単位群	プラセボ群	20 単位群	プラセボ群	20 単位群	20 単位群	プラセボ群
安全性評価対象例数	203	60	202	70	405	130	373	778 ^{a)}	130
有害事象 発現例数(%)	96(47.3)	22 (36.7)	81 (40.1)	32 (45.7)	177 (43.7)	54 (41.5)	183 (49.1)	360 (46.3)	54 (41.5)
副作用 発現例数(%)	51 (25.1)	9 (15.0)	44 (21.8)	16 (22.9)	95 (23.5)	25 (19.2)	35 (9.4)	130 (16.7)	25 (19.2)
重篤な有害事象 発現例数(%)	2 (1.0)	0	3 (1.5)	1 (1.4)	5 (1.2)	1 (0.8)	6 (1.6)	11 (1.4)	1 (0.8)
重篤な副作用 発現例数(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止 例数(%)	0	0	0	0	0	0	2(0.5)	2(0.3)	0

a) 第Ⅲ相試験（010 試験または023 試験）と長期投与試験（018 試験）に参加したのべ例数

(5) 比較的好くみられる重篤でない有害事象

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）において、発現率が 5%以上の有害事象を表 2.5.5-6 に示した。本剤投与群 578 例では、鼻咽頭炎 33.0%（191 例 268 件）、頭痛 10.4%（60 例 74 件）、眼の異常感 10.4%（60 例 68 件）および眼瞼下垂 5.0%（29 例 31 件）であった。一方、本剤投与群で発現率が 5%以上の有害事象について、プラセボ群での発現率をみると、49 例中で鼻咽頭炎 8.2%（4 例 4 件）、頭痛 10.2%（5 例 7 件）、眼の異常感 2.0%（1 例 1 件）で、眼瞼下垂はみられなかった。本剤投与群における鼻咽頭炎、眼の異常感および眼瞼下垂の発現率は、プラセボ群に比べて高かったが、頭痛の発現率はプラセボ群と同様であった。

眼の異常感で中等度と判定された症例は、国内長期投与試験（909 試験）の 10 単位群で初回投与後に発現した 1 例のみで、その他はすべて軽度であった（表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11b 参照）。また、眼瞼下垂で中等度と判定された症例は、国内長期投与試験（909 試験）の 20 単位群で初回投与後に発現した 2 例および同一の症例で 2 回目、3 回目投与後に発現した 1 例の合計 3 例で、その他はすべて軽度であった（表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11a 参照）。眼の異常感および眼瞼下垂は 20 単位群での発現が 10 単位群より多かったものの後遺症があった症例はなく、眼の異常感（症例報告書の記載：ドライアイ）の 1 例を除くすべての症例で軽快または回復していた。

もっとも発現率が高かった鼻咽頭炎については、国内長期投与試験（909 試験）での各投与回の発現頻度は、初回投与 12.9%（47/363 例）、2 回目投与 20.4%（69/338 例）、3 回目投与 19.6%（61/312 例）、4 回目投与 9.0%（20/222 例）、5 回目投与 1.7%（1/60 例）であり（表 2.7.4.2-8 参照）、発現時期は投与後 7 日以内が 23 件、投与後 8 日～28 日が 32 件、投与後 29 日以降が 173 件であった（付表 2.7.4-9 参照）。治験責任医師等は、他の人からの感染などにより偶発的に発現した一般的な感冒（感染症）、季節的に発現したもの、本剤投与から発現までの日数などの理由から本剤との因果関係を否定した。

本剤投与群における鼻咽頭炎の発現率は 33.0%（191/578 例）、プラセボ群は 8.2%（4/49 例）で、本剤投与群の発現率はプラセボ群と比較すると高かった。本剤投与群の方が発現率は高いが理由は不明である。しかしながら、本剤は局所的に作用する薬剤であり、薬理作用から考えても、鼻咽頭炎を引き起こすとは考えにくく、偶発的なものである可能性も否定はできない。

表 2.5.5-6 国内試験における発現率 5%以上の有害事象

		10 単位群 例数(%)件数	20 単位群 例数(%)件数	プラセボ群 例数(%)件数	本剤投与群 ^{a)} 例数(%)件数
安全性評価対象例数		226	352	49	578
全有害事象		187(82.7) 551	267(75.9) 801	29(59.2) 54	454(78.5)1352
眼障害	眼の異常感	19 (8.4) 22	41(11.6) 46	1 (2.0) 1	60(10.4) 68
	眼瞼下垂	7 (3.1) 7	22 (6.3) 24	0	29 (5.0) 31
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	87(38.5) 126	104(29.5) 142	4 (8.2) 4	191(33.0) 268
神経系障害	頭痛	24(10.6) 32	36(10.2) 42	5(10.2) 7	60(10.4) 74

a) 10 単位群と 20 単位群の合計

(6) 重篤な有害事象

1) 重篤な有害事象

国内試験では、本剤投与群 578 例中 5 例 (0.9%) に 6 件の重篤な有害事象が発現し、すべてが国内長期投与試験 (909 試験) で発現したものであった。症状は出血性胃潰瘍、蕁麻疹、ネフローゼ症候群、転移性乳癌、子宮平滑筋腫および子宮内膜炎が各 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された (表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-17 参照)。

また、海外試験では、本剤 20 単位を投与した 778 例中 11 例に 19 件の重篤な有害事象が発現した。症状は、卵巣新生物、血栓性静脈炎、呼吸困難、体重減少、肝腫大、結腸癌、乳癌、リンパ節症、リンパ節痛、関節拘縮、塞栓症、開放骨折、悪心、嘔吐、下痢、大腸炎およびストレス性尿失禁が各 1 件、椎間板突出が 2 件であった。すべて治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された (表 2.7.4.2-18、表 2.7.4.2-19 参照)。以上のとおり、本剤との因果関係が疑われた重篤な有害事象はなく、また特定の重篤な有害事象が多く発現する傾向も認められなかった。

2) その他の重要な有害事象

国内試験において有害事象に起因した中止例は 10 単位群で 226 例中 6 例 (2.7%)、20 単位群で 352 例中 14 例 (4.0%) の合計 20 例であった (表 2.5.5-4 参照)。中止例は、すべてが国内長期投与試験 (909 試験) の症例であり、有害事象に起因した中止理由でもっとも多かったものは「重篤な臨床的異常が発生し、試験が継続できなくなった。または、有害事象により被験者が同意の撤回をした。」で、12 例 (10 単位群 2 例、20 単位群 10 例) が該当した。このうち重篤な有害事象の発現により中止した症例は 3 例 (10 単位群 1 例、20 単位群 2 例) であった (表 2.7.4.2-20 参照)。

海外試験においては、有害事象による中止症例は長期投与試験 (018 試験) で発現した乳癌 (重篤な有害事象) の 1 例と妊娠 1 例の合計 2 例であった。

(7) 各試験結果の類似性および相違点

1) 国内試験

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）における有害事象の要約を表 2.5.5-4 に示した。

10 単位および 20 単位における各試験の有害事象および副作用発現率を比較した。10 単位群の有害事象発現率は、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）でそれぞれ 67.4%（31/46 例）および 86.7%（156/180 例）であった。また、国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）における 20 単位群の有害事象発現率は、それぞれ 65.6%（82/125 例）、75.0%（33/44 例）および 83.1%（152/183 例）であった。観察期間を 64 週間として実施した国内長期投与試験（909 試験）における発現率は、観察期間を 16 週間（または 120 日間）として実施した他の 2 試験に比べて高かった。

副作用について比較した結果、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）における 10 単位群の発現率は、それぞれ 32.6%（15/46 例）、30.6%（55/180 例）であり、ほぼ同様の発現率であった。また、国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）における 20 単位群の副作用発現率は、それぞれ 36.8%（46/125 例）、29.5%（13/44 例）および 32.2%（59/183）であり、発現率はほぼ同様であった。

なお、重篤な有害事象に関しては、国内一般臨床試験（907 試験）および国内第Ⅲ相試験（908 試験）で発現例はなく、国内長期投与試験（909 試験）にのみ 5 例に 6 件認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。症状は出血性胃潰瘍、蕁麻疹、ネフローゼ症候群、転移性乳癌、子宮平滑筋腫および子宮内膜炎が各 1 件であり、本剤投与により特定の重篤な有害事象が発現することはなかった（表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-17 参照）。

2) 海外試験

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および海外長期投与試験（018 試験）における有害事象の要約を表 2.5.5-5 に示した。

20 単位における海外 3 試験の有害事象および副作用発現率を比較した。海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および海外長期投与試験（018 試験）における 20 単位投与時の有害事象発現率は、それぞれ 47.3%（96/203 例）、40.1%（81/202 例）および 49.1%（183/373 例）で、発現率はほぼ同様であった。

海外第Ⅲ相試験（010 試験、023 試験）および海外長期投与試験（018 試験）における 20 単位投与時の副作用発現率は、それぞれ 25.1%（51/203 例）、21.8%（44/202 例）および 9.4%（35/373 例）であった。

重篤な有害事象は、海外第Ⅲ相試験（010 試験）の 20 単位群で 203 例中 2 例（1.0%）、海外第Ⅲ相試験（023 試験）の 20 単位群で 202 例中 3 例（1.5%）、プラセボ群で 70 例中 1 例（1.4%）、海外長期投与試験（018 試験）で 373 例中 6 例（1.6%）発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-18、表 2.7.4.2-19 参照）。

(8) 部分集団における有害事象発現率の差異

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）について、年齢、性別、体重および投与前の最大緊張時の皺の程度別に有害事象の発現率を比較検討した。

年齢層別の有害事象の発現率は、本剤投与群では 20 歳代 66.7%（10/15 例）、30 歳代 68.0%（68/100 例）、40 歳代 80.6%（195/242 例）、50 歳代 81.2%（147/181 例）、60～64 歳 84.2%（32/38 例）、65 歳以上 100%（2/2 例）で、40 歳以上での有害事象の発現率が、40 歳未満に比べて高かった（表 2.7.4.5-1b 参照）。プラセボ群では 20 歳代 50.0%（1/2 例）、30 歳代 75.0%（6/8 例）、40 歳代 52.4%（11/21 例）、50 歳代 61.1%（11/18 例）で、60 歳以上ではプラセボが投与された症例はなかった。有害事象別では、特に年齢に依存して発現率が高くなる事象は認められなかった（表 2.7.4.5-1a 参照）。国内一般臨床試験（907 試験）では 2 例の 65 歳以上に投与されているが、本剤との因果関係が否定されない有害事象については、本剤によく見られる眼瞼下垂や注射部そう痒感が認められ、いずれも軽度で回復に至っていた（表 2.7.4.5-1d 参照）。

性別の有害事象発現率は、本剤投与群では男性 70.7%（29/41 例）、女性 79.1%（425/537 例）であり、性別による大きな違いはなかった。プラセボ群では、男性 40.0%（2/5 例）、女性 61.4%（27/44 例）であった。有害事象別では、特に性別に依存して発現率が高くなる事象は認められなかった（表 2.7.4.5-2 参照）。

体重層別の有害事象の発現率を比較したところ、体重と有害事象発現率との間に相関はみられなかった（表 2.7.4.5-3 参照）。

また、投与前の最大緊張時の皺の程度別の有害事象の発現率を比較したところ、投与前の皺の程度が「中等度」の症例では 73.9%（198/268 例）で、「高度」の症例では 82.6%（256/310 例）で、「高度」の集団での発現率が高かった（表 2.7.4.5-4 参照）。有害事象別では、特に体重、投与前の最大緊張時の程度に依存して発現率が高くなる事象は認められなかった。

(9) 長期投与時の安全性

国内長期投与試験（909 試験）では、本剤 10 単位または 20 単位を投与したのち、最大緊張時の皺の程度評価が「中等度」以上になり、かつ前回投与から 12 週以上経過した際に同用量を再投与した。投与回数は 1～5 回と症例によって異なった。各投与から次の投与をするまでの期間に発現した有害事象を集計した結果、投与回数の増加による有害事象の発現率の上昇は認められず、20 単位群の初回投与では 60.7%（111/183 例）で、10 単位群の 45.0%（81/180 例）に比べ高い発現率を示したが、2 回目以降の投与では、忍容性に問題ない症例が投与を継続したことによる可能性は否定できないものの、10 単位群と 20 単位群で発現率に違いはなかった。また、事象別でみると眼の異常感、眼瞼下垂、注射部位疼痛、注射部位そう痒感および注射部位不快感は、初回投与での発現率は 2 回目以降に比べ高かった（表 2.7.4.2-8 参照）。なお、副作用では 20 単位群の初回投与では 29.0%（53/183 例）で、10 単位群の 20.6%（37/180 例）と同様の発現率であり、2 回目以降の投与では 10 単位群 3.9%（5/127 例）～7.6%（13/172 例）、20 単位群 5.3%（5/95 例）～8.3%（2/24 例）であった（付表 2.7.4-5 参照）。

眼の異常感で中等度の有害事象と判定された症例は、10 単位群で初回投与後に発現した 1 例のみで、その他はすべて軽度であった（表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11b 参照）。また、眼瞼下垂で中等度の有害事象と判定された症例は、20 単位群で初回投与後に発現した 2 例および同一の症例で 2 回目、3 回目投与後に発現した 1 例の合計 3 例で、その他はすべて軽度であ

った（表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11a 参照）。眼の異常感および眼瞼下垂は 20 単位群での発現が 10 単位群より多かったものの後遺症があった症例はなく、眼の異常感（症例報告書の記載：ドライアイ）の 1 例を除くすべての症例で軽快または回復していた。（付表 2.7.4-6、付表 2.7.4-8 参照）。

(10) 投与量、投与方法と有害事象の関連性

国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）は、同じ投与方法で実施した。各被験者の試験終了時までの投与量を合計し、累積投与量別被験者数を表 2.5.5-3 に示した。累積投与量ごとの有害事象を検討した結果、累積投与量に依存して発現率が増加する傾向はみられず、また累積投与量に依存して発現率が増加する有害事象はなかった（表 2.7.4.2-10 参照）。

(11) 有害事象の予防、軽減、管理方法

本剤の安全性に影響を及ぼす可能性のある要因の一つとして、施注技術が考えられる。本剤投与により発現した副作用のうち、眼の異常感、眼瞼下垂、注射部位疼痛などの副作用は、施注技術に関連するとの報告がある¹⁾。なお、国内一般臨床試験（907 試験）、国内第Ⅲ相試験（908 試験）および国内長期投与試験（909 試験）では、試験開始前に参加医師全員に施注トレーニングを実施し、施注技術の向上を図った。

(12) 過量投与に対する反応、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性、またはそれらのデータの欠如

国内試験および海外試験では、本剤 20 単位までの安全性が確認されているが、それを超える投与経験はない。

なお、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性についての検討は行われていないが、非臨床試験および臨床試験成績からこれらを示唆する報告はなかった。

(13) 海外における市販後使用経験

本剤は 1989 年 12 月 29 日に米国において斜視および眼瞼痙攣の適応で初めて承認されて以来、PSUR（Periodic Safety Update Report）のデータロックポイントである 2005 年 12 月 28 日時点において、75 カ国で承認を取得しており 66 カ国で販売されている。米国で販売を開始した 1990 年 1 月 1 日以来、2005 年 12 月 28 日までの世界における BOTOX[®]の総出荷量は 9,900,803 バイアルであり、BOTOX[®]の推奨用量（1.25～360 単位）および平均投与間隔（12 週間、多汗症においては約 7 ヶ月）から推察すると、618,800～5,824,002 人年（patient-years）に使用されたと考えられる。顔面の皺（眉間の表情皺を含む）の適応に対しては、2005 年 12 月 28 日時点において、46 カ国で承認を取得しており、本適応に対して異なる商品名を使用している BOTOX[®] COSMETIC、VISTABEL[®]および VISTABEX[®]の総出荷量は 1,817,211 バイアルである。顔面の皺（眉間の表情皺を含む）の適応に対する推奨用量（20 単位）および平均投与間隔（12 週間～6 ヶ月）から推察すると、454,303～908,606 人年（patient-years）に使用されたと考えられる。しかしながら、BOTOX[®]であっても顔面の皺（眉間の表情皺を含む）に対して使用される場合があるため、正確な使用患者数は不明である。

1990 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 28 日までの期間中に、海外において顔面の皺（眉間の表情皺を含む）の適応に対する本剤の使用により認められた重篤な有害事象は 99 例 704 件であった。既存の適応（眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸）において知られている有害事象の種類と大きな差は認められなかった。

また、1990年1月1日から2005年12月28日までの期間中に、「顔面の皺（眉間の表情皺を含む）」の適応において安全確保のための規制上の措置は講じられていない。

1) 申請以降の海外における市販後データ

本剤は1989年12月29日に米国において斜視および眼瞼痙攣の適応で初めて承認されて以来、2008年8月現在79カ国で、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、痙縮、脳性麻痺、脳性小児麻痺における痙縮（動的尖足変形）、背部痛、多汗症、顔面の表情皺など、多岐にわたる適応に対して承認されている。そのうち、今回承認申請を行う眉間の表情皺を含む除皺の効能については、米国、イギリス、ドイツ、フランスをはじめ、世界57カ国で承認されている。

ボトックスビスタ注用50単位の申請（2007年3月30日）以降、中核安全性情報（CSI）が1回改訂された（2007年4月）。以下に改訂の概要および改訂内容を示す（下線部：追記）。

<Warnings and Precautions（警告）の項の改訂>

小児においてまれに死亡例が報告されていること、特に著しく衰弱している小児患者に投与する場合には注意することを追記した。

小児脳性麻痺に伴う限局性痙縮および成人における脳卒中後の手および手首の痙縮：

本剤は、限局性痙縮の治療薬として通常の標準的療法の併用下でのみ試験を行い、これらの治療法に置き換わるものではない。本剤は、すでに非可逆的拘縮状態になっている関節の可動域の改善に対しては有効でないと考えられる。

小児において本剤投与後まれに死亡例が報告されている。死亡例の中には、もともと重度の神経筋脱力、嚥下障害、嚥下性肺炎、発作、心血管障害などのリスクファクターを有する患者もいた。四肢麻痺の患者、経管栄養を要する患者、あるいは嚥下性肺炎や肺障害の既往を有する患者など、著しく衰弱している小児患者に投与する場合には注意すること。

<Adverse Reaction（副作用）の項の改訂>

小児脳性麻痺患者を対象とした臨床試験成績に基づき、副作用を追記した。

B. 副作用-適応症毎の頻度

小児脳性麻痺

上肢痙縮

上肢痙縮に対して本剤の投与を受けた小児74例から報告された副作用を以下に示す。

感染症および寄生虫症

Common：インフルエンザ、肺炎

神経系障害

Common：不器用、運動低下

筋骨格系および結合組織障害

Common：筋力低下、筋痙縮、弾発指

腎および尿路障害

Common：頻尿

胃腸障害

Common：嘔吐

傷害、中毒および処置合併症

Common：関節脱臼、転倒、挫傷

全身障害および投与局所様態

Very common：注射部位不快感

Common：注射部位内出血、注射部位疼痛

下肢痙攣

2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験とそれらのオープンラベル継続試験において本剤が投与された約 304 例の安全性データを集計した。報告された副作用を以下に示す。

感染症および寄生虫症

Very Common：ウイルス感染、耳感染

神経系障害

Common：傾眠、歩行障害、錯感覚

皮膚および皮下組織障害

Common：発疹

筋骨格系および結合組織障害

Common：筋痛、筋力低下、四肢痛

腎および尿路障害

Common：尿失禁

傷害、中毒および処置合併症

Common：転倒

全身障害および投与局所様態

Common：倦怠感、注射部位疼痛、無力症

ボトックスビスタ注用 50 単位の申請（2007 年 3 月 30 日）以降、上述の CSI の変更以外に安全性確保のための規制上の措置は講じられていない。なお、上述の CSI の変更についてはいずれも小児脳性麻痺の適応に関する注意事項であり、申請中の眉間の表情皺の使用上の注意（案）には影響しない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、眉間の表情筋である皺眉筋および鼻根筋の収縮を抑制することにより、表情皺に対して効果を有する。その薬理作用は、末梢の神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害し筋弛緩作用を示すものであり、同様の作用機序を有する皺の治療法はない。国内で実施した臨床試験の結果、本剤は単回投与で眉間の表情皺を改善することが確認され、また、安全性にも重大な問題はないと考えられた。1回投与による効果持続期間は3~4ヵ月であり、再発時に再投与することにより同様の効果を安全に得ることが可能であり、眉間の表情皺に対して画期的な治療法を医療現場に提供できることが期待される。

以下に本剤のベネフィットとリスクについてまとめた。

(1) ベネフィット

1) 用量-反応、用量-毒性関係、適切な用量の範囲および投与方法

【有効性における 10 単位および 20 単位とプラセボの比較】

- 国内第Ⅲ相試験（908 試験）において、主要評価項目である投与 4 週後の最大緊張時の皺の改善率は、10 単位群 86.4%（38/44 例）、20 単位群 88.6%（39/44 例）、プラセボ群 0%（0/48 例）であり、10 単位群および 20 単位群の改善率は、プラセボ群に比べて、統計学的に有意に高かった（Williams 検定）。また、副次評価項目であるすべての観察時期における最大緊張時の皺の程度評価、平静時の皺の程度評価および被験者による皺の改善度評価、その他の評価項目である被験者による満足度評価では、平静時の皺の程度評価の 10 単位群を除いて、本剤 20 単位群および 10 単位群の改善率および満足率は、プラセボ群より高かった（カイ二乗検定または Fisher の直接検定、 $p \leq 0.05$ ）。

【有効性における 10 単位と 20 単位の比較】

国内第Ⅲ相試験（908 試験）

- 副次評価項目であるすべての観察時期における最大緊張時の皺の程度評価では、10 単位群と 20 単位群の改善率において有意差はみられなかったが、20 単位群の改善率は 10 単位群を上回っていた。
- 副次評価項目である平静時の皺については選択基準および除外基準に程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時にグレード 0 およびグレード 1 の被験者が、10 単位群で 62.2%（28/45 例）、20 単位群で 52.3%（23/44 例）、プラセボ群で 69.4%（34/49 例）存在したが、投与後の 10 単位群および 20 単位群の改善率はすべての観察時期で 80%を超えていた。
- 副次評価項目である被験者による皺の改善度評価では、10 単位群において、投与 1 週後および 4 週後に 84.1%（37/44 例）ともっとも高い改善率を示し、20 単位群においては投与 4 週後に 93.2%（41/44 例）ともっとも高い改善率を示した。投与 8 週後で 20 単位群の改善率が 10 単位群より有意に高かった（カイ二乗検定、 $p=0.035$ ）。
- その他の評価項目である被験者による満足度評価において観察期間全体をとおしての満足率は、10 単位群で 59.5%（25/42 例）、20 単位群で 65.9%（29/44 例）と 20 単

位群で高かった。しかし、投与 4 週後、16 週後および観察期間全体をとおしての満足率において、10 単位群と 20 単位群で有意差はみられなかった。

国内長期投与試験（909 試験）

- 主要評価項目の最大緊張時の皺の程度評価では、10 単位群、20 単位群ともに投与 4 週後で 90%を超える改善率を示し、改善率の群間比較を行った結果、いずれの投与回においても投与 4 週後で差は認められなかったが、投与 8 週後以降で 20 単位群の改善率が 10 単位群に比べて有意に高い観察時期が認められた（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。このことから、20 単位群における投与 8 週後以降の効果の低下は 10 単位群に比べて緩徐であり、効果がより長く持続することが示唆された。
- 主要評価項目である最大緊張時の皺の程度評価から算出した平均効果持続期間は、10 単位群で 14.8 週、20 単位群で 17.1 週であり、20 単位群の効果持続期間は 10 単位群に比べて有意に長かった（対応のない t 検定、 $p < 0.001$ ）。また、最大緊張時の皺の程度評価の改善率における群間比較の結果からも、20 単位群は 10 単位群に比べてより長く効果が持続することが示唆された。
- 副次評価項目である平静時の皺の程度については選択基準および除外基準において程度に関する規定を設定しなかったため、投与開始時にグレード 0 およびグレード 1 であった被験者が、10 単位群で 56.7%（102/180 例）、20 単位群で 59.6%（109/183 例）存在した。平静時の皺の程度評価の初回投与から 4 回目投与において、両群の改善率は投与 12 週後まで 80~90%前後に達していた。群間比較の結果、投与 12 週後まで差は認められなかったが、初回および 2 回目投与における投与 16 週後の 20 単位群の改善率は 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）。このことから、平静時の皺においても 20 単位群は 10 単位群と比べてより長く効果が持続することが示唆された。
- 副次評価項目である被験者による皺の改善度評価は、最大緊張時の皺の程度評価における改善率と同様に、投与 4 週後でもっとも高く、10 単位群では 80~90%台、20 単位群では 90%を超えていた。初回投与から 4 回目投与では、3 回目および 4 回目投与の 16 週後を除き、20 単位群の改善率は 10 単位群に比べて有意に高く（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）、医師による評価と異なり、被験者の評価においては投与後の比較的初期から群間の差が検出された。
- その他の評価項目である被験者による満足度評価では、初回投与から 5 回目投与までの投与 4 週後の満足率は、10 単位群で 60~70%台、20 単位群で 70~90%台であった。群間比較の結果、20 単位群の満足率は、5 回目投与を除くすべての観察時期において 10 単位群に比べて有意に高く（カイ二乗検定、 $p \leq 0.05$ ）、試験最終日に試験全体をとおしての満足度を調査した結果、20 単位群は 10 単位群に比べて有意に高かった（カイ二乗検定、 $p = 0.002$ ）。

【安全性における 10 単位と 20 単位の比較】

- 国内 3 試験を併合した 10 単位群および 20 単位群における有害事象の発現率は、それぞれ 82.7%（187/226 例）、75.9%（267/352 例）で、副作用の発現率は、それぞれ 31.0%（70/226 例）、33.5%（118/352 例）で、副作用では、10 単位群と 20 単位群の発現率は同様であった。

- 国内長期投与試験（909 試験）における投与回別の有害事象発現頻度を表 2.5.6-1 に、副作用発現頻度を表 2.5.6-2 に示した。投与回数の増加による有害事象の発現率の上昇は認められず、20 単位群の初回投与では 60.7%（111/183 例）で、10 単位の 45.0%（81/180 例）に比べ高い発現率を示したが、2 回目以降の投与では、忍容性に問題ない症例が投与を継続したことによる可能性は否定できないものの、10 単位群と 20 単位群で発現率に違いはなかった。有害事象別で見ると、眼の異常感、眼瞼下垂、注射部位疼痛、注射部位そう痒感および注射部位不快感は、初回投与での発現率は 2 回目以降に比べ高かった（表 2.7.4.2-8 参照）。なお、副作用では、20 単位群の初回投与では 29.0%（53/183 例）で、10 単位の 20.6%（37/180 例）と同様の発現率であり、2 回目以降の投与では 10 単位群 3.9%（5/127 例）～7.6%（13/172 例）、20 単位群 5.3%（5/95 例）～8.3%（2/24 例）であった。

表 2.5.6-1 国内長期投与試験における投与回別の有害事象発現頻度

	10 単位群			20 単位群			合計		
	有害事象 例数 (%) 件数	投与 例数 ^{a)}		有害事象 例数 (%) 件数	投与 例数 ^{a)}		有害事象 例数 (%) 件数	投与 例数 ^{a)}	
初回投与	81 (45.0) 139	180		111 (60.7) 210	183		192 (52.9) 349	363	
2 回目投与	87 (50.6) 141	172		86 (51.8) 151	166		173 (51.2) 292	338	
3 回目投与	75 (46.9) 120	160		56 (36.8) 104	152		131 (42.0) 224	312	
4 回目投与	48 (37.8) 68	127		31 (32.6) 45	95		79 (35.6) 113	222	
5 回目投与	9 (25.0) 13	36		5 (20.8) 9	24		14 (23.3) 22	60	

a) 投与例数は、各投与回における安全性評価対象の例数である。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とした。

表 2.5.6-2 国内長期投与試験における投与回別の副作用発現頻度

	10 単位群			20 単位群			合計		
	副作用 例数 (%) 件数	投与 例数 ^{a)}		副作用 例数 (%) 件数	投与 例数 ^{a)}		副作用 例数 (%) 件数	投与 例数 ^{a)}	
初回投与	37 (20.6) 50	180		53 (29.0) 78	183		90 (24.8) 128	363	
2 回目投与	13 (7.6) 15	172		10 (6.0) 11	166		23 (6.8) 26	338	
3 回目投与	7 (4.4) 8	160		9 (5.9) 18	152		16 (5.1) 26	312	
4 回目投与	5 (3.9) 5	127		5 (5.3) 6	95		10 (4.5) 11	222	
5 回目投与	2 (5.6) 2	36		2 (8.3) 2	24		4 (6.7) 4	60	

a) 投与例数は、各投与回における安全性評価対象の例数である。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とした。

- 国内長期投与試験（909 試験）における投与回別程度別^{*)}の有害事象では、高度の有害事象が初回投与時に 2 例（転移性乳癌、ネフローゼ症候群）および 3 回目投与時

^{*)} ある症例で、同一の有害事象（PT）を複数回発現した場合には、程度が高いほうをカウントした。全有害事象の集計および器官別大分類（SOC）別の集計も同様とした。

に 1 例（出血性胃潰瘍）がみられた。また、投与回数が増えるにしたがって重症化する有害事象は認められなかった。

- 国内 3 試験において、有害事象により試験を中止した症例は、10 単位群で 226 例中 6 例（2.7%）および 20 単位群で 352 例中 14 例（4.0%）であり、すべてが国内長期投与試験（909 試験）で登録された症例であった。また、初回投与後に中止した症例は 10 単位群で 3 例、20 単位群で 11 例、2 回目投与後で中止した症例は 10 単位群で 2 例、20 単位群で 2 例、3 回目投与後は 10 単位群で 1 例、20 単位群で 1 例あり、4 回目投与後、5 回目投与後に中止した症例はなかった。
- 重篤な有害事象はいずれも国内長期投与試験（909 試験）で報告されており、10 単位群で 2 例 3 件、20 単位群で 3 例 3 件が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

以上のことより、眉間の表情皺に対して、左右の皺眉筋に各 2 部位（鼻根側の起始部付近および中心部付近の合計 4 部位）および鼻根筋 1 部位に A 型ボツリヌス毒素として 4 単位ずつ分割し、合計 20 単位を筋肉内注射することにより、眉間の表情皺に対する高い有効性と安全性が得られ、再発時に再投与しても効果の減弱または増強を生じることなく、安全性上、特段の問題はないと考えられた。

2) 皺治療時の重篤な有害事象発現のリスクは疾患治療時に比べて低い

米国においては、FDA（Food and Drug Administration）によって、本剤が承認を受けてから 13.5 年間における瘻性斜頸などの疾患および美容領域の皺に対して使用したときに認められた有害事象に関する調査¹⁾が行われた。その結果、疾患治療時に認められた 406 例の有害事象のうち、重篤な有害事象は 217 例で、皺治療時に認められた有害事象 1031 例のうち重篤な有害事象は 36 例であり、皺治療における重篤な有害事象の発現率は、疾患治療に比べて低いことが示唆された。また、疾患治療時では死亡が 28 例認められたが、皺に対して使用した場合の死亡例はなかった。疾患に用いる投与量は皺に対する投与量に比べて多いこと、本剤の適用となる疾患を有する患者は治療対象の疾患以外の重篤な疾患を有している可能性があるなどの要因により、本剤を皺に対して使用した場合より、疾患治療に用いた場合のほうが、死亡を含む重篤な有害事象の発現が多くみられたと推測されている。この調査の報告から、皺に対して本剤を投与したときの重篤な有害事象発生のリスクは、瘻性斜頸などのように他の複雑な合併症を有する可能性のある患者に本剤を高用量（本調査での中央値は 110 単位）投与する場合に比べて低いと考えられる。

3) 本剤は単回投与で 3 ヶ月から 4 ヶ月の持続した有効性が得られる

眉間の表情皺を対象とした国内長期投与試験（909 試験）において、本剤投与後、最大緊張時の皺の程度が「中等度」以上に復するまでの期間を効果持続期間と定義し算出した。その結果、平均効果持続期間は 10 単位群で 14.8 週、20 単位群で 17.1 週で、本剤は 3 ヶ月から 4 ヶ月の長期にわたり効果が持続する。

4) 本剤のおもな有害事象は、ほとんどが本剤の局所作用により発現するものである

国内で実施した一般臨床試験（907 試験）、第Ⅲ相試験（908 試験）および長期投与試験（909 試験）の成績を併合した結果、発現率が 5%以上の有害事象は、本剤投与群 578 例において、鼻咽頭炎 33.0%（191 例 268 件）、頭痛 10.4%（60 例 74 件）、眼の異常感 10.4%（60 例 68 件）および眼瞼下垂 5.0%（29 例 31 件）であった。なお、プラセボ群 49 例における鼻咽頭炎の発現率は 8.2%（4 例 4 件）で、本剤投与群と比較すると低かった。その理由として、

鼻咽頭炎の発現率は、10 単位および 20 単位を反復投与し観察期間を 64 週間として実施した国内長期投与試験（909 試験）において、10 単位群 43.3%（78/180 例）、20 単位群 42.6%（78/183 例）と他の 2 試験に比べて高く、国内 3 試験を併合した際に、本剤投与群とプラセボ群の発現頻度の差に影響したと考えられた。また、治験責任医師等は、他の人からの感染などにより偶発的に発現した一般的な感冒（感染症）、季節的に発現したもの、本剤投与から発現までの日数などの理由により、すべての鼻咽頭炎の発現と本剤投与との関連性を否定した。

したがって、鼻咽頭炎以外の発現率 5%以上の比較的良好とみられた有害事象は、そのほとんどが局所的に発現したものであり、これらは本剤が、末梢の神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリン放出を阻害して筋弛緩作用を示すことに起因していると考えられた。

5) 本剤は眉間の表情皺に対する簡便な治療法である

眉間の表情皺に対する本剤以外の治療法には、前頭部に対するフェイスリフト手術や局所注入法がある²⁾。フェイスリフトは外科的手術であり侵襲性が高く、高度な技術と経験が要求される³⁾。また、外科的手術は、感染症を引き起こしたり、瘢痕を残すことがある。一方、局所注入法ではコラーゲンやヒアルロン酸などが充填剤として用いられている。コラーゲンでは注入部位に発赤や腫脹が出現することや皮膚に白いビーズ状の凸凹が残ることがあり⁴⁾、ヒアルロン酸を薄い皮膚に注入すると凹凸や色素沈着などがみられることがある⁵⁾。本剤は、施術に習熟すれば比較的短時間で安全に施注でき、少量の注射であるため侵襲性が少ない。また、施注後でも投与部位の皮膚自体に変化をあたえるものではないため、すぐに社会生活を営むことができる点で簡便かつ優れた治療法であると考えられる。

6) 本剤の適正使用の推進が可能となる

本剤は、現適応症である眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸では、施注手技などに関する講習を受けた医師に対してのみ使用を認めている。また、本剤は、定められた用法・用量を厳守のうえ使用されるべき薬剤であり、誤って使用された場合、重大な副作用の発現などの事故が起きることも考えられる。さらに、本剤は 5℃以下の冷所に保存すべき薬剤であり、保存剤を含んでいないので、調整後は速やかに使用することとし、また、施注後は A 型ボツリヌス毒素を失活させようとして廃棄するなど、保存から廃棄まで厳格に管理されなければならない。したがって、本剤の販売に際しては、使用する医療機関および医師に対して適切な薬剤の管理、用法・用量の周知徹底ならびに安全性情報の提供を欠かすことはできない。

しかしながら、現在、国内では「眉間の表情皺」を効能・効果として承認を受けている A 型ボツリヌス毒素製剤はないため、個人輸入によって持ち込まれた海外の製剤が何の規制も受けずに、皺治療をはじめとした美容領域において広く使用されているのが実状である。さらに、不正輸入した A 型ボツリヌス毒素製剤や、まったくの偽物が市場に出回っているケースも多い。この状況は、被施術者の安全性確保の観点からは決して好ましいことではなく、技術不足あるいは情報不足による不適切な使用や管理によって医療事故が引き起こされる可能性も否定できない。

こうした事態を回避するため、今回、「眉間の表情皺」の効能を取得することにより、他の 3 適応同様、医療機関や医師などを対象とした施注手技に関する講習を行うとともに、不適切な使用がなされないように本剤の適正使用に関する情報を積極的に提供していく予定である。

(2) リスク

1) 本剤の安全性に影響を及ぼす可能性がある外因性要因として施注技術が挙げられる

本剤の安全性に影響を及ぼす可能性がある外因性要因として施注技術があり、米国形成外科学会 (The American Society of Plastic Surgeons) の皺に対するボツリヌス毒素療法に関する方針声明の中にも、有害事象は薬剤によるもののほか施注技術によるものも存在することが記載されている⁶⁾。

施注技術はトレーニングや投与経験を積むことによって向上することが期待できる。施注技術の向上は、有害事象の発現頻度や程度の軽減など安全性の確保につながると考えられることから、国内試験開始時に実施したように、市販後においても適切な方法を用いた講習会などを実施する予定である。

2) 本剤は生物由来製品であり、未知の感染源混入のリスクがある

本剤の有効成分である A 型ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* により産生され、製造工程の初期段階においてウシ (心臓、血液、乳、骨格筋、膵臓) およびヒツジ (血液) 由来成分を使用している。また、本剤は添加剤として、人血清アルブミンを含有する。これらのヒトおよび動物に由来する原材料は、採取時のドナースクリーニングによる適格性の確認、製造工程での病原体への不活化・除去処理および感染防止が適切に実施されており、現在の科学水準に照らして妥当な感染症に対する安全対策を講じている。しかしながら、未知の感染症等、感染症伝播のリスクを完全に否定することはできない。

3) 投与部位周辺の感覚器である眼に関する有害事象の発現が多い

眼障害は、国内 3 試験の本剤投与群において 23.7% (137/578 例) の症例に発現した。プラセボを投与した場合には 8.2% (4/49 例) の症例に発現し、本剤を投与した場合とプラセボを投与した場合で発現率に明らかな差がみられた。また、国内 3 試験の単回 (初回) 投与時に発現した有害事象のみの重症度別^{a)}でみると中等度と判定された症例は 10 単位群で 0.9% (2/226 例)、20 単位群で 2.0% (7/352 例) で、プラセボ群はすべて軽度であった。なお、10 単位群および 20 単位群において高度と判定された症例はなかった。

眼障害に分類された事象は、眼の異常感 (症例報告書の記載: 眼瞼重感など)、眼瞼下垂、眼瞼浮腫、霧視および眼脂などであった。特に、眼瞼下垂は、本剤の薬理作用に基づく可能性を否定できず、眼瞼重感については、眼の周辺の筋肉の緊張が緩和されることにより生じると推察される。なお、眼の異常感で中等度の有害事象と判定された症例は、国内長期投与試験 (909 試験) の 10 単位群で初回投与後に発現した 1 例のみで、その他はすべて軽度であった (表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11b 参照)。また、眼瞼下垂で中等度の有害事象と判定された症例は、国内長期投与試験 (909 試験) の 20 単位群で初回投与後に発現した 2 例および同一の症例で 2 回目、3 回目投与後に発現した 1 例の合計 3 例で、その他はすべて軽度であった (表 2.7.4.2-9、表 2.7.6.5-11a 参照)。眼の異常感および眼瞼下垂は 20 単位群での発現が 10 単位群より多かったものの後遺症があった症例はなく、眼の異常感 (症例報告書の記載: ドライアイ) の 1 例を除くすべての症例で軽快または回復していた。

^{a)} ある症例で、同一の有害事象 (PT) を複数回発現した場合には、程度が高いほうをカウントした (重症度の程度の順位は、不明<軽度<中等度<高度)。全有害事象の集計および器官別大分類 (SOC) 別の集計も同様とした。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

しかしながら、このような眼障害が報告されたものの、本剤の治療効果として被験者自身に判定してもらった満足度評価の結果より、国内 3 試験において被験者の満足度は得られていた。

2.5.7 参考文献

製品開発の根拠 (2.5.1) 参考文献

- 1) 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－. (株)文光堂, 2004:198-206.
- 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) 今山修平. しわについての基礎知識. In: 松永佳世子, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 11 ケミカルピーリングとコラーゲン注入のすべて－美容皮膚科最前線－. (株)文光堂, 2001:146-58
- 4) Foster JA, Wulc AE, Holck DEE. Cosmetic indications for botulinum A toxin. *Semin Ophthalmol*. 1998;13(3):142-8.
- 5) Carruthers A, Carruthers JDA. Botulinum toxin in the treatment of glabellar frown lines and other facial wrinkles. In: Jankovic J, Hallert M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York:Dekker, 1994:577-95.
- 6) 2005 Cosmetic surgery national data bank Statistics. The American Society of Aesthetic Plastic Surgery.
- 7) 審美医療の動向 1)美容外科の動向. In: 審美医療 (審美歯科・美容外科) の展望と戦略. (株)矢野経済研究所 大阪支社. 2005:4-13.
- 8) 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.
- 9) Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12: 924-7.
- 10) Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:17-21.
- 11) Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:1018-22.
- 12) Carruthers A, Carruthers J, Said S. Dose-ranging study of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar rhytids in females. *Dermatol Surg*. 2005;31(4):414-22.
- 13) Blitzer A, Binder WJ, Aviv JE, Keen MS, Brin MF. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997;123(4):389-92.
- 14) Lowe NJ, Maxwell A, Harper H. Botulinum A exotoxin for glabellar folds: A double-blind, placebo controlled study with an electromyographic injection technique. *J Am Acad Dermatol*, 1996;35:569-72.
- 15) Matsudo PK. Botulinum toxin for correction of fronto-glabella wrinkles: preliminary evaluation. *Aesth Plast Surg*, 1996;20:439-41.
- 16) Guyuron B, Huddleston SW. Aesthetic indications for botulinum toxin injection. *Plast Reconstr*

- Surg, 1994;93(5):913-8.
- 17) Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binder W, Prystowsky J, Smith H, Brin M. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo controlled study. *Plast Reconstr Surg*, 1994;94(1):94-9.
 - 18) Keen M, Kopelman JE, Aviv JE, Binder W, Brin M, Blitzer A. Botulinum toxin A: a novel method to remove periorbital wrinkles. *Facial Plast Surg*, 1994a;10(2):141-6.
 - 19) Foster JA, Barnhorst D, Papay F, Mae Oh P, Wulc AE. The use of botulinum A toxin to ameliorate facial kinetic frown lines. *Ophthalmol*, 1996;103(4):618-622.
 - 20) Garcia A and Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. *Dermatol Surg*, 1996;22(1):39-43.
 - 21) Guerrissi J and Sarkissian P. Local injection into mimetic muscles of botulinum toxin A for the treatment of facial lines. *Ann Plast Surg*, 1997;39(5):447-53.
 - 22) Pribitkin EA, Greco TM, Goode RL, Keane WM. Patient selection in the treatment of glabellar wrinkles with botulinum toxin type A injection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997;123(3):321-6.
 - 23) Olver JM. Botulinum toxin a treatment of overactive corrugator supercilii in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:528-33.
 - 24) Klein AW, Wexler P, Carruthers A, Carruthers J. Treatment of facial furrows and rhytides. *Dermatol Clin*, 1997;15(4):595-607.
 - 25) Michelow BJ and Guyuron B. Rejuvenation of the upper face. *Clin Plast Surg*, 1997;24(2):199-212.
 - 26) Ellis DAF and Tan AKW. Cosmetic upper-facial rejuvenation with botulinum. *J Otolaryngol*, 1997;26:92-6.
 - 27) Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. Botulinum A toxin for glabellar wrinkles. *Dermatol Surg*, 1998;24(11):1181-3.

安全性の概括評価 (2.5.5) 参考文献

- 1) American society of plastic surgeons, executive committee. Policy statement Administration of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112(5):4S-5S.

ベネフィットとリスクに関する結論 (2.5.6) 参考文献

- 1) Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US food and drug administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):407-15.
- 2) 山下理絵. 美容と化粧. In: 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会, editor. アンチエイジング医学の基礎と臨床. (株)メジカルビュー社, 2004:229-32.
- 3) 野平久仁彦, 新富芳尚. 顔面除皺術・脂肪吸引術. In: 漆畑修, 宮地良樹, 本田光芳, editors. 美容皮膚科プラクティス. (株)南山堂, 1999:321-7.
- 4) 征矢野進一. コラーゲン注入後の注意点. In: 松永佳世子, 宮地良樹, 瀧川雅浩, editors. 皮膚科診療プラクティス 11 ケミカルピーリングとコラーゲン注入のすべてー美容皮膚科最前線ー. (株)文光堂, 2001:206-19.
- 5) 征矢野進一. 生体用注入剤ーコラーゲン・ヒアルロン酸ー. In: 久保田潤一郎, editor. 外来で容易にできる若返り美容医療の実際ーアンチエイジング医療とスキンケアー. (株)永井書店, 2004:48-59.
- 6) American society of plastic surgeons, executive committee. Policy statement Administration of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(5):4S-5S.