

## 2.2 緒言

A 型ボツリヌス毒素精製神経毒素複合体は、現在 BOTOX<sup>®</sup>、BOTOX<sup>®</sup> Cosmetic、VISTABEL<sup>®</sup>、VISTABEX<sup>®</sup>及びボトックスビスタ<sup>®</sup>注用（以下、「本剤」という）として販売されている。本剤は、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* より産生される A 型ボツリヌス毒素を有効成分として含有する。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。本剤を治療量で筋肉内注射すると、筋の部分的かつ可逆的な化学的除神経が生じる。

1973 年、Scott らは、A 型ボツリヌス毒素をサル之眼筋に用いて全身性の毒性を認めることなく外眼筋収縮の抑制を得ることができたと報告した。この報告を契機に、A 型ボツリヌス毒素の筋弛緩作用の非臨床及び臨床における研究が行われ始めた。海外で実施された臨床試験で確立された有効性及び安全性のプロファイルに基づき、本邦でも本剤の臨床試験が実施された。本邦においては、ボトックス注用<sup>®</sup>100 単位が眼瞼痙攣を効能・効果として 1996 年に初めて輸入承認され、その後、効能追加として片側顔面痙攣（2000 年）及び痙攣性斜頸（2001 年）の適応が承認されている。

研究から、日本人女性は高い割合で自身の容貌、とりわけ老化が顔に表れることに不満を感じていることが示されている (Etcoff et al., 2004)。顔に繰り返し表情を作ることによって顔の皺が形成され、表情筋の伸縮により形成される動的な皺から時間とともに平静時にも認識される静的な皺へと変化する。顔面上部に形成される表情皺には、額の皺 (forehead lines、以下 FHL)、眉間の垂直の皺 (glabellar lines、以下 GL) 及び眼窩周囲に生じる「カラスの足あと (crow's feet lines、以下 CFL)」等がある。これらの皺の発現は、老化の外見的な徴候と一致するものであり、自尊心、魅力及びコミュニケーションへの悪影響と関連している (Cox and Finn, 2005; Khan, 2001; Singh et al, 2006)。

現在、顔面の表情皺に対する美容的処置は、多くの国々で社会的に受け入れられてきている (Sarwer et al, 2005)。顔面上部の皺の外観の消失又は減少を目的とした美容医療分野での本剤の使用は、顔面筋への治療として投与を受けていた患者に 1990 年代初頭に初めて報告された (Blitzer et al, 1993; Borodic, 1992; Carruthers and Carruthers, 1992; Clark and beris, 1989)。本剤による GL の治療に関する臨床試験は、海外 (Carruthers et al, 2004) 及び本邦 (Harii and Kawashima, 2008; Kawashima and Harii, 2009) で実施された。2009 年、本剤は販売名をボトックスビスタ<sup>®</sup>注用 50 単位として、「65 歳未満の成人における眉間の表情皺」の適応にて本邦で承認された。

今般、本剤の既承認の適応である GL に「65 歳未満の成人における目尻の表情皺 (CFL)」の効能・効果を追加するための承認申請を行うこととした。解剖学的には、CFL の治療領域と GL の治療領域は異なることから、CFL の臨床試験は異なる投与レジメン（用量及び注射パターン）を用いて安全性及び有効性を評価した。

本申請資料には、評価資料として本邦で実施した本剤の CFL に対する 2 つの第 3 相試験 (191622-114 試験及び 191622-122 試験) の試験成績を示す。プラセボを対照として CFL の治療を評価した長期試験 (191622-114 試験) のデータから、本剤は日本人の CFL に対し十分な効果を有し、安全性上も特段の問題はないことが示唆された。CFL と GL の同時治療 (CFL+GL) を評価した長期試験 (191622-122 試験) では、本剤の有効性及び安全性のプロファイルをさらに裏付ける結果が示され、臨床現場における同時治療の可能性に対応できる

ことが示唆された。これらの国内臨床試験において、本剤による CFL のみの治療及び CFL と GL の同時治療に関する新たな安全性に関する所見は認められなかった。

また、本申請資料には本剤の CFL に対する 5 つの海外臨床試験（2 つの第 2 相試験及び 3 つの第 3 相試験）を参考資料として含める。これらの臨床試験データを基に、本剤の CFL の適応が 2013 年に FDA（米国食品医薬品局）、それに続き欧州連合（EU）及び世界のその他の地域で承認された。アラガン社は、これらの海外データに国内臨床試験データを合わせて検討した結果、本申請資料は本剤の CFL に対する適応承認取得に十分な根拠が提示されていると考える。

効能・効果の追加に伴う添付文書（案）を 1.8 添付文書（案）に示す。