2.5　臨床に関する概括評価

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
目次 1
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧表 4
要約 5
1　製品開発の根拠 6
1.1　適応症 6
1.2　科学的背景 6
1.3　臨床開発プログラム 7
1.4　規制当局の助言及び指導 9
2　生物薬剤の概要 9
3　臨床薬理の概要 10
4　有効性の概要 10
4.1　有効性を裏付ける臨床試験の記述 10
4.2　有効性の評価指標と解析方法 12
4.2.1　主要有効性評価指標及び解析 13
4.2.2　非主要有効性評価項目 14
4.2.2.1　副次的有効性評価指標及び解析 14
4.2.2.2　その他の有効性評価指標及び解析 15
4.3　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の CFL の特性 15
4.4　有効性の結果 17
4.4.1　主要評価項目 17
4.4.2　非主要評価項目 20
4.4.2.1　副次的評価項目 20
4.4.2.2　その他の有効性評価項目 21
4.4.3　CFL と GL の同時治療（CFL+GL）の有効性 22
4.4.4　部分集団における有効性 24
4.4.5　効果の持続及び／又は耐薬性 24
4.4.5.1　効果持続時間 25
4.4.5.2　反復投与の有効性 26
4.4.6　用法・用量に関する臨床情報 30
5　安全性の概要 30
5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量 31

5.2　治験治療下で発現した有害事象（TEAE）..... 32
5.2.1　全ての TEAE..... 33
5.2.1.1　多くみられた TEAE..... 35
5.2.1.2　治療との因果関係が否定できない TEAE..... 36
5.2.1.3　死亡、その他の重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE..... 38
5.2.1.3.1　死亡..... 38
5.2.1.3.2　重篤な TEAE..... 38
5.2.1.3.3　中止に至った TEAE..... 38
5.2.2　他の重要な安全性所見..... 39
5.2.2.1　毒素拡散の可能性（PSOT）..... 39
5.2.2.2　バイタルサイン、身体的所見及び神経学的評価..... 40
5.2.2.3　血清中毒素中和抗体..... 40
5.2.3　特別な患者集団及び状況下における安全性..... 40
5.2.4　治療中止後の影響、過量投与及び薬物乱用..... 40
5.2.5　市販後データ..... 41
6　ベネフィットとリスクに関する結論..... 41
7　引用文献..... 43

表一覧

表 4.1-1　本剤の CFL に対する国内試験..... 11
表 4.1-2　本剤の CFL に対する海外試験..... 12
表 4.2-1　本剤の CFL に対する有効性評価指標..... 13
表 4.3-1　本剤の CFL に対する国内試験：用量別内訳（ITT 解析対象集団）..... 15
表 4.3-2　本剤の CFL に対する国内試験：用量別の人口統計学的特性及び CFL の特性（ITT 解析対象集団）..... 16
表 4.4.1-1　海外 098 試験及び 099 試験との比較における、本剤の CFL に対する国内 114 試験の主要な有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A 又は FWS を用いた評価で治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）..... 19
表 4.4.2.1-1　本剤の CFL に対する国内 114 試験の副次的な有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価及び被験者による SGA-CFL を用いた評価及び SPA での、治療サイクル 1 の 30 日目における CFL の改善（ITT 解析対象集団）..... 21
表 4.4.3-1　本剤の CFL に対する国内 122 試験の有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価及び被験者による SGA-CFL を用いた評価及び SPA において治療サイクル 1 の 30 日目に CFL が改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）..... 23
表 4.4.5.1-1　本剤の CFL に対する国内 114 試験における効果持続時間の海外 098 試験及び 099 試験との比較： Kaplan-Meier 法で推定した治療サイクル 1 の中央値（ITT 解析対象集団）..... 26

表 5-1　本剤の CFL に対する安全性評価指標 31
表 5.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：治験薬投与期間（安全性解析対象集団） 32
表 5.2.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団） 34
表 5.2.1.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：いずれかの投与群において 2%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団） 35
表 5.2.1.2-1　本剤の CFL に対する国内試験：治療との因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団） 37
表 5.2.2.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：PSOT 及び神経学的事象（安全性解析対象集団） 39

図一覧

図 1.3-1　本剤の CFL に対する臨床開発プログラム 8
図 4.4.1-1　本剤の CFL に対する国内 114 試験の主要な有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価で治療サイクル 1 に最大緊張時の CFL が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団） 18
図 4.4.3-1　本剤の CFL に対する国内 122 試験の有効性の結果：治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL が治療サイクル 1 に「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団） 22
図 4.4.5.2-1　本剤の CFL に対する国内 114 試験における反復投与の有効性の結果：治療サイクル別の治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価した CFL の程度が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団） 28
図 4.4.5.2-2　本剤の CFL に対する国内 122 試験における反復投与の有効性の結果：治療サイクル別の治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価で CFL の程度が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団） 29

略号一覧表

ANOVA	分散分析
BOTOX	A 型ボツリヌス毒素精製神経毒素複合体（米国での名称はオナボツリヌムトキシン A）
CFL	目尻の表情皺
CFL+GL	目尻の表情皺及び眉間の表情皺（同時治療）
CI	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	治験総括報告書
FDA	米国食品医薬品局
FHL	額の表情皺
FLO-11	顔の皺による影響についての 11 項目の質問票
FLSQ	顔の皺に関する満足度についての質問票
FWS	写真数値化ガイド付き顔面皺尺度
FWS-A	アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GL	眉間の表情皺
ICH	医薬品規制調和国際会議
ISS	安全性統合概要
ITT	intent-to-treat
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MID	意義のある最小変化
PMDA	医薬品医療機器総合機構
PSOT	毒素拡散の可能性
PSUR	定期的安全性最新報告
PRO	被験者の報告によるアウトカム
SGA-CFL	目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価
SPA	年齢の自己認識
TEAE	治験治療下で発現した有害事象
Unit（U）tx	BOTOX® 1 単位（U）は、溶解してマウスに腹腔内投与した場合の致死量の中央値に相当治療
Unit（U）	BOTOX® 1 単位（U）は、溶解してマウスに腹腔内投与した場合の致死量の中央値に相当

要約

本「臨床に関する概括評価」では、65 歳未満の日本人成人における本剤による目尻の表情皺（CFL）の治療の有効性及び安全性データを示す。

国内臨床試験には、中等度から高度の CFL を有する 401 例が登録された。2 つの無作為化、二重盲検第 3 相試験において、本剤 24 単位及び 12 単位による CFL のみの治療（CFL、N = 300）及び CFL と既承認の適応症である眉間の表情皺（GL）との同時治療（CFL+GL、N = 101）を検討した。本剤による CFL に対する試験では、本剤 24 単位、12 単位ともにプラセボとの比較において主要評価項目及び全ての副次的評価項目が達成され（$p < 0.001$）、最大 5 回の治療サイクルにわたり治療効果が認められた。本剤による CFL と GL の同時治療の試験では、最大 4 回の治療サイクルにわたる CFL の治療効果を裏付ける根拠が得られた。

本剤による CFL に対する試験では、有効性の主要評価指標に基づく全ての評価項目について、本剤 24 単位に本剤 12 単位を数値的に上回るレスポンダーの割合が認められた。本剤 24 単位に、本剤 12 単位を上回る有効性が最大 5 回の治療サイクルにわたり一貫して示された。最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）の CFL の程度が「中等度」又は「高度」から治療サイクル 1 の 30 日目に「軽度」又は「なし」に改善するという有効性の主要評価項目に関する効果持続時間の中央値は、本剤 24 単位が 95.0 日（3.2 箇月）、12 単位が 85.0 日（2.8 箇月）であった。別の臨床的に重要なレスポンダーの定義である、最大緊張時の CFL の程度の 1 段階以上の改善については、効果持続時間の中央値は、本剤 24 単位が 118.0 日（3.9 箇月）、12 単位が 92.0 日（3.1 箇月）であった。有効性に関する全てのデータを考慮すると、本剤の用量は投与間隔を 3 箇月以上として 12～24 単位を推奨する。

CFL 治療に用いた両用量の忍容性は良好で、安全性の所見は本剤の既知の局所作用と一致していた。治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（TEAE）は注射部位出血、注射部位内出血及び眼瞼下垂で、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また、毒素の遠隔拡散の可能性を示唆する事象はなかった。さらに、本剤に対する中和抗体が産生された被験者もいなかった。本剤による CFL のみの治療及び CFL と GL の同時治療の全体的なリスク・ベネフィット比は肯定的なものであった。本剤 12 単位と比較して同様の安全性プロファイル及び優れた有効性プロファイルであったことに基づき、CFL 治療の用量として本剤 12～24 単位を推奨する。

本申請に際し、本剤の CFL に対する 2 つの主要国内臨床試験結果を評価資料、海外臨床試験結果を参考資料として提出する。

1　製品開発の根拠

A 型ボツリヌス毒素精製神経毒素複合体は、現在 BOTOX®、BOTOX® Cosmetic、VISTABEL®、VISTABEX®及びボトックスビスタ®注用（以下「本剤」）として販売されている。本剤は医薬品有効成分としてボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）由来の A 型ボツリヌス毒素を含有する。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、筋の部分的な化学的除神経が生じ、その結果、筋活性が局所的に低下する。時間の経過とともに筋の神経再支配が起こり、局所的な筋力低下は回復する。

国内ではボトックス注用®100 単位が眼瞼痙攣の治療薬として 1996 年に初めて輸入承認され、その後、片側顔面痙攣（2000 年）及び頚部ジストニア（2001 年）が追加適応として承認された。2009 年には、ボトックスビスタ®注用 50 単位が GL、すなわち眉間の垂直な皺の治療に対して国内で承認された（承認番号 22100AMX00398）。承認は、GL に対する本剤の 3 件の国内臨床試験の結果及び海外臨床試験からの参考データに基づくものであった。

CFL 治療における本剤の作用機序は GL と同一であるが、用量及び投与パターンが異なる。アラガン社が実施した本剤の CFL に対する海外臨床試験で得られた有効性データ及び安全性データに基づき、2013 年に米国食品医薬品局（FDA）により本剤による CFL 治療が承認され、同様に欧州連合（EU）やその他の国でも承認された。一方、日本においては医師が CFL の治療に本剤を使用している事例があるが、これは適応外使用であり、日本人被験者における臨床試験データにより裏付けられていない。そこでアラガン社は、CFL 治療の承認申請を目的として、CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の有効性及び安全性を評価するための国内臨床試験を実施した。

1.1　適応症

適応症は 65 歳未満の成人における目尻の表情皺である。

1.2　科学的背景

皮膚の老化は避けられないことであり、遺伝的要因、解剖学的要因、年齢的要因、環境要因など、様々な要因が関与する（Dulguerov 及び D'Souza、2011）。顔の表情を繰り返すことにより顔面に表情皺ができ、筋収縮の時にだけ見られていた皺（動的皺）が時間の経過とともに平静時でも見られる皺（静的皺）へと変容する。この老化の徴候が最初に現れる顔面の領域のひとつが眼窩周囲であり、目尻の表情皺が形成される（Carruthers ら、2008）。顔面の表情皺の進行は老化の外見的な徴候と一致し、自尊心や魅力、身体イメージ、他人とのコミュニケーションに悪影響を及ぼすことがある（Cox 及び Finn、2005；Khan、2001；Singh ら、2006）。

本剤による顔面上部の表情皺（CFL、GL 及び／又は額の表情皺［FHL］）の消失又は軽減は、1990 年代前半に顔面筋に治療として投与を受けた患者に最初に報告された（Blitzer ら、1993；Borodic、1992；Carruthers 及び Carruthers、1992；Clark 及び Berris、1989）。顔面上部の表情皺に対する本剤の小規模な臨床試験の結果は広く文献に報告され（Keen ら、

1994）、治療効果は一貫して好ましく、患者の満足度は高く、安全性プロファイルも許容可能なものであった（Carruthers 及び Carruthers、2009）。

解剖学的に、CFL の治療部位は GL の治療部位とは異なる。したがって、別の治療レジメンを必要とし、安全性・有効性評価を別途行う必要がある。CFL の下層にある 眼輪筋は、眼瞼の閉眼を司る広く薄い筋肉である。目を取り囲み保護している組織は血管が多く、眼瞼の皮膚は繊細である。CFL は、眼輪筋そのものの収縮（目を細める）や周辺にある頬や口のより大きな筋肉の動き（微笑）によって目の外角（外眼角）周辺に生じる。

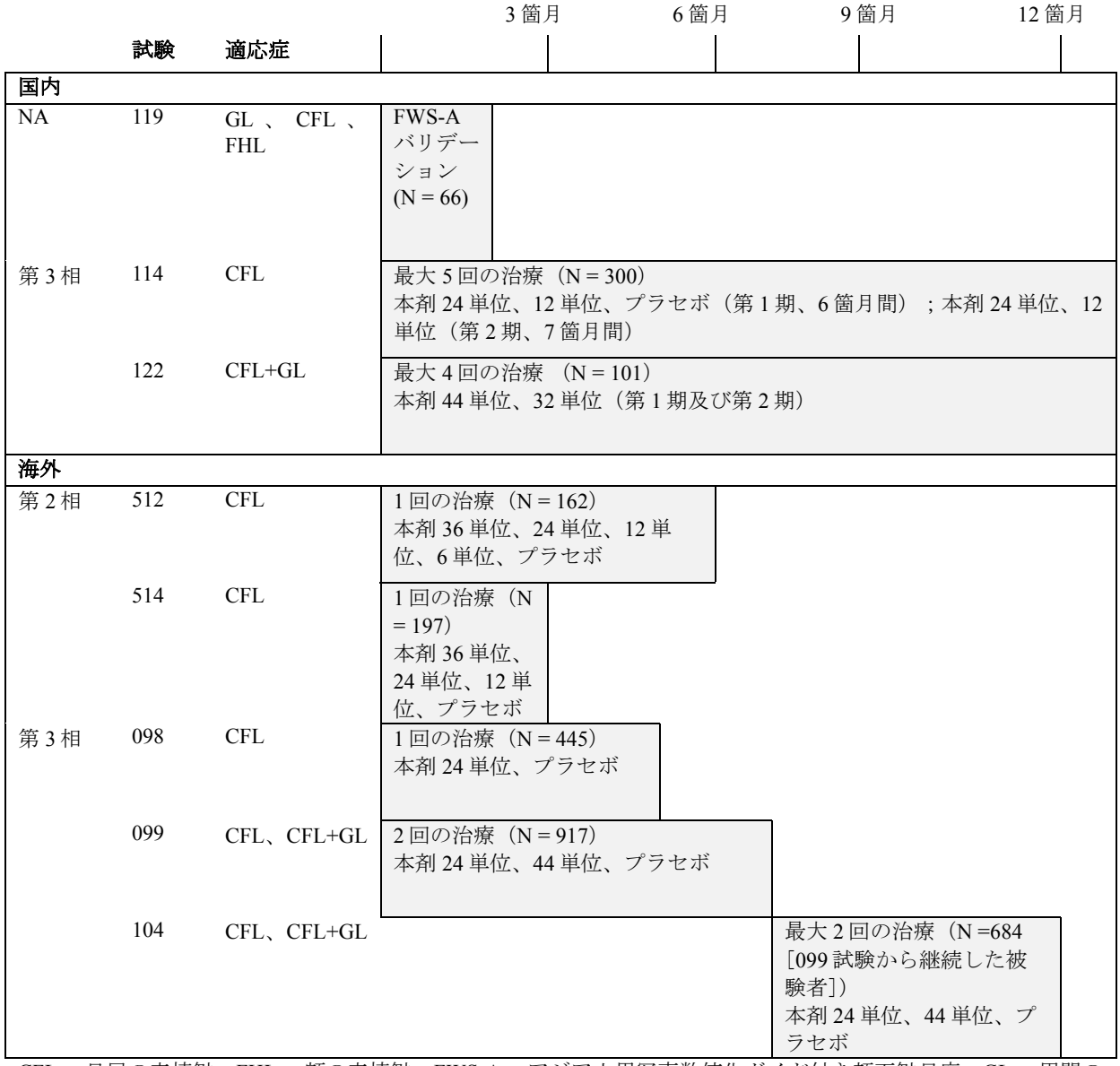
2 つの CFL の形態学的試験（Kane、2003；Park、2012）では、CFL の出現には特徴的なパターンがあることが報告され、患者に至適な治療効果をもたらすためには、眼輪筋内の微妙に異なる位置に注射する手技を用いることを提唱している。CFL に対する安全で有効な治療レジメンは臨床現場で認知されており（Carruthers ら、2004［コンセンサスガイドライン］；Lowe ら、2002）、顔面上部の複数領域の表情皺を同時に治療することで、さらに自然で穏やかな外見と患者の高い満足が得られることが報告されている（Carruthers ら、2008；Flynn、2006）。

本剤による美容的治療に関連した患者への影響や満足度を示す科学的な測定値が、被験者の報告によるアウトカム（PRO）の様々な尺度を用いて多くの文献に報告されている（Fagien 及び Carruthers、2008；Sadick、2008）。したがって、治療によるベネフィットを示し、治験責任（分担）医師による治療効果の評価を裏付けるために、本剤の CFL に対する臨床試験において、信頼性の高い PRO 評価指標を用いた被験者による評価（5.3.5.4：PRO Dossier）を実施した。

1.3　臨床開発プログラム

本申請における本剤の CFL に対する臨床開発プログラムは、8 つの臨床試験で構成される（図 1.3-1）。3 試験（191622-119、191622-114 及び 191622-122、以下それぞれ 119 試験、114 試験及び 122 試験とする）は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って本邦で実施された。5 試験（191622-512、191622-514、191622-098、191622-099 及び 191622-104［099 の継続試験］、以下それぞれ 512 試験、514 試験、098 試験、099 試験及び 104 試験とする）は、北米及び欧州で ICH ガイドライン及び GCP に従って実施された。国内試験と海外試験を合わせると、本剤の CFL に対する臨床開発プログラムには、国内 467 例（119 試験［治療を実施していない、バリデーション試験］の 66 例、第 3 相 114 試験及び 122 試験の 401 例）及び海外（512 試験、514 試験、098 試験、099 試験及び 104 試験）1721 例の計 2188 例のデータが含まれる。

図 1.3-1 本剤の CFL に対する臨床開発プログラム



CFL = 目尻の表情皺；FHL = 額の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；N = 数；NA = 該当せず

CFL 治療が行われた試験では、中等度から高度の CFL を有する成人被験者に左右の眼輪筋の外側各 3 部位、計 6 部位に投与した。CFL と GL の同時治療が行われた試験では、被験者は中等度から高度の GL も有し、GL に対して 5 部位（鼻根筋 1 部位及び左右の皺眉筋 2 部位）に投与し、CFL 領域及び GL 領域を合わせて 11 部位に投与した。

本「臨床に関する概括評価」に記載した用量は全ての治療部位を合わせた総投与量である。CFL のみの治療で検討した本剤の用量は、6 単位、12 単位、24 単位及び 36 単位であった。CFL と GL の同時治療で検討した本剤の用量は、44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）及び 32 単位（CFL 12 単位 + GL 20 単位）であった。GL に対する 20 単位は既承認の用法・用量に従って投与した（本邦では 20 単位が GL に対する最大承認用量）。

1.4　規制当局の助言及び指導

アラガン社は[redacted] 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を求めた。

[redacted]面談（20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日）での PMDA からの[redacted]を基に下記の内容を[redacted]た。

- [redacted]した [redacted]。
- [redacted]た [redacted]。
- [redacted]こと [redacted]。

[redacted]助言（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）において PMDA から得た助言及び合意事項は下記のとおりであった。それらの助言は[redacted]た。

- [redacted]した。
- [redacted]こと [redacted]。
- [redacted]こと [redacted]。
- [redacted]こと。
- [redacted]が得られた [redacted]。
- [redacted]した [redacted]。
- [redacted]加えた [redacted]。
- [redacted]こと [redacted]。
- [redacted]こと [redacted]。
- [redacted]した [redacted]。
- [redacted]こと [redacted]。
- [redacted]こと [redacted]。

2　生物薬剤の概要

本剤は注射投与にのみ使用する非経口溶液である。本申請に記載する全ての臨床試験で使用した製剤は、現在承認販売されているボトックス製品と同一である。したがって、本項は該当しない。

3　臨床薬理の概要

本剤はその化学的複雑性及び極めて高い力価と分析感度から、ヒトにおける薬物動態プロファイルを検討する機会が限られている（Notermans and Nagel、1989）。そのため、適応の如何によらずヒトでの薬物動態試験は実施されていない。本剤の臨床薬理については過去の承認申請において広く検討されており、新たなデータは入手されていない。したがって、本項は該当しない。

4　有効性の概要

本剤の CFL に対する臨床開発プログラムにおける全ての試験で、日本向けに定義した有効性の主要評価項目である、「最大緊張時の CFL の程度がベースライン時の中等度又は高度から治療サイクル 1 の 30 日目に軽度又はなしに改善」について、本剤による CFL 治療はプラセボより優れていた（$p < 0.001$）。全ての副次的評価項目及びその他の評価項目も、主要評価時点及び反復投与サイクルで同様に達成された。本剤による CFL と GL の同時治療を実施した臨床試験では、反復投与による CFL 治療の有効性を裏付ける結果が得られた。

4.1　有効性を裏付ける臨床試験の記述

本剤の CFL に対する臨床開発プログラムの一環として、本邦では 3 つの臨床試験が実施された（表 4.1-1）。バリデーション試験の 119 試験では、日本人被験者 66 例を対象として、FWS-A の評価者間信頼性及び評価者内信頼性を検討した。FWS-A は、本剤の CFL に対する 114 試験では有効性の主要評価指標として、CFL と GL の同時治療を実施した 122 試験では主な有効性の評価指標として用いられた。

114 試験では、本申請に記載する本剤による CFL 治療の有効性の主な根拠が得られた。本治験は、日本人被験者 300 例を対象として、本剤 24 単位及び 12 単位の単回投与及び反復投与による CFL 治療を評価する、13 箇月間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験であった。被験者には最大 2 回の治療サイクル（第 1 期、6 箇月間）において本剤又はプラセボを投与し、その後、再治療基準を満たした場合に全ての被験者が最大 3 回の治療サイクル（第 2 期、7 箇月間）で本剤の投与を受けた。

122 試験では、本剤による CFL 治療の裏付けとなる根拠が得られた。本治験は、日本人被験者 101 例を対象として、本剤 44 単位及び 32 単位（CFL に 24 単位又は 12 単位及び GL に 20 単位）の単回及び反復投与による CFL と GL の同時治療を検討する、13 箇月間の多施設共同、無作為化、二重盲検第 3 相試験であった。122 試験では、本剤による CFL と GL の同時治療を 4 回の治療サイクルにわたり評価したが、プラセボ対照は設けず、有効性については主要評価項目も副次的評価項目も設定しなかった。

表 4.1-1 本剤の CFL に対する国内試験

試験番号／目的	登録被験者／試験対象	治療部位	割り付け／投与群（被験者数）	期間／治療サイクル
191622-119／FWS-A の評価者間信頼性及び評価者内信頼性	N = 66／最大緊張時及び平静時に顔面上部の表情皺（CFL、GL、FHL）がなし、軽度、中等度から高度の 65 歳未満の成人	NA	NA	1 日／NA
第 3 相 191622-114／プラセボとの比較による、本剤による CFL 治療の安全性及び有効性	N = 300／最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する 65 歳未満の成人	CFL	2:2:1:1／ 本剤 24 単位/24 単位（N = 104） 本剤 12 単位/12 単位（N = 99） プラセボ/本剤 24 単位（N = 48） プラセボ/本剤 12 単位（N = 49）	13 箇月／治験実施計画書の基準に基づく最大 5 回の治療 第 1 期 1～180 日目：本剤 24 単位又は 12 単位又はプラセボによる最大 2 回のサイクル 第 2 期 180～390 日目：本剤 24 単位又は 12 単位による最大 3 回のサイクル
第 3 相 191622-122／本剤による CFL と GL の同時治療の安全性及び有効性	N = 101／最大緊張時で中等度から高度の CFL 及び最大緊張時で中等度から高度の GL を有する 65 歳未満の成人	CFL+GL	1:1 / 本剤 44 単位（N = 48） 本剤 32 単位（N = 53）	13 箇月／治験実施計画書の基準に基づく最大 5 回の治療 第 1 期 1～180 日目：本剤 44 単位又は 32 単位による最大 2 回のサイクル 第 2 期 180～390 日目：本剤 44 単位又は 32 単位による最大 3 回のサイクル

CFL = 目尻の表情皺；FHL = 額の表情皺；GL = 眉間の表情皺；N = 数；NA = 該当せず
注：122 試験では最大 5 回の治療サイクルが認められたが、被験者は治験期間内に 4 回までしか再治療基準を満たさなかった。
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要 表 1.1-1

5 つの海外試験において本剤の CFL に対する有効性をさらに裏付ける根拠が得られている（表 4.1-2）。いずれの試験も多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。第 2 相試験では 359 例を対象として本剤の 6～36 単位の用量が検討され、第 3 相試験の用量として 24 単位が選択された。第 3 相試験では 1,362 例を対象として、24 単位による CFL 治療及び 44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）による CFL と GL の同時治療を単回投与及び反復投与において評価した。104 試験（099 試験の継続試験）に移行したプラセボ投与被験者は、本剤 44 単位又はプラセボのいずれかの群に再度無作為割り付けされた。104 試験を完了した被験者は、最大 4 回の治療サイクル（099 試験で 2 回及び 104 試験で最大 2 回）で本剤 24 単位、44 単位又はプラセボの投与を受けた。

表 4.1-2 本剤の CFL に対する海外試験

試験番号／目的	登録被験者／試験対象	治療部位	割り付け／投与群（被験者数）	期間／治療サイクル
第 2 相 191622-512／本剤による CFL 治療の安全性及び有効性のプラセボとの比較	N = 162／最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する成人	CFL	1:1:1:1:1／本剤 36 単位（N = 33） 本剤 24 単位（N = 31） 本剤 12 単位（N = 33） 本剤 6 単位（N = 33） プラセボ（N = 32）	6 箇月／1 日目に単回投与
第 2 相 191622-514／本剤による CFL 治療が未治療の GL 領域及び FHL 領域に及ぼす影響；本剤による CFL 治療の安全性及び有効性のプラセボとの比較	N = 197／最大緊張時で中等度から高度の CFL 並びに最大緊張時で軽度、中等度から高度の GL 及び FHL を有する成人	CFL	1:1:1:1／本剤 36 単位（N = 49） 本剤 24 単位（N = 49） 本剤 12 単位（N = 50） プラセボ（N = 49）	3 箇月／1 日目に単回投与
第 3 相 191622-098／本剤による CFL 治療の安全性及び有効性のプラセボとの比較	N = 445／最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する成人	CFL	1:1／本剤 24 単位（N = 222） プラセボ（N = 223）	5 箇月／1 日目に単回投与
第 3 相 191622-099／本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の安全性及び有効性のプラセボとの比較	N = 917／最大緊張時で中等度から高度の CFL 及び最大緊張時で中等度から高度の GL を有する成人	CFL 及び CFL+GL	1:1:1／本剤 24 単位（N = 306） 本剤 44 単位（N = 305） プラセボ（N = 306）	7 箇月／1 日目及び 120 日目に 2 回の治療
第 3 相 191622-104（099 の継続試験）／本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の安全性及び有効性のプラセボとの比較	N = 684／099 試験を完了した被験者	CFL 及び CFL+GL	2:2:1:1／本剤 24 単位/24 単位（N = 227） 本剤 44 単位/44 単位（N = 260） プラセボ/44 単位（N = 101） プラセボ/プラセボ（N = 96）	5 箇月／治験実施計画書の基準に基づく最大 2 回の治療

CFL = 目尻の表情皺；FHL = 額の表情皺；GL = 眉間の表情皺；N = 数
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要 表 1.1-1

4.2 有効性の評価指標と解析方法

国内第 3 相試験で用いられた有効性評価指標は、海外第 3 相試験と同じであった（表 4.2-1）。有効性の主要評価は、治験責任（分担）医師が国内試験では FWS-A を用いて、海外試験では写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS）を用いて評価した被験者の CFL の程度に基づくものであった。これは GL に対する本剤の臨床試験における主要有効性評価項目と同じであった。FWS-A 及び FWS データを副次的評価項目又はその他の評価項目としてさらに解析した。様々な検証済の尺度を用いて PRO データを収集し、副次的評価項目又はその他の評価項目として解析した。CFL と GL の同時治療の試験においても、同様の評価指標を用いて GL に対する有効性データを収集した。

国内第 3 相試験では、114 試験で実施された全ての主要有効性解析及び非主要有効性解析が 122 試験でも実施された。しかし、122 試験では、CFL と GL の同時治療（本剤 44 単位及び 32 単位）の有効性及び安全性を確認することが目的であったため、いずれの有効性評価項目も主要評価項目、副次的評価項目とはしなかった。

表 4.2-1 本剤の CFL に対する有効性評価指標

	国内試験		海外試験				
	114	122	098	099	104	512	514
FWS-A／FWS 評価指標							
治験責任（分担）医師による CFL の程度評価	X	X	X	X	X	X	X
PRO 評価指標							
SGA-CFL	X	X	X	X	X	X[a]	X[a]
SPA	X	X	X	X	X	X	X
FLO-11	X	X	X	X	X		
外見の満足度に関する被験者の評価	X	X	X	X	X		
FLSQ－総合的満足度	X	X					
被験者の知覚による効果発現時期	X	X	X	X	X		

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FLSQ = 顔の皺に関する満足度についての質問票；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；PRO = 被験者の報告によるアウトカム；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価；SPA = 年齢の自己認識

[a] これらの第 2 相試験では SGA-CFL は 9 段階の尺度であった。第 3 相試験では 7 段階の尺度であった。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 1.3-1

本剤の CFL に対する全ての第 3 相試験において、全ての有効性解析は intent-to-treat（ITT）集団（実際の治療に関係なく、試験治療に無作為割り付けされた全ての被験者）を用いて実施した。本剤の CFL に対する全ての第 3 相試験において、主要評価時点は治療サイクル 1 の 30 日目であった。

4.2.1 主要有効性評価指標及び解析

アラガン社は、最大緊張時及び平静時（表情筋を緊張させない状態）の顔面上部の表情皺（CFL、GL 及び FHL）の程度を評価する目的で FWS を開発した。訓練を受けた治験責任（分担）医師が FWS を用いて、ある特定の時点における顔面上部の表情皺の程度を静的かつ離散的に評価した。FWS-A は、4 段階の程度（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）を説明するために日本人被験者の写真を掲載していることを除けば、FWS と同一であった。119 試験（バリデーション試験）において、FWS-A の評価者間信頼性及び評価者内信頼性は非常に良好であった。これらの結果は、FWS-A を有効性の主要評価指標とする 114 試験においても裏付けられた。

本剤の CFL に対するいずれの試験でも、治験責任（分担）医師が FWS-A 又は FWS を用いて各来院時に最大緊張時及び平静時の被験者の CFL を評価した。主な選択基準として、被験者はベースライン時に最大緊張時で中等度から高度の CFL を有することとした。治療効果及び効果消失は、FWS-A 又は FWS データに基づく CFL の程度の継時推移（段階の低下 = 改善、段階の上昇 = 悪化）によって判定した。

114 試験では、主要評価項目に用いたレスポンダーの定義は、最大緊張時の CFL が「なし」又は「軽度」となった被験者とした。レスポンダーの割合の同等性を、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定によって検討した。治療とベースライン時の CFL の程度の交互作用の検定として、オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を行った。CFL の程度のベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、群間差を t 検定により解析した。FWS-A の欠測値は、各治療サイクルの 90 日目まで Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。感度解析として、欠測値をノンレスポンダーとする方法や、実測データ、治験実施計画書に適合する集団などの他の方法も用いて主要有効性データを報告した。これらの解析方法は海外第 3 相試験と一致していた。

4.2.2　非主要有効性評価項目

4.2.2.1　副次的有効性評価指標及び解析

114 試験では、全ての副次的有効性評価項目をゲートキーピング法に基づいて解析した。各副次的評価項目について、本剤 24 単位群の結果がプラセボに比べ有意水準 0.05 で統計学的に優れていた場合のみ、12 単位群の解析を実施した。

アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度

FWS-A を上位 2 種類の副次的なレスポンダーの定義の評価指標として用いた：

- 最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善
- 平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善

最大緊張時の外見（例、「最大緊張時」の CFL）に基づくレスポンダーの定義を第一としたが、それは、顔の皺を生じさせる筋肉の動きを低下させるという、本剤の作用機序と直接関連することに起因する。しかし、平静時の CFL の外見の改善も本剤投与の二次的効果として重要であった。この有効性解析は、ベースライン時の平静時の CFL の程度が軽度以上の被験者、すなわち 114 試験の ITT 解析対象集団の 91.3%（274/300 例）を対象として実施した（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.2.2-1）。

FWS-A に基づく副次的有効性評価項目については、主要有効性評価項目と同様の解析方法を用いた。さらに、本剤による CFL 治療の効果持続時間を、FWS-A によるレスポンダーの定義のそれぞれにおけるノンレスポンダーに戻るまでの時間に基づき、Kaplan-Meier 生存分析法により推定した。ノンレスポンダーとは、最大緊張時の CFL の程度が中等度以上に戻った被験者（主要評価項目に関する効果持続時間の解析）並びに最大緊張時及び平静時の CFL の 1 段階以上の改善が消失した被験者（ゲートキーピング法による上位 2 種類の副次的評価項目に対応）とした。

被験者の報告によるアウトカム評価指標及び解析

いくつかのアウトカム評価指標（PRO）を 114 試験のその他の副次的評価項目とした。「目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-CFL）」は、過去に GL に対する本剤の臨床試験で用いた「眉間の皺の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-GL）」を改変したものであった。年齢の自己認識（SPA）は米国 FDA の PRO ガイダンスに従って開発されたもので、顔面上部のその他の表情皺に対する本剤の臨床試験における SPA の結果は過去に文献で報告されている（Fagien 及び Carruthers、2008）。

目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-CFL）

SGA-CFL は、被験者の視点から現在の CFL の外見を治療前と比較して評価する単項目であった。回答の選択肢は、1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪くなった」）までの 7 段階であった。

治療、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度及び治療とベースライン時の最大緊張時の CFL の程度の交互作用を主効果とする分散分析によって SGA-CFL データを解析した。また、投与群間の一対比較を行い、記述統計量を算出した。

年齢の自己認識（SPA）

SPA は、被験者が自ら顔の外見を実際の年齢と照らし合わせて評価する単項目であった。被験者は現時点の CFL を評価し、治療後に自分が年相応に見えるか、年より老けて見えるか（何歳老けて見えるかを記録）、年より若く見えるか（何歳若く見えるかを記録）を回答した。ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析対象とした。SPA のレスポンダーは、回答が「年より老けて見える」から「年相応に見える」又は「年より若く見える」に、あるいは「年相応に見える」から「年より若く見える」に 1 段階以上改善した被験者とした。

SPA データは、ベースライン時より若い SPA カテゴリーを回答した被験者の割合について解析した。ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度によって層別化した CMH 法により投与群間の一対比較を行った。被験者が自らの顔の外見を実年齢から「若く／老けて見える」と評価した年数について、治療、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度及びそれらの交互作用を主効果とする分散分析によって、本試験のベースライン時からの平均変化を解析した。また、投与群間の一対比較を行い、記述統計量を算出した。

4.2.2.2　その他の有効性評価指標及び解析

その他の評価指標として用いたその他の PRO 尺度は、「11 項目の顔の皺による影響についての質問票（FLO-11）」、「外見の満足度に関する被験者の評価」、「顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）－総合的満足度」及び「被験者の知覚による効果発現時期」であった。FLO-11 は米国 FDA の PRO ガイダンスに従って開発された。FLSQ は、海外試験実施中にはまだ開発されていなかったため、国内試験でのみ使用した。これらのその他の有効性指標の解析方法については 2.7.3 臨床的有効性の概要の 1.3 項に記載する。

4.3　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の CFL の特性

114 試験には計 300 例が登録され、うち 89.3%が完了した（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.1-1）。122 試験には計 101 例が登録され、うち 92.1%が完了した（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.1-1）。両試験とも、各用量群の 80%以上の被験者が試験を完了した（表 4.3-1）。

表 4.3-1　本剤の CFL に対する国内試験：用量別内訳（ITT 解析対象集団）

	114 試験				122 試験	
	本剤 24 単位/24 単位群（N = 104）	本剤 12 単位/12 単位群（N = 99）	プラセボ/本剤 24 単位群（N = 48）	プラセボ/本剤 12 単位群（N = 49）	本剤 44 単位群（N = 48）	本剤 32 単位群（N = 53）
完了	86.5%	96.0%	89.6%	81.6%	87.5%	96.2%
中止	13.5%	4.0%	10.4%	18.4%	12.5%	3.8%
有害事象	1.0%	0.0%	2.1%	0.0%	2.1%	1.9%
妊娠	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
追跡不能	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
個人的な理由	11.5%	4.0%	8.3%	16.3%	8.3%	0.0%
治験実施計画書違反	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	1.9%
その他	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%	0.0%

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 3.1.1-2

国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験に登録された被験者の内訳は同様であった。本剤の CFL に対するいずれの試験においても、試験中止に用量による傾向は認められなかった。

122 試験は 114 試験に比べ、50 歳以下の被験者の割合（122 試験 68.3%、114 試験 56.3%［2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.2.1-1］）、女性被験者の割合（122 試験 92.1%、114 試験 74.7%［2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.2.1-1］）及び治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価したベースライン時の最大緊張時の CFL が中等度の被験者の割合（122 試験 66.3%、114 試験 49.0%［2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.2.2-1］）が高かった。122 試験において 50 歳以下の被験者の割合が本剤 44 単位群（60.4%）より 32 単位群（75.5%）の方が高かったものの、両試験とも、各用量群のベースライン時の人口統計学的特性及び CFL の特性は同様であった（表 4.3-2）。以上より、これらの人口統計学的特性の差異は本剤による CFL 治療を希望する集団を反映していると考えられる。

表 4.3-2　本剤の CFL に対する国内試験：用量別の人口統計学的特性及び CFL の特性（ITT 解析対象集団）

	114 試験				122 試験	
	本剤 24 単位/24 単位群（N =104）	本剤 12 単位/12 単位群（N = 99）	プラセボ/本剤 24 単位群（N = 48）	プラセボ/本剤 12 単位群（N = 49）	本剤 44 単位群（N = 48）	本剤 32 単位群（N = 53）
年齢（歳）[a]						
中央値	50.0	49.0	49.0	48.0	49.0	44.0
≤ 50	51.0%	58.6%	58.3%	61.2%	60.4%	75.5%
> 50	49.0%	41.4%	41.7%	38.8%	39.6%	24.5%
性別						
男性	19.2%	29.3%	25.0%	30.6%	6.3%	9.4%
女性	80.8%	70.7%	75.0%	69.4%	93.8%	90.6%
最大緊張時の CFL						
中等度	49.0%	49.5%	47.9%	49.0%	66.7%	66.0%
高度	51.0%	50.5%	52.1%	51.0%	33.3%	34.0%
平静時の CFL						
なし	4.8%	5.1%	16.7%	16.3%	16.7%	17.0%
軽度	58.7%	56.6%	47.9%	49.0%	70.8%	69.8%
中等度	30.8%	33.3%	31.3%	24.5%	12.5%	13.2%
高度	5.8%	5.1%	4.2%	10.2%	0.0%	0.0%

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat； N = 被験者数

[a]　年齢は生年月日から被験者のスクリーニング来院までの期間として算出した。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 3.1.2.1-2 及び表 3.1.2.2-2

国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験に登録された被験者のベースライン時の人口統計学的特性は、人種（国内試験は全症例が日本人、海外試験はほとんどが白人）及び最高年齢（国内試験は 65 歳未満、海外試験は 85 歳［年齢上限なし］）を除き、同様であった（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.2.1-1）。治験実施計画書の選択基準に従って、本剤の CFL に対する全ての試験で、ベースライン時に最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する被験者が登録された。中等度から高度の CFL の分布は調整しなかったため、本剤の CFL に対する第 3 相試験では以下の差異が認められた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.1.2.2-1）：

- 国内 122 試験では、ベースライン時の最大緊張時の CFL が中等度の被験者が多数を占めた。
- 国内 114 試験及び海外 098 試験では、ベースライン時の最大緊張時の CFL が中等度の被験者と高度の被験者が同程度であった。

- 海外 099 試験（及び継続試験の 104 試験）では、ベースライン時の最大緊張時の CFL が高度の被験者が多数を占めた。

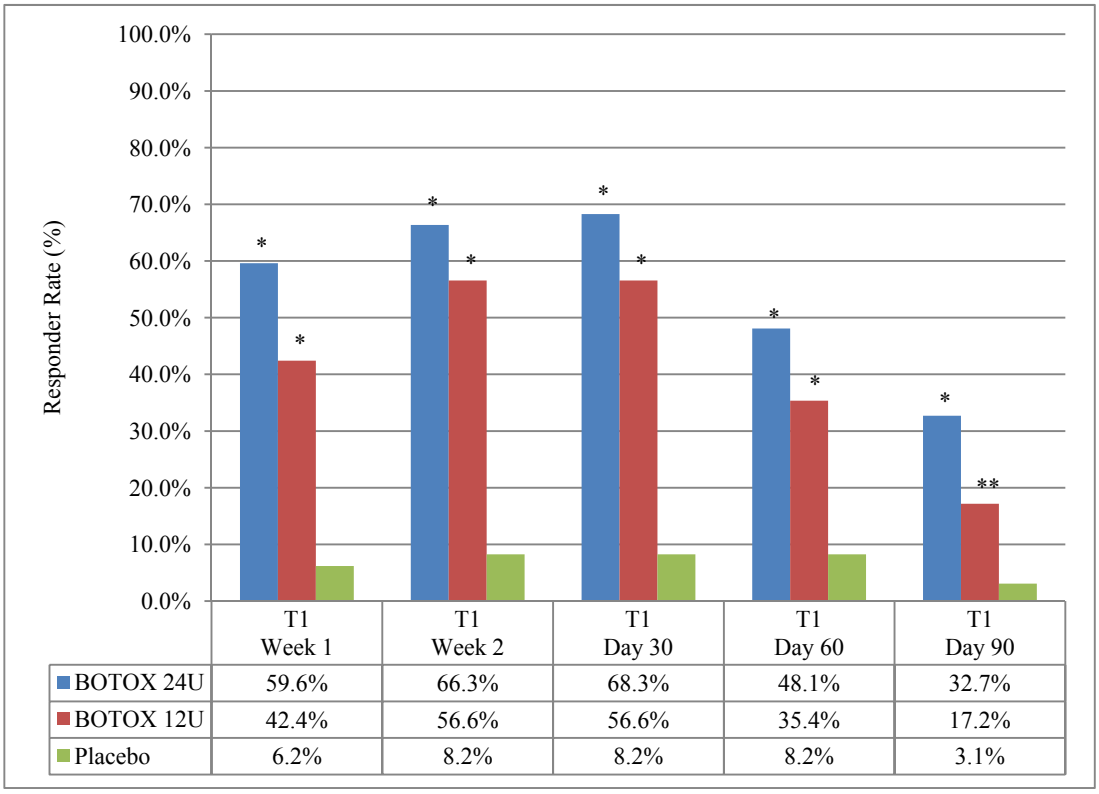
4.4　有効性の結果

114 試験では、主要評価時点において、全ての有効性評価項目について本剤 24 単位及び 12 単位による CFL 治療はプラセボより優れていた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.1.2-1）。本剤 24 単位は 12 単位に比べ、主要評価項目及び副次的評価項目におけるレスポンダーの割合が数値的に高かった。最大 5 回の治療サイクル（2 回はプラセボ対照、最大 3 回は全て本剤）でみられた有効性パターンは同様であった。122 試験では、最大 4 回の治療サイクル（全て本剤）で本剤による CFL と GL の同時治療の有効性を裏付ける根拠が得られた。114 試験の結果は海外第 3 相試験と一致していた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.2.1-1）。

4.4.1　主要評価項目

114 試験の主要評価項目である、治験責任（分担）医師が評価した最大緊張時の CFL の程度の「中等度」又は「高度」から治療サイクル 1 の 30 日目に「軽度」又は「なし」への改善は達成された。本剤 24 単位及び 12 単位はプラセボを上回る有効性を示した（$p < 0.001$）。本剤 24 単位は 12 単位に比べ、レスポンダーの割合が主要評価時点である 30 日目（本剤 24 単位群 68.3%、12 単位群 56.6%）及び治療サイクル 1 の 90 日目までのその他の全ての評価時点で数値的に高かった（図 4.4.1-1）。

図 4.4.1-1 本剤の CFL に対する国内 114 試験の主要な有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価で治療サイクル 1 に最大緊張時の CFL が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



	T1 Week 1	T1 Week 2	T1 Day 30	T1 Day 60	T1 Day 90
BOTOX 24U	59.6%	66.3%	68.3%	48.1%	32.7%
BOTOX 12U	42.4%	56.6%	56.6%	35.4%	17.2%
Placebo	6.2%	8.2%	8.2%	8.2%	3.1%

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；T1 = 治療サイクル 1；U = 単位；* = p<0.001 対 プラセボ；** = p=0.001 対 プラセボ
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1.1

114 試験の本剤 24 単位群の結果は、海外第 3 相試験の有効性の主要評価の結果と一致した（表 4.4.1-1）。海外 099 試験のレスポンダーの割合は国内 114 試験に比べわずかに低かったが、これは主に 099 試験ではベースライン時の最大緊張時の CFL が高度の被験者が多数を占めたのに対し、114 試験ではベースライン時の最大緊張時の CFL が中等度の被験者と高度の被験者のバランスが取れていたためであった。

表 4.4.1-1 海外 098 試験及び 099 試験との比較における、本剤の CFL に対する国内 114 試験の主要な有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A 又は FWS を用いた評価で治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

国内 114 試験						海外 098 試験			海外 099 試験		
			p 値					p 値			p 値
本剤 24 単位群（N = 104）	本剤 12 単位群（N = 99）	プラセボ群（N = 97）	24 単位 対 プラセボ [a]	12 単位 対 プラセボ [a]	24 単位 対 12 単位 [a]	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	24 単位 対 プラセボ [b]	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）	24 単位 対 プラセボ [b]
68.3%	56.6%	8.2%	< 0.001	< 0.001	0.056	66.7%	6.7%	<0.001	54.9%	3.3%	<0.001

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 投与群間比較の p 値は、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により算出した。
[b] 投与群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により算出した。
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 3.2.1-1

4.4.2　非主要評価項目

4.4.2.1　副次的評価項目

114 試験の全ての副次的評価項目が達成された。治験責任（分担）医師の評価による FWS-A 並びに被験者の評価による SGA-CFL 及び SPA のデータでは、治療サイクル 1 の 30 日目において本剤 24 単位及び 12 単位はプラセボを上回る有効性を示した（$p < 0.001$）（表 4.4.2.1-1）。各副次的評価項目について、本剤 24 単位は 12 単位に比べ、レスポンダーの割合が高かった。

全ての副次的評価項目の結果は、治療サイクル 1 の 90 日目までのほぼ全ての評価時点で統計学的に有意であった（$p \leq 0.05$）。データから、用いた有効性評価指標が全く異なるにもかかわらず治験責任（分担）医師及び被験者が同様に本剤による CFL 治療の良好な効果を報告したことが示された。各副次的評価項目について、結果は海外第 3 相試験と一致するものであった（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.2.2.1-1～表 3.2.2.4-1）。

表 4.4.2.1-1 本剤の CFL に対する国内 114 試験の副次的な有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価及び被験者による SGA-CFL を用いた評価及び SPA での、治療サイクル 1 の 30 日目における CFL の改善（ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 24 単位群（N = 104）	本剤 12 単位群（N = 99）	プラセボ群（N = 97）	p 値 24 単位対 プラセボ	p 値 12 単位対 プラセボ	p 値 24 単位対 12 単位
最大緊張時の FWS-A が 1 段階以上改善	レスポンダーの割合	80.8%	75.8%	17.5%	< 0.001[a]	< 0.001[a]	0.382[a]
平静時の FWS-A が 1 段階以上改善[b]	レスポンダーの割合	61.6%	43.6%	17.3%	< 0.001[a]	< 0.001[a]	0.013[a]
SGA-CFL スコア	LS 平均 中央値 Min、Max Diff[c]（95% CI）	2.5 3.0 1、4 -1.1 （-1.3、-0.9）	2.8 3.0 1、4 -0.9 （-1.1、-0.7）	3.7 4.0 2、4 -	< 0.001[d]	< 0.001[d]	0.044[d]
SPA でベースライン時より若くなったと回答した被験者の割合[e]	レスポンダーの割合	32.0%	30.5%	7.6%	< 0.001[a]	< 0.001[a]	0.826[a]

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；LS = 最小二乗；N = 被験者数；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価；SPA = 年齢の自己認識

[a] 投与群間比較の p 値は、ベースライン時に FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により算出した。

[b] ベースライン時の平静時の CFL の程度が「軽度」以上の被験者のみを本解析の対象とした。ベースライン時の平静時の CFL の程度が「なし」と評価された 26 例（8.7%［26/300 例］）は除外した。

[c] LS 平均の治療間差を各本剤群－プラセボ群として算出した。

[d] 投与群間比較の p 値は、分散分析（ANOVA）により算出した。ANOVA における効果は、治療、ベースライン時の最大緊張時の FWS-A 及び治療とベースライン時の最大緊張時の FWS-A の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[e] ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析対象とした。回答がベースライン時の「年相応に見える」から「年より若く見える」になった被験者又はベースライン時の「年より老けて見える」から「年相応に／年より若く見える」になった被験者をレスポンダーとした。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 3.2.2.1-1～表 3.2.2.4-1

4.4.2.2　その他の有効性評価項目

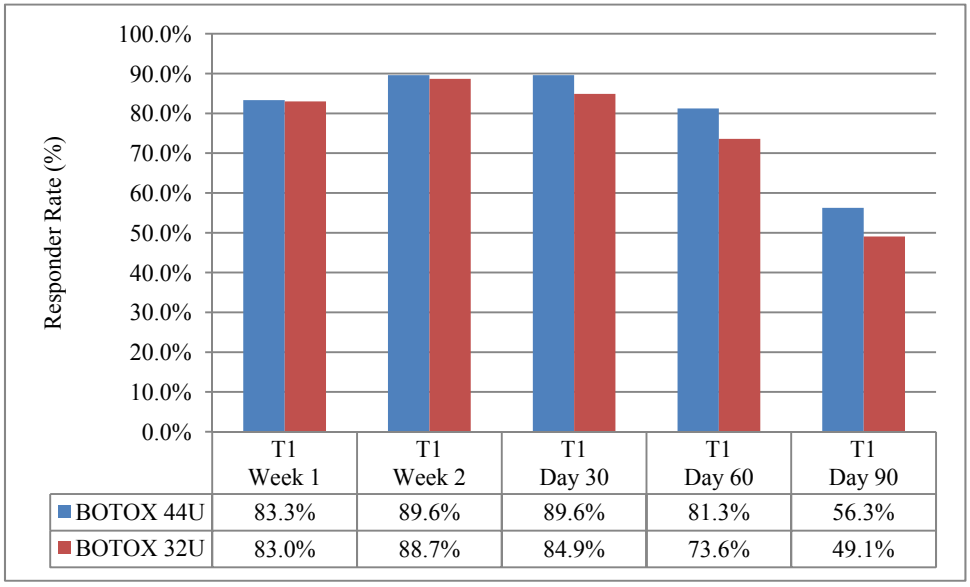
114 試験の全てのその他の副次的評価項目が達成され、本剤 24 単位及び 12 単位はプラセボを上回った。特定の質問に対する被験者の回答に基づく効果発現までの時間の中央値は、本剤の両用量とも治療サイクル 1 から 3.0 日であった（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.1.2-1）。治験責任（分担）医師の評価による FWS-A データに基づく効果持続時間については、本「臨床に関する概括評価」の 4.4.5.1 項に記載する。全体として、その他の有効性評価項目の結果は海外第 3 相試験と一致していた（2.7.3：臨床的有効性の概要 3.2.2 項）。

4.4.3　CFL と GL の同時治療（CFL+GL）の有効性

114 試験の良好な有効性の結果は、CFL と GL の同時治療レジメン（44 単位及び 32 単位［CFL に 24 単位又は 12 単位 、GL に 20 単位］を投与）での CFL に対する本剤 24 単位及び 12 単位を検討した 122 試験で示された同様の有効性によって裏付けられた。

122 試験では、治療サイクル 1 の 30 日目の CFL に対する有効性の主な結果を図 4.4.3-1 及び表 4.4.3-1 に示す。本試験ではプラセボ投与がなかったため、本剤の用量間で比較した。全体として、GL との同時治療における本剤の CFL に対する有効性は、海外第 3 相 099 試験及び 104 試験で CFL と GL の同時投与を受けた群における有効性と一致していた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.2.2-1 及び表 2.2.3-1）。

図 4.4.3-1 本剤の CFL に対する国内 122 試験の有効性の結果：治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL が治療サイクル 1 に「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



	T1 Week 1	T1 Week 2	T1 Day 30	T1 Day 60	T1 Day 90
BOTOX 44U	83.3%	89.6%	89.6%	81.3%	56.3%
BOTOX 32U	83.0%	88.7%	84.9%	73.6%	49.1%

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；ITT = intent-to-treat；T1 = 治療サイクル 1；U = 単位
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1

表 4.4.3-1 本剤の CFL に対する国内 122 試験の有効性の結果：治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価及び被験者による SGA-CFL を用いた評価及び SPA において治療サイクル 1 の 30 日目に CFL が改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

評価項目	本剤 44 単位群（N = 48）	本剤 32 単位群（N = 53）	p 値 44 単位 対 32 単位
最大緊張時の FWS-A が「なし」又は「軽度」	89.6%	84.9%	0.453[a]
最大緊張時の FWS-A が 1 段階以上改善	95.8%	98.1%	0.497[a]
平静時の FWS-A が 1 段階以上改善[b]	70.0%	75.0%	0.624[a]
SGA-CFL で「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」レスポンダーの割合	87.5%	77.4%	0.188[a]
SPA でベースライン時より若くなったと回答した被験者の割合[c]	54.3%	56.9%	0.820[a]

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価；SPA = 年齢の自己認識

[a] 投与群間比較の p 値は、ベースライン時に FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] ベースライン時の程度が「軽度」以上の被験者のみ平静時のスコアを本解析の対象とした。ベースライン時の平静時の程度が「なし」と評価された 17 例（16.8%［17/101 例］）は除外した。

[c] ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析対象とした。回答がベースライン時の「年相応に見える」から「年より若く見える」になった被験者又はベースライン時の「年より老けて見える」から「年相応に／年より若く見える」になった被験者をレスポンダーとした。

出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 2.1.3-1

114 試験に比べ、122 試験における CFL に対する有効性の結果は一貫して数値的に大きかった。治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL が「なし」又は「軽度」に改善したレスポンダーの割合は、114 試験の本剤 24 単位群及び 12 単位群でそれぞれ 68.3%及び 56.6%であった（表 4.4.1-1）。同じ評価項目について、122 試験でのレスポンダーの割合は、本剤 44 単位群及び 32 単位群でそれぞれ 89.6%及び 84.9%であった（表 4.4.3-1）。114 試験における本剤 24 単位の CFL に対する有効性の結果（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.1.2-1）は、海外 098 試験及び 099 試験（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.2.1-1 及び表 2.2.2-1）でみられた結果と同様であったが、122 試験（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 2.1.3-1）における 44 単位の有効性の結果は、海外第 3 相 099 試験の結果を上回っていた。

これらは、いくつかの要素が 122 試験の CFL に対する有効性の結果に良好な影響を及ぼした可能性が考えられる。122 試験はプラセボ対照試験ではないため、治験責任（分担）医師及び被験者はいずれも、全ての被験者に CFL と GL の同時治療に対して本剤が投与されていることを知っていたことになる。本試験のデザイン上、CFL に対する用量（24 単位又は 12 単位）は二重盲検であったが、有効性の評価になんらかの肯定的なバイアスが生じた可能性がある。また先述のように、122 試験では 50 歳以下の被験者の割合、女性被験者の割合及びベースライン時の最大緊張時の CFL が中等度の被験者の割合が高かった。本剤の CFL に対する過去の海外試験で、これらの各要素はより大きな有効性の反応と関連していた。さらに、CFL が中等度の被験者は、CFL の程度が「なし」又は「軽度」になるには最低 1 段階の改善があればよいため、2 段階以上の改善を必要とする高度の被験者に比べ、レスポンダーとなりやすかったと考えられる。

122 試験では、GL に対する有効性の結果も同様に、GL 申請時に実施した GL 対象の国内臨床試験での報告を上回った（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4 及びボトックスビスタ®注用 50 単位の添付文書）。122 試験で治療サイクル 1 の 30 日目に最

大緊張時の GL の程度が「なし」又は「軽度」に改善したレスポンダーの割合は、GL には全ての被験者に 20 単位が投与されたにもかかわらず、本剤 44 単位群が 93.8%、32 単位群が 98.1%であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4）。上記の要素に加え、本試験では、ベースライン時の最大緊張時の GL が中等度の被験者が多数を占めた（59.4%）。

全般に、122 試験の被験者は、本剤による CFL 及び GL 治療を求める集団と一致する。したがって、本試験の良好な有効性の結果は、114 試験でみられた CFL に対する有効性を裏付け、CFL と GL の同時治療の利点をさらに特徴づけるものである。

4.4.4　部分集団における有効性

114 試験では、年齢（≤50、＞50 歳）、性別（女性、男性）及びベースライン時の CFL の程度（中等度、高度）別の部分集団によって、全ての有効性評価項目をさらに解析した。

「最大緊張時の CFL の程度が『なし』又は『軽度』に改善」とした 114 試験の有効性の主要評価項目について、レスポンダーの割合が最も高かったのは、ベースライン時の最大緊張時の CFL が中等度の若年層の被験者（≤50 歳）であった（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.3.1-1 及び表 3.3.3-1）。本試験の人口統計学的特性では、若年層の部分集団は CFL の程度が高度の被験者より中等度の被験者の方が多く（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listings 16.2.4-1 及び Listings 16.2-6.1）、その結果レスポンダーの割合が高かった。FWS-A、SGA-CFL スコア及び SPA に基づく非主要有効性解析では、年齢別及びベースライン時の CFL の程度別の部分集団の間に意義のある差は認められなかった。

全ての評価指標について、男性と比較してより大きな治療効果が女性に認められた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.3.2-1）。しかし、男性は女性に比べ被験者数が少なかったため、性別による解析には限界があった。全般に、全ての評価指標について、男女ともに本剤にプラセボに比べて統計学的に有意な治療効果が認められた。

全般に、部分集団解析では、50 歳以下の部分集団、女性及びベースライン時の CFL が中等度の部分集団は治療効果が大きい傾向にあった（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.3.1-1～表 3.3.3-1）。このような差はあるものの、全ての有効性評価項目について、いずれの部分集団でも本剤にプラセボに比べて統計学的に有意な治療効果が認められた。これらの有効性の傾向は、122 試験（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 11.1.3）及び海外第 3 相試験（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.3.1-1～表 3.3.3-1）の部分集団解析と一致した。

4.4.5　効果の持続及び／又は耐薬性

114 試験及び 122 試験では、治験実施計画書に規定したの同様の再治療基準に基づき反復投与が行われた：CFL の程度が中等度以上に戻る（122 試験ではさらに GL の程度が中等度以上に戻る）、前回の治療から 3 箇月（84 日）以上経過、及び尿妊娠検査が陰性（妊娠可能な女性の場合）。CFL のみの治療が行われた 114 試験では、被験者は最大 5 回の治療サイクルを受けた。CFL と GL の同時治療が行われた 122 試験では、被験者は最大 4 回の治療サイクルを受けた。両試験とも本剤投与の有効性パターンは同様で、有効性は投与後 2 週目又は 30 日目にピークに達した後、徐々に減衰し、改善はおおむね投与後 90 日目まで持続した（2.7.3：臨床的有効性の概要 5.2 項）。114 試験では、最大 5 回の各治療サイクルにおいて、本剤 24 単位による有効性の反応は 12 単位に比べてが一貫して大きかった。

4.4.5.1　効果持続時間

114 試験では、治療サイクル 1 の治療効果持続時間を CFL に対する海外第 3 相試験と同じ統計手法によって算出した。治療サイクル 1 以降は、治験実施計画書の再治療基準（CFL が中等度以上に戻る等）に従って各被験者が基準を満たした時に再治療が実施されたため、治療効果の持続時間は被験者ごとに異なった。

有効性の主要評価項目を「治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が『なし』又は『軽度』に改善」とした場合の本剤投与による効果持続時間の中央値は、本剤 24 単位が 95.0 日、12 単位が 85.0 日と推定された（表 4.4.5.1-1）。1 箇月を 30 日として月単位に換算した場合、この効果持続時間は、本剤 24 単位及び 12 単位でそれぞれ 3.2 箇月及び 2.8 箇月であった。最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者をレスポンダーと定義した場合、効果持続時間の中央値は、本剤 24 単位が 118.0 日、12 単位が 92.0 日で、それぞれ約 3.9 箇月及び 3.1 箇月であった。最大緊張時の程度の 1 段階以上の改善は、治験責任（分担）医師及び被験者いずれにも認識できる程度の改善のため、臨床的に重要な変化だと考えられる（Lowe ら、2005）。平静時の程度が 1 段階以上改善した被験者をレスポンダーと定義した場合は、打ち切りのため各用量群のレスポンダー数が少なく結論が出せなかった。しかし、最大緊張時のレスポンダーについてはいずれの定義でも、本剤 24 単位は 12 単位に比べ、効果持続時間が長く、本剤 24 単位による効果は再治療の間隔として定めている 3 箇月以上持続した。

国内 114 試験における本剤 24 単位の効果持続時間は海外試験と同様であった。同じレスポンダーの定義において、持続時間は 098 試験ではわずかに長く（≥ 4 箇月）、099 試験では同程度（3～4 箇月）であった（表 4.4.5.1-1)。

表 4.4.5.1-1 本剤の CFL に対する国内 114 試験における効果持続時間の海外 098 試験及び 099 試験との比較： Kaplan-Meier 法で推定した治療サイクル 1 の中央値（ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験		海外 098 試験	海外 099 試験
評価項目	本剤 24 単位群（N = 104）	本剤 12 単位群（N = 99）	本剤 24 単位群（N = 222）	本剤 24 単位群（N = 306）
最大緊張時の程度が「なし」又は「軽度」				
N（レスポンダー）	71	56	146	168
中央値（日数）	95.0	85.0	118.0	91.0
95% CI	85.0、115.0	65.0、92.0	97.0、121.0	86.0、93.0
N（打ち切り例 [a]）	0	1	23	26
最大緊張時の程度が 1 段階以上改善				
N（レスポンダー）	84	75	190	239
中央値（日数）	118.0	92.0	125.0	119.0
95% CI	95.0、127.0	91.0、113.0	120.0、146.0	113.0、120.0
N（打ち切り例 [a]）	26	24	61	81
平静時の程度が 1 段階以上改善				
N（レスポンダー）	61	41	141	182
中央値（日数）	120.0	155.0	137.0	120.0
95% CI	92.0、148.0	113.0、NA	120.0、148.0	120.0、121.0
N（打ち切り例 [a]）	31	31	50	77

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数
持続時間 = 治療日からノンレスポンダーに戻るまでの日数。持続時間は治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーについてのみ算出した。欠測値は、90 日目までの来院については、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 1 の 30 日目までに治験を終了した被験者は除外した。
[a] 治療サイクル 1 の終了に達したレスポンダーで治療サイクル 1 の 90 日目以降が欠測値の被験者又はレスポンダーでノンレスポンダーになる前に治験を終了した被験者は、打ち切りとした。
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　表 5.1-1

4.4.5.2　反復投与の有効性

治療サイクル 1 の 30 日目に治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者をレスポンダーと定義した場合、各治療サイクルの本剤投与の有効性パターンは同様であった。治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者をレスポンダーと定義した場合の結果は、2.7.3：臨床的有効性の概要に記載する。

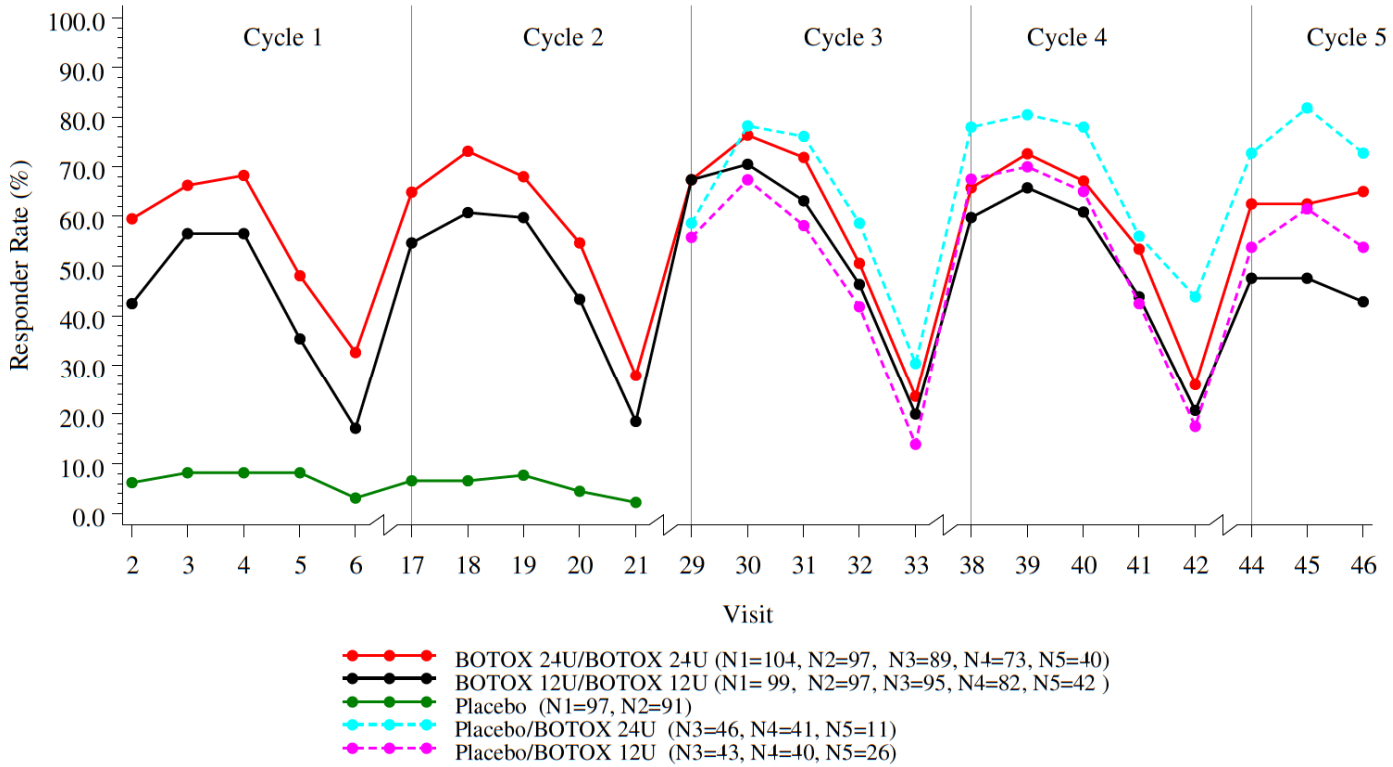
レスポンダーの割合について、本剤 24 単位群は 12 単位群に比べ、治療サイクル 3 の 1 週目（両群とも同程度）を除いて一貫して高かった（図 4.4.5.2-1）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1）。プラセボ対照ではない治療サイクル（3、4 及び 5）におけるレスポンダーの割合は、プラセボ／本剤 24 単位群がプラセボ／本剤 12 単位群に比べ、本剤 24 単位／24 単位群が本剤 12 単位／12 単位群に比べ、一貫して高かった。これは、本剤 24 単位群に本剤 12 単位群を上回る有効性がみられた最初の 2 回の治療サイクルと一致した。治療サイクル 5 のレスポンダーの割合が低かったのは、本剤投与に対する反応が最も高い被験者は治験終了前にサイクル 5 を受ける再投与基準を満たさなかったためであった。本試験のデザイン上、治療サイクル 5 の経過観察期間は 30 日しかなかった。

122 試験では、計 8 例（16.7%）が本剤 44 単位の投与を 4 回受け、8 例（15.1%）が 32 単位の投与を 4 回受けた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 6.2-1）。治療サイクル 4 は被験者数が少なかったため、それまでの治療サイクルに比べ、本剤の有効性の結果は被験者による

ばらつきが大きかった（図 4.4.5.2-2）。全般に、122 試験における反復投与の有効性パターンは 114 試験と一致した。

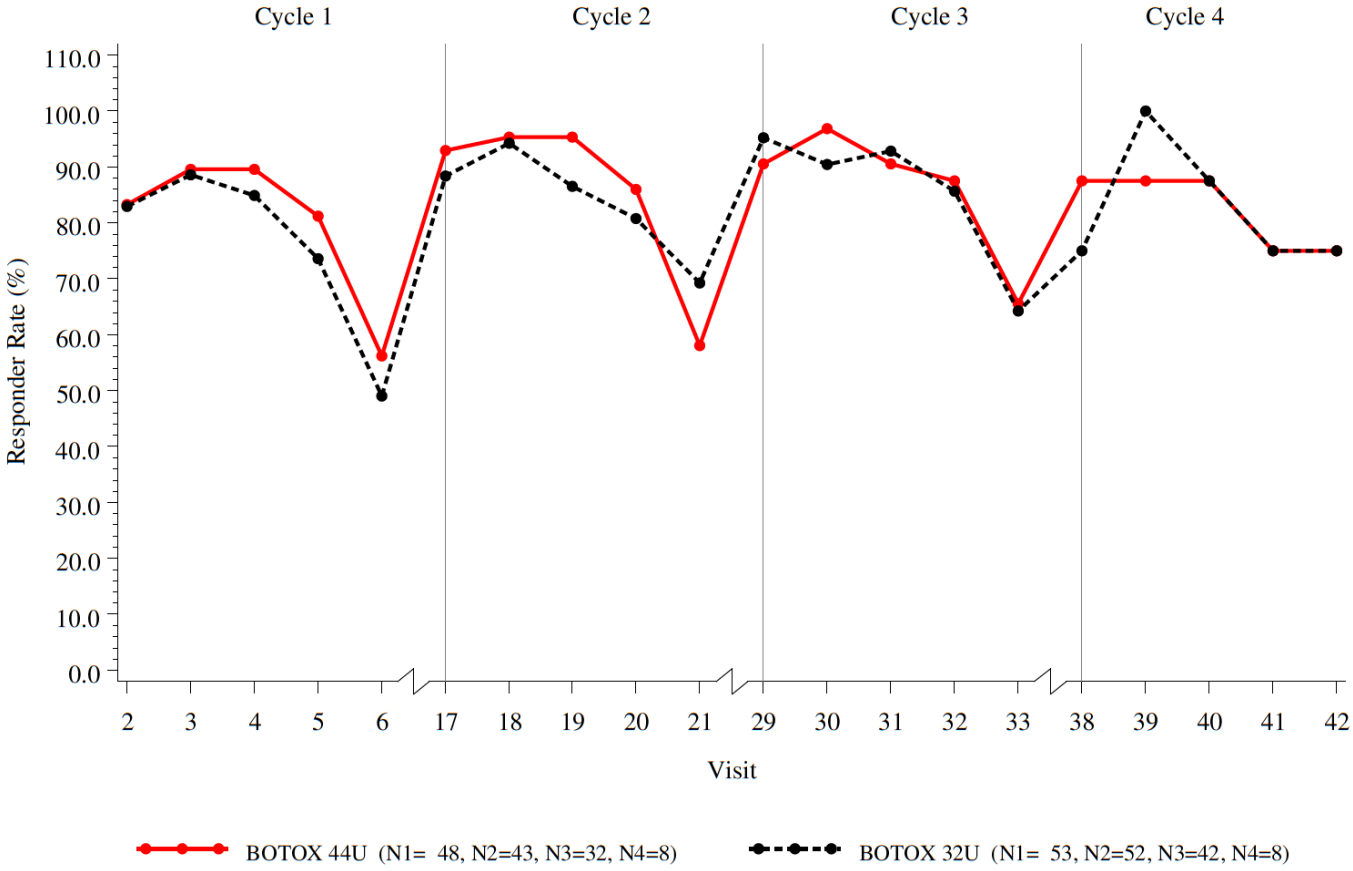
反復投与の有効性に関するこれらの知見は、1 年間に最大 4 回の治療サイクルが実施された海外第 3 相 099 試験及び 104 試験と一致する（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 5.2.1-1～表 5.2.2.4-1 及び表 6.1-2）。

図 4.4.5.2-1 本剤の CFL に対する国内 114 試験における反復投与の有効性の結果：治療サイクル別の治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価した CFL の程度が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；T = 治療サイクル；U = 単位
N1、N2、N3、N4 及び N5 は、それぞれ治療サイクル 1、2、3、4 及び 5 の被験者数を示す。
来院スケジュール：2 回目の来院= TX 1 の 1 週目、3 回目の来院= TX 1 の 2 週目、4 回目の来院= TX 1 の 30 日目、5 回目の来院= TX 1 の 60 日目、6 回目の来院= TX 1 の 90 日目、17 回目の来院= TX 2 の 1 週目、18 回目の来院= TX 2 の 2 週目、19 回目の来院= TX 2 の 30 日目、20 回目の来院= TX 2 の 60 日目、21 回目の来院= TX 2 の 90 日目、29 回目の来院= TX 3 の 1 週目、30 回目の来院= TX 3 の 2 週目、31 回目の来院= TX 2 の 30 日目、32 回目の来院= TX 3 の 60 日目、33 回目の来院= TX 3 の 90 日目、38 回目の来院= TX 4 の 1 週目、39 回目の来院= TX 4 の 2 週目、40 回目の来院= TX 4 の 30 日目、41 回目の来院= TX 4 の 60 日目、42 回目の来院= TX 4 の 90 日目、44 回目の来院= TX 5 の 1 週目、45 回目の来院= TX 5 の 2 週目、46 回目の来院= TX 5 の 30 日目
注：各治療サイクルの 90 日目までの来院の欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
注：被験者によって再治療基準を満たす時期が異なるので、各治療サイクルの 90 日目までのデータのみを示す。治療サイクル 5 は経過観察期間が最長 30 日なので、30 日目までのデータのみを示す。
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　図 2.1.2-1

図 4.4.5.2-2 本剤の CFL に対する国内 122 試験における反復投与の有効性の結果：治療サイクル別の治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価で CFL の程度が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；T = 治療サイクル；U = 単位
N1、N2、N3 及び N4 は、それぞれ治療サイクル 1、2、3 及び 4 の被験者数を示す。TX 1、TX 2、TX 3、TX 4 は、それぞれ治療サイクル 1、2、3 及び 4。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
来院スケジュール：2 回目の来院=TX 1 の 1 週目、3 回目の来院= TX 1 の 2 週目、4 回目の来院=TX 1 の 30 日目、5 回目の来院=TX 1 の 60 日目、6 回目の来院=TX 1 の 90 日目、17 回目の来院=TX 2 の 1 週目、18 回目の来院=TX 2 の 2 週目、19 回目の来院=TX 2 の 30 日目、20 回目の来院= TX 2 の 60 日目、21 回目の来院=TX 2 の 90 日目、29 回目の来院=TX 3 の 1 週目、30 回目の来院= TX 3 の 2 週目、31 回目の来院= TX 3 の 30 日目、32 回目のライン=TX 3 の 60 日目、33 回目の来院= TX 3 の 90 日目、38 回目の来院=TX 4 の 1 週目、39 回目の来院=TX 4 の 2 週目、40 回目の来院=TX 4 の 30 日目、41 回目の来院=TX 4 の 60 日目、42 回目の来院= TX 4 の 90 日目
欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までの来院については、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：2.7.3 臨床的有効性の概要　図 2.1.3-1

4.4.6　用法・用量に関する臨床情報

114 試験及び 122 試験の結果より、本剤 24 単位、12 単位ともに日本人被験者の CFL 治療に有効であることが確認された。114 試験では、ほとんどの有効性評価指標において、本剤 24 単位は CFL に対するレスポンダーの割合が 12 単位に比べて数値的に高かった。また、本剤 24 単位は効果持続時間の中央値が 12 単位に比べて長かった。GL を適応とした本剤の用法・用量で規定されている投与間隔は 3 箇月以上であるため、この差は臨床的に重要である。114 試験では、本剤 24 単位の効果持続時間の中央値は 3 箇月を超えたが、12 単位は 3 箇月未満であった。また、別の臨床的に重要なレスポンダーの定義である、「最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者」を用いた場合、効果持続時間の中央値は、本剤 24 単位が 118.0 日（3.9 箇月）、12 単位が 92.0 日（3.1 箇月）であった（表 4.4.5.1-1）。さらに、本剤 24 単位は、最大 5 回の各治療サイクルにわたり一貫して 12 単位を上回る効果反応を示した（図 4.4.5.2-1）。本剤 24 単位は 12 単位と比較して同様の安全性プロファイル並びに改善した有効性を示した結果に基づき、本剤の CFL 治療の用量として 12～24 単位を推奨する。

5　安全性の概要

本申請における本剤の CFL 治療に係る安全性は、日本人被験者 300 例を対象として、24 単位及び 12 単位で CFL の反復治療を検討した 114 試験にて主に確認された。114 試験では、最大 2 回の治療サイクル（第 1 期、6 箇月間）で本剤とプラセボを比較し、その後最大 3 回の治療サイクル（第 2 期、7 箇月間）で再治療基準を満たした全ての被験者に本剤を投与した。したがって、総投与期間は 13 箇月間であった。

本申請における本剤による CFL と GL の同時治療の安全性は、日本人被験者 100 例を対象として、本剤 44 単位及び 32 単位（CFL に 24 単位又は 12 単位及び GL に 20 単位）で CFL と GL 同時の反復投与を検討した 122 試験により確認された。122 試験ではプラセボ対照は設けなかった。全ての被験者に 13 箇月間にわたりの最大 4 回の治療サイクルで本剤を投与した。

試験毎にデザイン及び総投与量が異なるため、本剤の CFL に対する国内第 3 相試験の安全性データは統合せず、用量別に並べて表示する。全ての安全性解析は、治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団を対象に実施した。114 試験では、ITT 解析対象集団の全ての被験者が安全性解析対象集団に含まれた（N = 300）。122 試験では、1 例が 1 日目の投与前に中止した（N = 101、ITT 解析対象集団；N = 100、安全性解析対象集団）（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4-1）。

本剤による CFL 治療の安全性をさらに裏付ける根拠は、5 つの海外試験の安全性解析対象集団から得られた。2 つの第 2 相試験では、359 例を対象として本剤の 6～36 単位の複数の用量による CFL の単回治療を検討した。第 3 相 098 試験では、444 例を対象として本剤 24 単位による CFL の単回治療を検討した。第 3 相 099 試験では、917 例を対象として本剤 24 単位による CFL の 2 回の治療又は 44 単位による 2 回の CFL と GL の同時治療が検討され、第 3 相 104 試験（099 の継続試験）では最大 2 回の追加治療が行われた。したがって、099 試験と 104 試験を完了した被験者は、12 箇月間に 24 単位による CFL の治療を最大 4 回又は 44 単位による CFL と GL の同時治療を最大 4 回受けている。海外試験はいずれもプラセボ対照試験であった。

国内第 3 相試験で用いられた安全性の評価指標は、海外第 3 相試験と同一であった（表 5-1）。神経学的評価は、米国 FDA のアドバイスを基に、本剤の CFL に対する海外第 3 相試験において治験責任（分担）医師が毒素拡散の可能性（PSOT）事象を特定する手助けとなるように開発された。国内第 3 相試験においても同じ神経学的評価を同一の方法で用いた。

表 5-1 本剤の CFL に対する安全性評価指標

	国内試験		海外試験				
	114[a]	122[a]	098[a]	099[a]	104[a]	512[b]	514[b]
有害事象[c]	X	X	X	X	X	X	X
PSOT 解析[d]	X	X	X	X	X		
神経学的評価	X	X	X	X	X		
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査	X	X	X	X	X	X	X
身体検査	X	X					
臨床検査						X	X

CFL＝目尻の表情皺；PSOT＝毒素拡散の可能性
[a] 第 3 相試験
[b] 第 2 相試験
[c] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）ともいう。
[d] PSOT 解析は、第 2 相 512 試験及び 514 試験については後ろ向きに実施した。

本剤による GL 治療にてすでに確立されている安全性プロファイル及び過去の試験データの規模に基づき、CFL に対する第 3 相試験では臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査等）は必要としなかった。その代わりとして、検証済みの分析法による免疫原性解析に用いる血液試料を各被験者から 1 日目の投与前及び試験終了時に採取した。医学文献によると、本剤に対する中和抗体と有効性の欠如が関連することは稀で、臨床試験での産生率は極めて低かった（*Naumann ら、2010*）。

5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

114 試験では、計 294 例が本剤 24 単位又は 12 単位による CFL 治療を少なくとも 1 回受け、97 例がプラセボ投与を少なくとも 1 回受けた。122 試験では、計 100 例が少なくとも 1 回本剤 44 単位又は 32 単位による CFL と GL の同時治療（CFL に 24 単位又は 12 単位及び GL に 20 単位）を受けた。両試験を合わせると、計 394 例がこれらの試験で少なくとも 1 回本剤の投与を受けた。

用量別及び「本剤全体」（用量を問わず本剤の投与を受けた被験者）の治験薬投与期間（週）及び治療サイクル数を表 5.1-1 に示す。

表 5.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）							
	114 試験				122 試験			114 試験及び 122 試験
投与期間	本剤 24 単位群（N = 151）	本剤 12 単位群（N = 143）	本剤 全体 [a]（N = 294）	プラセボ 全体 [a]（N = 97）	本剤 44 単位群 [b]（N = 47）	本剤 32 単位群 [b]（N = 53）	本剤 全体（N = 100）	本剤 全体（N = 394）
< 12 週間	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	1（2.1）	0（0.0）	1（1.0）	2（0.5）
12～< 24 週間	6（4.0）	7（4.9）	13（4.4）	5（5.2）	2（4.3）	1（1.9）	3（3.0）	16（4.1）
24～< 36 週間	47（31.1）	40（28.0）	87（29.6）	91（93.8）	2（4.3）	0（0.0）	2（2.0）	89（22.6）
36～< 48 週間	5（3.3）	1（0.7）	6（2.0）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	6（1.5）
≥ 48 週間	92（60.9）	95（66.4）	187（63.6）	0（0.0）	42（89.4）	52（98.1）	94（94.0）	281（71.3）
治療 1 回	13（8.6）	6（4.2）	19（6.5）	6（6.2）	4（8.5）	1（1.9）	5（5.0）	24（6.1）
治療 2 回	38（25.2）	16（11.2）	54（18.4）	91（93.8）	11（23.4）	10（18.9）	21（21.0）	75（19.0）
治療 3 回	27（17.9）	39（27.3）	66（22.4）	0（0.0）	24（51.1）	34（64.2）	58（58.0）	124（31.5）
治療 4 回	33（21.9）	40（28.0）	73（24.8）	0（0.0）	8（17.0）	8（15.1）	16（16.0）	89（22.6）
治療 5 回	40（26.5）	42（29.4）	82（27.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	82（20.8）

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；N = 被験者数

[a] 114 試験で第 1 期にプラセボ、第 2 期に本剤の投与を受けた被験者は、両方の投与群に含める。

[b] 本剤 44 単位群及び 32 単位群の被験者は、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）と GL（20 単位）両方の治療を受けた。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要　表 1.2.2.1-1

海外試験では、計 1210 例が本剤による CFL 治療を少なくとも 1 回受け、610 例がプラセボの投与を受けた（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 1.2.2.2-1）。

治験薬投与期間並びに本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の安全性に関する詳細な解析は 2.7.4 の臨床的安全性の概要に示す。

5.2　治験治療下で発現した有害事象（TEAE）

有害事象の収集・記録方法は 2.7.4：臨床的安全性の概要 1.1 項に示す。各臨床試験で発現した有害事象は、安全性の統合解析のため、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0 を用いてコード化した。国内第 3 相試験では試験 1 日目にスクリーニング、無作為割り付け及び治験薬投与が行われたため、発現した有害事象は全て「治験治療下で発現した有害事象」（TEAE）とした。

TEAE とは、ベースライン以降の試験全体における有害事象（発現日が試験 1 日目から試験終了までの有害事象）とし、各治療サイクルの TEAE 及び各治療サイクルの投与後 N 日以内に発現した TEAE とした。これらの事象の定義に用いたアルゴリズムを 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9（統計解析計画書）にまとめる。

5.2.1　全ての TEAE

治療との因果関係が否定できない有害事象（治験責任（分担）医師によって治療との因果関係の可能性があると判断された有害事象）と本剤投与との間に、一貫した時間的関連性又は用量相関性は認められなかった。安全性のシグナルを示す事象のパターン又は事象群はなかった。

114 試験及び 122 試験では、両試験の本剤投与被験者全体の 54.6%（215/394 例）に投与後に 1 件以上の TEAE が発現した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）：

- 本剤 44 単位群（CFL+GL）：61.7%（29/47 例）
- 本剤 32 単位群（CFL+GL）：56.6%（30/53 例）
- 本剤 24 単位群（CFL）：47.0%（71/151 例）
- 本剤 12 単位群（CFL）：59.4%（85/143 例）
- プラセボ群（CFL）：35.1%（34/97 例）

全般に、TEAE の発現率は反復投与に伴い減少した（表 5.2.1-1）。

最も多くみられた TEAE は、よくみられる疾患（例：鼻咽頭炎及び頭痛）又は血管の多い部位への注射によってよく生じる事象（例：注射部位出血及び注射部位内出血）であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。CFL と GL の同時治療において下垂の発現率が高く（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）、既承認の GL に対する国内臨床試験における安全性プロファイルと一致していた。

計 24 件の TEAE が治験責任（分担）医師によって治療との因果関係が否定できないと判断され、そのうち 21 件（5.3%［21/394 例］）は本剤投与被験者、3 件（3.1%［3/97 例］）はプラセボ投与被験者に発現した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）。計 12 件の重篤な TEAE が発現し、その発現率は本剤投与被験者が 2.8%（11/394 例）、プラセボ投与被験者が 1.0%（1/97 例）であった。治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE はなく（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）、死亡例もなかった。本剤投与被験者のうち計 4 例（1.0%［4/394 例］）が有害事象のため試験を中止した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-1）。

全般に、本剤の CFL に対する国内第 3 相試験における安全性プロファイルは先行する海外試験と一致した。

表 5.2.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団）

	被験者数（例数／全体）（%）							
	114 試験 [a]				122 試験			114 試験及び 122 試験
	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤全体	プラセボ全体	本剤 44 単位群 [b]	本剤 32 単位群 [b]	本剤全体	本剤全体
全ての TEAE								
治療サイクル 1	38/151（25.2）	42/143（29.4）	80/294（27.2）	22/97（22.7）	18/47（38.3）	22/53（41.5）	40/100（40.0）	120/394（30.5）
治療サイクル 2	29/138（21.0）	27/137（19.7）	56/275（20.4）	16/91（17.6）	12/43（27.9）	18/52（34.6）	30/95（31.6）	86/370（23.2）
治療サイクル 3	23/100（23.0）	42/121（34.7）	65/221（29.4）	NA	5/32（15.6）	8/42（19.0）	13/74（17.6）	78/295（26.4）
治療サイクル 4	13/73（17.8）	18/82（22.0）	31/155（20.0）	NA	0/8（0.0）	1/8（12.5）	1/16（6.3）	32/171（18.7）
治療サイクル 5	4/40（10.0）	3/42（7.1）	7/82（8.5）	NA	NA	NA	NA	7/82（8.5）
治療との因果関係が否定できない TEAE								
治療サイクル 1	4/151（2.6）	3/143（2.1）	7/294（2.4）	3/97（3.1）	5/47（10.6）	6/53（11.3）	11/100（11.0）	18/394（4.6）
治療サイクル 2	1/138（0.7）	0/137（0.0）	1/275（0.4）	0/91（0.0）	1/43（2.3）	0/52（0.0）	1/92（1.1）	2/370（0.5）
治療サイクル 3	0/100（0.0）	1/121（0.8）	1/221（0.5）	NA	0/32（0.0）	0/42（0.0）	0/74（0.0）	1/295（0.3）
治療サイクル 4	1/73（1.4）	0/82（0.0）	1/155（0.6）	NA	0/8（0.0）	0/8（0.0）	0/16（0.0）	1/171（0.6）
治療サイクル 5	0/40（0.0）	0/42（0.0）	0/82（0.0）	NA	NA	NA	NA	0/82（0.0）
重篤な TEAE								
治療サイクル 1	0/151（0.0）	1/143（0.7）	1/294（0.3）	1/97（1.0）	0/47（0.0）	1/53（1.9）	1/100（1.0）	2/394（0.5）
治療サイクル 2	0/138（0.0）	1/137（0.7）	1/275（0.4）	1/91（1.1）	1/43（2.3）	3/52（5.8）	4/95（4.2）	5/370（1.4）
治療サイクル 3	3/100（3.0）	1/121（0.8）	4/221（1.8）	NA	0/32（0.0）	0/42（0.0）	0/74（0.0）	4/295（1.4）
治療サイクル 4	2/73（2.7）	1/82（1.2）	3/155（1.9）	NA	0/8（0.0）	0/8（0.0）	0/16（0.0）	3/171（1.8）
治療サイクル 5	0/40（0.0）	0/42（0.0）	0/82（0.0）	NA	NA	NA	NA	0/82（0.0）
中止に至った有害事象								
治療サイクル 1	2/151（1.3）	0/143（0.0）	2/294（0.7）	0/97（0.0）	1/47（2.1）	0/53（0.0）	1/100（1.0）	3/394（0.8）
治療サイクル 2	0/138（0.0）	0/137（0.0）	0/275（0.0）	0/91（0.0）	0/43（0.0）	0/52（0.0）	0/95（0.0）	0/370（0.0）
治療サイクル 3	0/100（0.0）	0/121（0.0）	0/221（0.0）	NA	0/32（0.0）	1/42（2.4）	1/74（1.4）	1/295（0.3）
治療サイクル 4	0/73（0.0）	0/82（0.0）	0/155（0.0）	NA	0/8（0.0）	0/8（0.0）	0/16（0.0）	0/171（0.0）
治療サイクル 5	0/40（0.0）	0/42（0.0）	0/82（0.0）	NA	NA	NA	NA	0/82（0.0）

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；NA = 該当せず；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

[a] 114 試験でプラセボ及び本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者は、本剤群（24 単位又は 12 単位）、本剤全体群及びプラセボ全体群として集計する。

[b] 本剤 44 単位及び 32 単位は、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）に投与された。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要　表 2.1.3.1-1

5.2.1.1　多くみられた TEAE

114 試験及び 122 試験では、本剤 32 単位群の腹膜炎 1 件（重度）を除き、全ての TEAE は軽度又は中等度で、治療との因果関係があると判断された TEAE 及び試験中止に至った TEAE はなかった（2.7.4：臨床的安全性の概要 2.1.7.1 項）。

114 試験の本剤投与被験者に最も多く報告された 3 つの TEAE は、鼻咽頭炎、注射部位出血及び注射部位内出血であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。122 試験で最も多く報告された 3 つの TEAE は、注射部位出血、鼻咽頭炎及び湿疹であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。いずれかの試験において本剤投与被験者の 2%以上に発現したその他の TEAE は、頭痛、口腔ヘルペス、靭帯捻挫、紫斑、眼瞼下垂及び挫傷であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。このうち眼瞼下垂は主に GL 治療と関連する本剤の既知の局所作用として注目すべき TEAE であった。44 単位群、32 単位群（CFL と GL の同時治療）の両方において最も多くみられた TEAE である眼瞼下垂を除いて、CFL に対する 24 単位と 12 単位で明らかに異なる、TEAE の用量相関的なパターンは認められなかった（表 5.2.1.1-1）。

表 5.2.1.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：いずれかの投与群において 2%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）

TEAE 基本語	被験者数（%）							
	114 試験				122 試験			114 試験及び 122 試験
	本剤 24 単位群（N = 151）	本剤 12 単位群（N = 143）	本剤全体 [a]（N = 294）	プラセボ全体 [a]（N = 97）	本剤 44 単位群 [b]（N = 47）	本剤 32 単位群 [b]（N = 53）	本剤全体（N = 100）	本剤全体（N = 394）
鼻咽頭炎	23（15.2）	39（27.3）	62（21.1）	5（5.2）	5（10.6）	6（11.3）	11（11.0）	73（18.5）
注射部位出血	6（4.0）	7（4.9）	13（4.4）	1（1.0）	9（19.1）	6（11.3）	15（15.0）	28（7.1）
湿疹	2（1.3）	1（0.7）	3（1.0）	1（1.0）	2（4.3）	5（9.4）	7（7.0）	10（2.5）
注射部位内出血	6（4.0）	3（2.1）	9（3.1）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	9（2.3）
頭痛	4（2.6）	3（2.1）	7（2.4）	3（3.1）	0（0.0）	2（3.8）	2（2.0）	9（2.3）
口腔ヘルペス	2（1.3）	4（2.8）	6（2.0）	0（0.0）	2（4.3）	1（1.9）	3（3.0）	9（2.3）
靭帯捻挫	5（3.3）	2（1.4）	7（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.8）	2（2.0）	9（2.3）
紫斑	2（1.3）	6（4.2）	8（2.7）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	8（2.0）
眼瞼下垂	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	4（8.5）	2（3.8）	6（6.0）	7（1.8）
挫傷	2（1.3）	5（3.5）	7（2.4）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	7（1.8）

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；N = 被験者数；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

注：本表は、2.7.4 の臨床的安全性の概要 2.1.1.1 項に「多く報告された TEAE」と定義したいずれかの投与群の 1%以上の被験者に発現し、かつ同一投与群の 2 例以上に発現した TEAE を抜粋したものである。

[a] 114 試験でプラセボ及び本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者は、本剤群（24 単位又は 12 単位）、本剤全体群及びプラセボ全体群に含めた。

[b] 本剤 44 単位群及び 32 単位群の被験者は、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）の両方の投与を受けた。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要　表 2.1.1.1-2

多くみられた TEAE について、治験依頼者メディカルモニターが解析し、臨床像（頻度、部位、投与との時間的関係、治験責任（分担）医師による治験薬との因果関係の評価）、本剤の用量、TEAE と本剤の薬理作用の一致の程度及び治療サイクル間の症状パターンを評価した。これらの解析に基づき、以下の結論を得た。

- 鼻咽頭炎は、国内の一般集団においてよくみられる疾患であった。本剤との因果関係は確認されなかった。

- 注射部位出血は、本剤に関連するものではなく、手技に関連するものと考えられた。治験責任（分担）医師による評価では、手技又は治験薬のいずれと関連があるかについて区別しなかった。
- 注射部位内出血も、本剤に関連するものではなく、手技に関連するものと考えられた。
- 湿疹も、国内の一般集団においてよくみられる疾患であった。本剤との因果関係は確認されなかった。
- 114 試験では、試験全体での本剤群とプラセボ群の発現率の差は、プラセボの治療サイクル（最大 2 回の治療）が本剤（最大 5 回の治療）より少ない試験デザインの影響を受けた。

国内第 3 相試験で最も多く報告された TEAE は海外試験と同様であった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.2-2）。頭痛の発現率は海外試験で高く、鼻咽頭炎の発現率は国内第 3 相試験で高かった（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.1-2）。

5.2.1.2　治療との因果関係が否定できない TEAE

治療との因果関係が否定できない TEAE とは、治験責任（分担）医師が合理的な可能性に基づき、治験薬により生じた可能性ありと判断した事象とした。114 試験及び 122 試験では計 24 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した（表 5.2.1.2-1）。眼瞼下垂及び頭痛を除き、治療との因果関係が否定できない TEAE はほとんどが 1 件のみの発現であった。過去に GL に対する本剤の安全性プロファイルとの関連が認められた眼瞼下垂は、122 試験では 6 例、114 試験では 1 例に発現した。

114 試験及び 122 試験では、治療との因果関係が否定できない TEAE のほとんどは、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象又は投与手技による事象で、投与後直ちに発現する傾向があり、軽度で、自然治癒性であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。重篤と判断された TEAE も、試験中止に至った TEAE もなかった。治療との因果関係が否定できない TEAE の発現率は反復投与によって増加しなかった。

国内第 3 相試験におけるこれらの知見は海外試験と一致した（5.3.5.3：安全性統合概要 Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。

表 5.2.1.2-1　本剤の CFL に対する国内試験：治療との因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

TEAE 基本語	被験者数（%）							
	114 試験 [a]				122 試験			114 試験及び 122 試験
	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤 全体 (N = 294)	プラセボ 全体 (N = 97)	本剤 44 単位群 [b] (N = 47)	本剤 32 単位群 [b] (N = 53)	本剤 全体 (N = 100)	本剤 全体 (N = 394)
眼瞼下垂	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	4（8.5）	2（3.8）	6（6.0）	7（1.8）
眼瞼浮腫	0（0.0）	1（0.7）	1（0.3）	1（1.0）	1（2.1）	0（0.0）	1（1.0）	2（0.5）
眼瞼知覚障害	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.1）	1（1.9）	2（2.0）	2（0.5）
眼の異常感	0（0.0）	1（0.7）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
眼瞼痛	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
上腹部痛	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
倦怠感	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	1（1.0）	1（2.1）	0（0.0）	1（1.0）	2（0.5）
注射部位疼痛	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
注射部位熱感	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
注射部位そう痒感	0（0.0）	1（0.7）	1（0.3）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
口渇	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
筋痙縮	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.0）	1（0.3）
頭痛	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（2.1）	0（0.0）	2（3.8）	2（2.0）	2（0.5）
眉毛下垂	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
皮膚のつっぱり感	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；N = 被験者数；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

[a] 114 試験でプラセボ及び本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者は、本剤群（24 単位又は 12 単位）、本剤全体群及びプラセボ全体群に含める。

[b] 本剤 44 単位群及び 32 単位群の被験者は、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）の両方に本剤の投与を受けた。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要　表 2.1.2.1-1

5.2.1.3　死亡、その他の重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE

5.2.1.3.1　死亡

本剤の CFL に対する臨床開発プログラムにおけるいずれの試験でも死亡例はなかった。

5.2.1.3.2　重篤な TEAE

全般に、重篤な TEAE と本剤投与の間に一貫した時間的関連性又は用量相関性は認められず、本剤に関連した安全性のシグナルは示されなかった。114 試験及び 122 試験では計 12 件の重篤な TEAE が発現した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.7.1-1）。いずれも 1 例に発現した 1 件の事象であった。重篤な TEAE は、重度と報告された 122 試験の腹膜炎 1 件を除き、軽度又は中等度であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。治験責任（分担）医師によって治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE はなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-13 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-13）。重篤な TEAE により試験を中止した被験者はいなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。

国内第 3 相試験におけるこれらの知見は海外試験と一致した（5.3.5.3：安全性統合概要 Listing 3.1-1～Listing3.1-5）。しかし、海外第 3 相 098 試験では、本剤 24 単位群の 1 例に発現した 1 件の重篤な TEAE（流産）は、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係が否定できないと判断された。海外 099 試験では、本剤 24 単位群の 1 例に発現した 1 件の重篤な TEAE（心筋梗塞）は中止に至ったが、治験責任（分担）医師によって治験薬投与とは関連なしと判断された。

5.2.1.3.3　中止に至った TEAE

114 試験及び 122 試験では、本剤を投与した被験者 4 例が TEAE により試験を中止した。

- 治療サイクル 1 での本剤 24 単位投与後 117 日目に発現した狭心症
- 治療サイクル 3 での本剤 24 単位投与後 88 日目に発現した背部痛
- 治療サイクル 1 での本剤 44 単位投与後 12 日目に発現した眼瞼下垂
- 治療サイクル 3 での本剤 32 単位投与後 131 日目に発現した膠原病性脈管疾患（医師記載用語は「膠原病の疑い」で、さらに両側上肢の脱力とも記載された）

中止に至った TEAE はいずれも重篤ではなかった。眼瞼下垂は重症度が中等度で、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係が否定できないと判断された。全般に、TEAE による中止率の低さは海外試験と一致していた（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.1.2-1）。

5.2.2　他の重要な安全性所見

5.2.2.1　毒素拡散の可能性（PSOT）

標準化された方法を用いて、毒素拡散の可能性（PSOT）を示す TEAE（2.7.4：臨床的安全性の概要 1.1.3.2 項に記載）を特定し、判断した。具体的には、自発報告された TEAE 及び神経学的評価において報告された神経学的事象を治験依頼者メディカルモニターが症例ごとに検討した。また、114 試験及び 122 試験では、全ての神経学的事象を TEAE とした。

表 5.2.2.1-1　本剤の CFL に対する国内試験：PSOT 及び神経学的事象（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）							
	114 試験 [a]				122 試験			114 試験及び 122 試験
基本語	本剤 24 単位群（N = 151）	本剤 12 単位群（N = 143）	本剤 全体（N = 294）	プラセボ 全体（N = 97）	本剤 44 単位群 [b]（N = 47）	本剤 32 単位群 [b]（N = 53）	本剤 全体（N = 100）	本剤 全体（N = 394）
報告された TEAE								
全体	1（0.7）	2（1.4）	3（1.0）	1（1.0）	5（10.6）	3（5.7）	8（8.0）	11（2.8）
眼瞼下垂	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	4（8.5）	2（3.8）	6（6.0）	7（1.8）
霧視	0（0.0）	1（0.7）	1（0.3）	1（1.0）	1（2.1）	1（1.9）	2（2.0）	3（0.8）
筋力低下	0（0.0）	1（0.7）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
便秘	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.0）	1（0.3）
神経学的事象 [c]								
全体	2（1.3）	1（0.7）	3（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（0.8）
眉毛下垂	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
遠視	1（0.7）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
視力低下	0（0.0）	1（0.7）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；NEF = 神経学的事象フォーム；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

[a] 114 試験でプラセボ及び本剤（24 単位又は 12 単位）の投与を受けた被験者は、本剤群（24 単位又は 12 単位）、本剤全体群及びプラセボ全体群に含める。

[b] 本剤 44 単位群及び 32 単位群には、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）の両方に本剤の投与を受けた。

[c] NEF で報告された事象のみとし、自発的に報告された TEAE は含まれない。

出典：2.7.4 臨床的安全性の概要　表 2.1.7.2-1

国内 114 試験及び 122 試験の PSOT 解析で、PSOT 事象として最も多く特定された TEAE は眼瞼下垂であった（表 5.2.2.1-1）。これは本剤による GL 治療の既知の局所作用であり、本剤の既知の薬理作用と一致する。114 試験における眼瞼下垂の発現率は極めて低く（0.3%）、CFL 治療に対する海外試験と一致した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.9.1.2-1）。122 試験における眼瞼下垂の発現率（6.0%）は、既承認の GL に対する国内臨床試験結果と一致していた（眼瞼下垂［5.0%］）。

PSOT 事象の大部分は 1 回の治療後のみに発現したことから、本剤に対する長期間の曝露による毒素拡散の蓄積性の有害作用はないことが示唆された。

5.2.2.2　バイタルサイン、身体的所見及び神経学的評価

114 試験及び 122 試験では、いずれの投与群もバイタルサイン及び身体検査所見にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサイン異常を示す TEAE は 122 試験の上室性頻脈 1 件のみであった（重篤及び本剤投与との因果関係なしと判断された）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。

神経学的評価データは、PSOT 事象の特定において有害事象の報告プロセスを補足するためのものであった。本剤群の被験者に神経学的事象として報告されたものを除き、臨床的に意義があると判断された一貫性又は用量相関性のある神経学的評価パラメーターの変化はなかった。114 試験及び 122 試験では、本剤投与被験者 3 例に 3 件の事象（眉毛下垂、遠視及び視力低下）が報告され、治験依頼者メディカルモニターが標準化された PSOT 方法を用いてさらに評価した（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 2.1.9.1.1-2）。眉毛下垂のみが毒素の局所拡散を示す所見と判断された。

国内第 3 相試験において神経学的事象の報告が少なかったこと及び、それらの事象の評価結果は海外試験と一致した。

5.2.2.3　血清中毒素中和抗体

114 試験及び 122 試験では、検体を採取して、バリデートされた測定法により 2 段階の方法を用いて免疫原性を評価した。最初の段階では、検体を免疫枯渇させ、力価を測定した。次の段階では、結合抗体が陽性であることが確認された検体について、マウス防御試験（MPA）によって、中和抗体の有無を検査した。本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の複数の治療サイクルの後に中和抗体が産生した被験者はいなかった（2.7.1）。

国内第 3 相試験の結果は海外試験と一致する。

5.2.3　特別な患者集団及び状況下における安全性

114 試験及び 122 試験では、年齢（≤ 50 歳又は> 50 歳）、性別（男性又は女性）及びベースライン時の CFL の程度（中等度又は高度）別の部分集団によって、TEAE を解析した。

全般に、TEAE の発現率に傾向がみられたのは年齢別解析のみであった（2.7.4：臨床的安全性の概要 5.1 項）。若年層の被験者は高齢層の被験者と比べて TEAE の発現率が低い傾向があった。ただし、この傾向は試験又は投与群を通じて一貫したものではなかった。国内試験、海外試験ともに男性被験者が少なかったため、性別による TEAE 解析には限界があった。ベースライン時の CFL の程度は安全性所見に影響を及ぼさなかった。

国内第 3 相試験の結果は海外試験と一致する（2.7.4：臨床的安全性の概要 表 5.1-1 及び 表 5.1-2）。

5.2.4　治療中止後の影響、過量投与及び薬物乱用

本剤の過量投与は相対的な用語で、用量、投与部位及び下層組織の特性によって異なる。過量投与により、局所又は遠隔の全身性かつ最重度の神経筋麻痺が生じる可能性があるが、その症候は投与後すぐには表れないと考えられる。

本剤は医師によって投与されるため、本剤の乱用又は依存はない。本剤は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遮断し、物理的な中毒性ではない。

5.2.5　市販後データ

本剤は 1989 年 12 月 29 日に米国で初めて承認され、現在、BOTOX、BOTOX Cosmetic、VISTABEL、VISTABEX 又はボトックスビスタ®注用の販売名で世界各国で承認されている。日本では 1996 年に初めて承認された。2014 年 6 月 30 日現在、本剤は CFL の治療に対し、45 ヵ国で承認されている。

2014 年 9 月 1 日現在、本剤（BOTOX Cosmetic、VISTABEL、VISTABEX 又はボトックスビスタ®注用のデータを含む）については 22 件の定期的安全性最新報告（PSUR）が現地の要件に従って作成され、提出されている。これら 22 件の PSUR は、2000 年 7 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までの期間を対象としており、要請により閲覧できる。発売から 2014 年 6 月までに全世界で 50,436,031 バイアルが販売されている（2.7.4：安全性統合概要 表 6.3-1）。

皮膚しわの治療における BOTOX、BOTOX Cosmetic、VISTABEL、VISTABEX 又はボトックスビスタ®注用（以下本剤）の市販後安全性解析を実施した。市販後データベースには、皮膚しわ（MedDRA 基本語）の治療に本剤を使用したと 2012 年 7 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までに報告された計 2,425 件の症例が収集されている（2.7.4：安全性統合概要 表 6.4-1）。これらの症例はさらに以下の 2 群に分類された。

- CFL のみに対して本剤を投与した症例
- CFL+GL のみに対して本剤を投与した症例

皮膚しわの治療に関連して最も多く報告された TEAE は、GL に対する本剤の添付文書にすでに記載されている事象、CFL に対する本剤の臨床試験で認められている事象と一致している（2.7.4：安全性統合概要 表 6.4-2 及び表 6.4-3）。死亡を転帰とする症例の報告は、皮膚しわに対する本剤投与の市販後データではみられなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の CFL に対する国内臨床試験データより、本剤 24 単位による CFL 治療及び 44 単位による CFL と GL の同時治療の有効性及び安全性の良好な結果との関連が示唆された。本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の安全性プロファイルは、日本人被験者（CFL 又は CFL と GL の同時治療に対して本剤を投与した 394 例）、海外被験者（CFL 又は CFL と GL の同時治療に対して本剤を投与した 1,720 例）ともに同様であった。国内第 3 相試験では本剤 24 単位及び 12 単位による CFL 治療が検討された。海外第 2 相用量設定試験のデータに基づき海外第 3 相試験では 24 単位のみを評価したため、結果として本邦を除くほとんどの国では CFL（CFL のみの適応及び顔面上部の表情皺又は動的皺の適応）として本剤 24 単位が承認されている。

ベネフィット

国内第 3 相 114 試験の有効性の主要評価項目では、本剤 24 単位及び 12 単位がプラセボによる CFL の治療に比べて圧倒的に優位であった（$p < 0.001$）。全ての副次的評価指標及びその他の評価指標においても、主要評価時点である治療サイクル 1 の 30 日目において本剤はプラセボに比べて統計学的に有意に優れていた。プラセボを対照とした治療サイクル 2 においても、本剤とプラセボの間には同様の有意な群間差が認められた。プラセボ対照

ではない 3 回の追加治療サイクルでも、同様の有効性パターンがみられた。114 試験では、有効性の主要評価指標に基づく全ての評価項目について、本剤 24 単位は 12 単位に比べてレスポンダーの割合が数値的に高かった。反復投与の有効性データは、最大 5 回の治療サイクルにわたり、本剤 24 単位群が一貫して 12 単位群に比べて高いレスポンダーの割合を示していた（図 4.4.5.2-1）。

本剤による CFL 治療の効果発現は速やかで、本剤がプラセボを上回る統計学的有意差が投与後 3 日以内（中央値）に認められた（2.7.3：臨床的有効性の概要 表 3.2.2.9-1）。本剤の CFL に対する効果持続時間の用量間差もまた重要で、主要評価項目の定義について、24 単位群では 3 箇月を超えたのに対し、12 単位群はほぼ 3 箇月であった（中央値）。さらに、臨床的に重要なレスポンダーの定義である、「最大緊張時の CFL の程度の 1 段階以上の改善」を用いた場合、効果持続時間の中央値は、本剤 24 単位が 118.0 日、12 単位が 92.0 日であった。本剤投与による CFL の程度の改善は、治験責任（分担）医師の FWS-A を用いた評価で臨床的に観察され、さらに、様々な PRO 評価指標によって報告されたように被験者にとって意義のあるものであった。

114 試験での本剤による CFL 治療の良好な有効性の結果は、CFL と GL の同時治療が行われた 122 試験の結果によって裏付けられた。122 試験はプラセボ対照ではなかったが、CFL の程度はベースラインからの改善は被験者にとって臨床的に意義のあるものであった。全般に、122 試験で報告された CFL 治療に対する反応は全ての有効性の評価指標について 114 試験を数値的に上回り、GL 治療に対する反応は GL の適応に対する本剤の臨床試験で認められた結果と一致していた。したがって、本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療は被験者に意義のあるベネフィットをもたらす。

リスク

本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の安全性に関し、GL 治療の既知の局所作用である眼瞼下垂を除いて、治療との因果関係が否定できない TEAE に一貫した時間的関連性又は用量相関性は認められなかった。ほとんどの TEAE は重症度が軽度又は中等度で、後遺症なく消失した。安全性のシグナルを示す事象のパターン又は事象群はなかった。最も多く報告された TEAE は、一般集団においてもよくみられる疾患又は注射手技による TEAE（例：鼻咽頭炎、注射部位出血、注射部位内出血）であった。最も多くみられた治療との因果関係が否定できない TEAE は眼瞼下垂で、主に CFL と GL の同時治療を受けた被験者に発現し、その発現率は本剤による GL 治療のすでに確立されている安全性プロファイルと一致した。

重篤な有害事象に本剤投与との関連を示唆するパターンは認められなかった。毒素の遠隔拡散を示す事象の報告はなかった。CFL に対して最大 5 回、又は CFL と GL の同時治療に対して最大 4 回の投与を受けた被験者に中和抗体は検出されなかった。いずれの安全性評価でも、性別、人種別及びベースライン時の CFL の程度別の部分集団の間に意義のある差は認められなかった。さらに、本剤 24 単位と 12 単位による CFL 治療の安全性プロファイルに意義のある差は認められなかった。全般に、国内第 3 相試験、海外試験の統合データベース及び日本人被験者で検討した本剤の CFL 治療又は CFL と GL の同時治療に関する市販後データベースにおいて、新たな安全性の懸念又は予期されない所見は認められなかった。

結論

本剤の CFL に対する国内及び海外臨床試験結果から、下記に示すとおり、本剤は日本人における CFL の治療並びに CFL と GL の同時治療として安全かつ有効であると考える。

- 本剤 24 単位及び 12 単位による CFL 治療並びに 44 単位及び 32 単位による CFL と GL の同時治療は、患者にとって意義のあるベネフィットをもたらし、臨床的有効性及び安全性プロファイルは良好である。
- CFL に対する本剤 24 単位は再治療も含めて、12 単位に比べて一貫して高い反応を示した。
- CFL に対する本剤 24 単位は効果持続時間が長く、用法・用量として定めた投与間隔である 3 箇月間にわたり至適な有効性が持続する可能性が最も高い。
- CFL 治療及び CFL と GL の同時治療に対する本剤のいずれの用量においても、眼瞼下垂を除き、TEAE に本剤投与との関連を示唆するパターンは認められなかった。眼瞼下垂は主に CFL と GL の同時治療を受けた被験者に発現し、その発現率はすでに確立されている本剤による GL 治療の安全性プロファイルと一致している。
- 国内第 3 相試験において、新たな安全性の懸念又は予期されない所見は認められなかった。
- 全ての有効性データ及び同様の安全性プロファイルから、CFL 治療の用量は 3 箇月以上の投与間隔として 12～24 単位を推奨する。

7　引用文献

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;119:1018-1022.

Borodic GE. Botulinum A toxin for (expressionistic) ptosis overcorrection after frontalis sling. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1992;82:137-142.

Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. Botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:17-21.

Carruthers A, Fagien S, Matarosso S, BOTOX Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. Plast Reconstr Surg. 2004;114(6 Suppl):1S-22S.

Carruthers JDA, Glogau RG, Blitzer A. Facial Aesthetics Consensus Group Faculty. Advances in facial rejuvenation: Botulinum toxin type A, hyalyronic acid dermal fillers, and combination therapies-consensus recommendations. Plast Reconstr Surg. 2008; 121(5 Suppl) 5S-30S.

Carruthers A, Carruthers J. A single-center dose-comparison study of botulinum neurotoxin type A in females with upper facial rhytides: Assessing patients' perception of treatment outcomes. Journal of Drugs in Dermatology. 2009;8(10):924-929.

Clark RP, Berris CE. Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. Plast Reconstr Surg. 1989;84:353-355.

Cox SE, Finn JC. Social implications of hyperdynamic facial lines. And patient satisfaction outcomes. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(3):13-24.

Dulguerov N, D'Souza A. Update on treatment rationale and options for the ageing face. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;19:269-275.

Fagien S, Carruthers JDA. A comprehensive review of patient-reported satisfaction with botulinum toxin type A for aesthetic procedures. Plast Reconstr Surg. 2008;122(6);1915-1925.

Flynn TC. Update on botulinum toxin. Semin Cutan Med Surg. 2006;25(3):115-121.

Kane MAC. Classification of crow’s feet patterns among caucasian women: the key to individualizing treatment. Plast Reconstr Surg. 2003;112(5 Suppl):33S.

Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binder W, Prystowsky J, Smith H, et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo-controlled study. Plast Reconstr Surg. 1994;94:94-99.

Khan JA. Aesthetic surgery: diagnosing and healing the miscues of human facial expression. Ophthal Plastic Reconstr Surg. 2001;17:4-6.

Lowe NJ, Lask G, Yamauchi P, Moore D. Bilateral, double-blind, randomized comparison of 3 doses of botulinum toxin type A and placebo in patients with crow's feet. J Am Acad Dermatol. 2002;47:834-840.

Lowe NJ, Ascher B, Heckmann M, Kumar C, Fraczek S, Eadie N. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crow’s feet. Dermatol Surg. 2005;31:257-262.

Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, Boodhoo T, Miller-Messana MA, Demos G, James L, Beddingfield F, VanDenburgh A, Chapman MA, Brin M. Meta-Analysis of Neutralizing Antibody Conversion with OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) Across Multiple Indications. Movement Disorders. 2010;25(13):2211-2218.

Notermans S, Nagel J. Assays for botulinum and tetanus toxins. In: Botulinum neurotoxin and tetanus toxin, edited by Simpson LL. San Diego: Academic Press, 1989;319-331.

Park DH, Han DG, Shim JS, Lee YJ, Park SU, Do ER, Choo KJ. Analysis of the Patterns of Lateral Canthal Rhytids and Reference for Botulinum Toxin Treatment in Orientals. Aesth Plast Surg. Published online: 13 June 2012.

Sadick NS. The impact of cosmetic interventions on quality of life. Dermatol Online J. 2008;14:1-9.

Singh G, Hankins M, Dulku A, Kelly M. Psychosocial Aspects of Botox in Aesthetic Surgery. Aesth. Plast. Surg. 2006;30:71-76.