2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1
目次 1
表一覧 3
図一覧 6
略号一覧表 8
1 背景及び臨床的有効性の概略 9
1.1 目尻の表情皺に対する臨床開発プログラム 9
1.2 治験薬の投与 14
1.3 有効性評価項目及び解析方法 17
1.3.1 治験責任（分担）医師による FWS-A／FWS を用いた評価 17
1.3.2 被験者による評価 19
1.3.2.1 目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-CFL） 19
1.3.2.2 年齢の自己認識（SPA） 20
1.3.2.3 顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票 21
1.3.2.4 外見の満足度に関する被験者の評価 22
1.3.2.5 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 22
1.3.2.6 被験者の知覚による効果発現時期 23
2 個々の試験の結果の要約 23
2.1 国内試験 23
2.1.1 191622-119 試験：FWS-A の妥当性を確認するためのバリデーション試験 23
2.1.2 191622-114 試験：CFL の第 3 相試験 25
2.1.3 191622-122 試験：CFL 及び GL 領域への同時投与の国内第 3 相試験 32
2.2 海外試験 38
2.2.1 191622-098 試験：CFL の第 3 相試験 38
2.2.2 191622-099 試験：CFL 及び CFL+GL の第 3 相試験 41
2.2.3 191622-104 試験：191622-099 試験の第 3 相継続試験 46
2.2.4 191622-512 試験：中等度から高度の CFL を有する成人の第 2 相試験 52
2.2.5 191622-514 試験：最大緊張時に中等度から高度の CFL、最大緊張時に軽度から高度の GL 及び最大緊張時に軽度から高度の FHL を有する成人を対象とした第 2 相試験 54
3 全試験を通しての結果の比較と解析 56
3.1 試験対象集団 56
3.1.1 被験者の内訳 56
3.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 59
3.1.2.1 ベースライン時の人口統計学的特性 59

3.1.2.2 FWS-A／FWS によって評価したベースライン時の CFL の程度 62
3.1.2.3 ベースライン時の PRO 評価項目 65
3.1.2.4 試験対象集団に関する総体的結論 67
3.2 全試験の有効性結果の比較（単回投与） 67
3.2.1 FWS-A／FWS に基づく主要有効性解析 68
3.2.2 非主要有効性解析 71
3.2.2.1 最大緊張時の CFL の程度の少なくとも 1 段階の改善 72
3.2.2.2 平静時の CFL の程度の少なくとも 1 段階の改善 75
3.2.2.3 目尻の皺の変化に関する被験者による総合的評価（SGA-CFL） 79
3.2.2.4 年齢の自己認識（SPA） 83
3.2.2.5 FWS-A／FWS のベースラインからの変化量 85
3.2.2.6 FLO-11 88
3.2.2.7 外見の満足度に関する被験者の評価 90
3.2.2.8 顔の皺に関する満足度についての質問票 – 総合的満足度（114 試験のみ） 92
3.2.2.9 被験者の知覚による効果発現時期 93
3.3 部分集団における結果の比較 93
3.3.1 年齢別の解析 93
3.3.2 男女別の解析 97
3.3.3 ベースライン時の CFL の程度別の解析 100
3.3.4 部分集団の有効性に関する全般的な結論 103
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 103
5 効果の持続、耐薬性 104
5.1 効果持続時間 104
5.2 CFL 領域への反復投与の有効性 106
5.2.1 FWS-A／FWS を用いて評価した CFL の程度の改善 107
5.2.2 被験者の報告によるアウトカム評価における改善 117
5.2.2.1 CFL の変化に関する被験者の総合的評価 117
5.2.2.2 年齢の自己認識 120
5.2.2.3 顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票 122
5.2.2.4 外見の満足度に関する被験者の評価 126
5.2.2.5 顔の皺に関する満足度についての質問票 – 総合的満足度（114 試験のみ） 129
5.2.2.6 被験者の報告による本剤反復投与時の有効性の改善に関する総体的結論 129
6 CFL 領域と GL 領域の同時治療による CFL の反応の解析 130
6.1 CFL 領域及び GL 領域への単回投与及び反復投与 130
6.2 CFL 領域のみの治療と CFL 領域と GL 領域の同時治療における CFL に対する有効性の比較 134

表一覧

表 1.1-1　CFL に対する本剤の臨床開発プログラムにおける臨床試験 10
表 1.3-1　CFL の治療に対する試験における主な有効性評価項目 17
表 2.1.2-1　有効性の主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の結果 – 30 日目（114 試験、ITT 解析対象集団） 28
表 2.1.3-1　有効性の結果 – 30 日目（122 試験、ITT 解析対象集団） 34
表 2.2.1-1　有効性の主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の解析 – 30 日目（098 試験、ITT 解析対象集団） 39
表 2.2.2-1　主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の解析 – 治療サイクル 1 の 30 日目（099 試験、ITT 解析対象集団） 43
表 2.2.3-1　主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の解析 – 治療サイクル 3 の 30 日目（104 試験、ITT 解析対象集団） 48
表 2.2.4-1　主な有効性解析の要約 – 30 日目の結果（512 試験、ITT 解析対象集団） 53
表 2.2.5-1　主な有効性解析の要約 – 30 日目（514 試験、ITT 解析対象集団） 55
表 3.1.1-1　本剤による CFL 治療の試験における被験者の内訳（ITT 解析対象集団） 57
表 3.1.1-2　国内第 3 相試験における投与群別の被験者の内訳（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団） 58
表 3.1.1-3　主要な海外試験における投与群別の被験者の内訳（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 58
表 3.1.2.1-1　本剤による CFL 治療の全ての二重盲検試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団） 60
表 3.1.2.1-2　国内第 3 相試験における投与群別のベースライン時の人口統計学的特性（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団） 61
表 3.1.2.1-3　主要な海外第 3 相試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 62
表 3.1.2.2-1　本剤による CFL 治療の全ての試験における、FWS-A／FWS によって評価したベースライン時の CFL の程度（ITT 解析対象集団） 63
表 3.1.2.2-2　国内第 3 相試験における、投与群別の FWS-A を用いて評価したベースライン時の CFL の程度（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団） 64
表 3.1.2.2-3　主要な海外第 3 相試験における、投与群別の FWS を用いて評価したベースライン時の CFL の程度（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 64
表 3.1.2.3-1　本剤による CFL 治療の全ての第 3 相試験におけるベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団） 65
表 3.1.2.3-2　国内第 3 相試験における投与群別のベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団） 66
表 3.1.2.3-3　海外第 3 相試験における投与群別のベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 66
表 3.2.1-1　治療サイクル 1 の 30 日目の治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 69

表 3.2.2.1-1　治療サイクル 1 に FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーの割合
（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 73
表 3.2.2.2-1　FWS-A／FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が治療サイクル 1 に 1 段階以上改善したレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 77
表 3.2.2.3-1　治療サイクル 1 の 30 日目において SGA-CFL で CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した
レスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 80
表 3.2.2.3-2　治療サイクル 1 の 30 日目の SGA-CFL スコアの要約（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 82
表 3.2.2.4-1　治療サイクル 1 の年齢の自己認識（SPA）に基づくレスポンダーの割合：ベースライン時より若い年齢カテゴリーを回答した被験者（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 84
表 3.2.2.5-1　本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群における、FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度のベースライン値及び治療サイクル 1 の 30 日目におけるベースラインからの変化の要約（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 86
表 3.2.2.6-1　治療サイクル 1 の 30 日目に FLO-11 質問 2 又は 5 が 2 ポイント以上改善或いは FLO-11 質問 8 が 3 ポイント以上改善した
レスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 89
表 3.2.2.7-1　「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づく治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「非常に満足」又は「満足」と報告した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 91
表 3.2.2.8-1　「顔の皺に関する満足度についての質問票-総合的満足度」に基づくレスポンダー（治療サイクル 1 の 30 日目に「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、ITT 解析対象集団）..... 92
表 3.2.2.9-1　本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群における、Kaplan-Meier 法による治療サイクル 1 の被験者の知覚による効果発現時期（日数）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）..... 93
表 3.3.1-1　治療サイクル 1 の 30 日目における年齢別の部分集団解析の要約（114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合、ITT 解析対象集団）..... 95
表 3.3.2-1　治療サイクル 1 の 30 日目における男女別の部分集団解析の要約（114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合、ITT 解析対象集団）..... 98
表 3.3.3-1　治療サイクル 1 の 30 日目におけるベースライン時の FWS-A／FWS 程度別の部分集団解析の要約

（114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合、ITT 解析対象集団） 101
表 5.1-1　Kaplan-Meier 法による治療サイクル 1 の効果持続時間の中央値（本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 106
表 5.2-1　CFL 領域への治療サイクルを受けた被験者数（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 107
表 5.2.1-1　治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が各治療サイクルの 30 日目に「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 109
表 5.2.1-2　治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が各治療サイクルの 30 日目に 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） . 112
表 5.2.1-3　治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が各治療サイクルの 30 日目に 1 段階以上改善した
被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 115
表 5.2.2.1-1　CFL の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-CFL）に基づくレスポンダー（CFL の外見が「かなり良くなった」又は「非常に良くなった」と回答した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 119
表 5.2.2.2-1　自己認識の年齢が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（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 121
表 5.2.2.3-1　治療サイクル別の FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 に基づく 30 日目のレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 123
表 5.2.2.4-1　「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づくレスポンダー（「満足」又は「非常に満足」と回答した被験者）の割合
（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 127
表 6.1-1　本剤の CFL 領域と GL 領域への同時投与後、治療サイクル 1 の 30 日目に FWS-A／FWS を用いた評価でレスポンダーになった被験者の割合（122 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団） 132
表 6.1-2　本剤の CFL 領域と GL 領域への同時投与後、各治療サイクルの 30 日目に FWS-A／FWS を用いた評価でレスポンダーになった被験者の割合（122 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団） 133
表 6.2-1　本剤 24 単位又は 12 単位の CFL 領域への投与後、治療サイクル 1～4 の 30 日目に FWS-A を用いた評価でレスポンダーになった国内試験の被験者の割合（本剤 20 単位の GL 領域への同時投与あり／なし）（国内 122 試験及び 114、ITT 解析対象集団） 135

図一覧

図 1.2-1　CFL への注射パターン 15
図 1.2-2　CFL への代替注射パターン 16
図 1.2-3　GL への注射パターン 16
図 2.1.2-1　各治療サイクルの 90 日目までに FWS-A を用いた評価において最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（114 試験、ITT 解析対象集団） 31
図 2.1.3-1　各治療サイクルの 90 日目までに 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」になった被験者の割合（122 試験、ITT 解析対象集団）37
図 2.2.1-1　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（098 試験、ITT 解析対象集団） 41
図 2.2.2-1　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（全ての治療サイクル、099 試験、ITT 解析対象集団） 46
図 2.2.3-1　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団） 51
図 3.2.1-1　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」になった被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、114 試験、ITT 解析対象集団） 70
図 3.2.1-2　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、098 試験及び 099 試験；ITT 解析対象集団及び併合 ITT 解析対象集団） .. 71
図 3.2.2.1-1　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 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、114 試験、ITT 解析対象集団） 74
図 3.2.2.1-2　治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、098 試験及び 099 試験；ITT 解析対象集団及び併合 ITT 解析対象集団） 75
図 3.2.2.2-1　治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、114 試験、ITT 解析対象集団） 78
図 3.2.2.2-2　治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、098 試験及び 099 試験；ITT 解析対象集団及び併合 ITT 解析対象集団） 79
図 5.2.1-1　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」になった被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群、本剤 12 単位/12 単位群及びプラセボ群）（全ての治療サイクル、114 試験、ITT 解析対象集団）110
図 5.2.1-2　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群及びプラセボ/プラセボ群）

（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）..... 111
図 5.2.1-3　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 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群、本剤 12 単位/12 単位群及びプラセボ群）（全ての治療サイクル、114 試験、ITT 解析対象集団）..... 113
図 5.2.1-4　治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群及びプラセボ/プラセボ群）（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）..... 114
図 5.2.1-5　治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群、本剤 12 単位/12 単位群及びプラセボ群）（全ての治療サイクル、114 試験、ITT 解析対象集団）..... 116
図 5.2.1-6　治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群及びプラセボ/プラセボ群）（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）..... 117

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）
BTX	BOTOX
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
EU	欧州連合
FHL	額の表情皺
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
FTS	顔の皺の治療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
GL	眉間の表情皺
ISE	有効性統合概要
ITT	intent-to-treat
J-NDA	国内での新薬申請
LOCF	last observation carried forward
MID	意義のある最小変化
PBO	プラセボ
PRO	被験者の報告によるアウトカム
retx	再治療
SCE	臨床的有効性の概要
SGA-CFL	目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価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
tx	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
US	米国

1　背景及び臨床的有効性の概略

国内第 3 相 191622-114 試験において、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素精製神経毒素複合体、以下「本剤」という）による目尻の表情皺（CFL）の治療について検討した。試験結果より、主要評価時点において、本剤 24 単位及び 12 単位は全ての有効性評価項目について、プラセボに比べ有意な有効性を示した（$p < 0.001$）。また、5 回の各治療サイクルの 30 日目において、統計学的に有意な有効性の結果が認められた。本剤 24 単位は 12 単位に比べ、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点で、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大きかった。さらに、24 単位はより長い効果持続時間を示した。これらの有効性を裏付ける結果が、CFL と既承認適応症である眉間の表情皺（GL）との同時治療を 4 回の治療サイクルで検討した国内第 3 相 191622-122 試験でも認められた。

114 試験及び 122 試験の結果より、本剤が CFL のみの治療及び CFL と GL の同時治療に対し、最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）に中等度から高度の CFL を有する 65 歳未満の日本人成人において有効であることが裏付けられた。これらの国内第 3 相試験における有効性の結果は、海外第 3 相試験の結果と一致する。

1.1　目尻の表情皺に対する臨床開発プログラム

本 2.7.3 に記載する本剤の CFL に対する臨床データパッケージは、以下の 8 臨床試験より構成される。

- 国内バリデーション試験：191622-119（以下、119 という）、アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS-A）の評価者間信頼性及び評価者内信頼性を検討
- 国内第 3 相試験　2 試験：191622-114 及び 191622-122（以下、それぞれ 114 及び 122 という）
- 海外臨床試験 5 試験:
  - 第 2 相：191622-512 及び 191622-514（以下、それぞれ 512 及び 514 という）
  - 第 3 相：191622-098、191622-099 及び 191622-104（以下、それぞれ 098、099 及び 104 という）

119 試験は、上記の国内第 3 相試験で用いた主な有効性の評価指標である FWS-A の信頼性を確立した。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 治療をプラセボとの比較によって検討した 114 試験では、本剤による CFL 治療の有効性が示された。日本人被験者 100 例を対象として、単回投与及び反復投与による CFL と GL の同時治療（CFL+GL）を検討した 122 試験は、本剤による CFL 治療の有効性を裏付ける結果であった。海外試験結果は、非日本人における本剤の CFL 治療及び CFL と GL の同時治療に関し、参考として提示するものである。

表 1.1-1 に本剤の CFL を対象とした 8 つの臨床試験のデザインを試験ごとにまとめる。

表 1.1-1 CFL に対する本剤の臨床開発プログラムにおける臨床試験

治験番号 対象 割り付けの比率 （投与群）	相	治療内容	実際の被験者数（計画時） 実際の投与群別被験者数	治験期間	有効性評価項目	治験来院日
国内試験						
191622-119 最大緊張時及び平静時に各種程度の GL、FHL 又は CFL を有する成人 無作為割り付けの順に被験者を評価 （バリデーション試験）	NA	NA	N = 66（60） NA	1 日	治験責任（分担）医師、被験者及び第三者の写真判定者が FWS-A を用いて評価した CFL の程度	スクリーニング、1 日目
191622-114 最大緊張時で中等度又は高度の CFL を有する 65 歳未満の成人 2:2:1:1 （本剤 24 単位/24 単位、本剤 12 単位/12 単位、プラセボ/本剤 24 単位、プラセボ/本剤 12 単位）	3	CFL を最大 5 回治療：治験実施計画書の再治療基準に基づく治療 第 1 期（1～180 日目）は本剤 24 単位、本剤 12 単位又はプラセボにより最大 2 回治療 第 2 期（180～390 日目）は本剤 24 単位又は本剤 12 単位により最大 3 回治療	N = 300（300） 本剤 24 単位/24 単位 = 104 本剤 12 単位/12 単位 = 99 プラセボ/本剤 24 単位 = 48 プラセボ/本剤 12 単位 = 49	13 箇月	主要：治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した CFL の程度 副次：SGA-CFL、FLO-11、SPA	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、各治療後 1 週目及び 2 週目、390 日目（又は中止時）まで毎月
191622-122 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 1:1 （本剤 44 単位、本剤 32 単位）	3	CFL 及び GL を最大 5 回治療：治験実施計画書の再治療基準に基づく治療 第 1 期（1～180 日目）は本剤 44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）又は本剤 32 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）により最大 2 回治療 第 2 期（180～390 日目）は第 1 期と同様に最大 3 回治療	N = 101（100） 本剤 44 単位 = 48 本剤 32 単位 = 53	13 箇月	治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した CFL の程度、SGA-CFL、SPA、FLO-11、FLSQ、効果発現時期 いずれも主要評価項目、副次的評価項目とはせず、安全性評価に重点を置いた。	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、各治療後 1 週目及び 2 週目、390 日目（又は中止時）まで毎月

治験番号 対象 割り付けの比率 （投与群）	相	治療内容	実際の被験者数（計画時） 実際の投与群別被験者数	治験期間	有効性評価項目	治験来院日
海外試験						
191622-512[b] 最大緊張時で中等度又から高度の CFL を有する成人 1:1:1:1:1 （本剤 36 単位、本剤 24 単位、本剤 12 単位、本剤 6 単位、プラセボ）	2	CFL を単回治療	N = 162（140） 本剤 36 単位 = 33 本剤 24 単位 = 31 本剤 12 単位 = 33 本剤 6 単位 = 33 プラセボ = 32	6 箇月	主要：治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した CFL の程度 副次：SGA-CFL、SPA、FSP、FTS	0 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、7 日目、180 日目（又は中止時）まで毎月
191622-514[b] 最大緊張時で中等度から高度の CFL、最大緊張時で軽度、中等度又は高度の FHL 及び最大緊張時で軽度、中等度又は高度の GL を有する成人 1:1:1:1 （本剤 36 単位、本剤 24 単位、本剤 12 単位、プラセボ）	2	CFL を単回治療	N = 197（196） 本剤 36 単位 = 49 本剤 24 単位 = 49 本剤 12 単位 = 50 プラセボ = 49	3 箇月	主要：治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した FHL 及び GL の程度 副次：治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した CFL の程度、SGA-CFL、SPA、FSP、FTS	0 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、7 日目、90 日目（又は中止時）まで毎月
191622-098 最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する成人 1:1 （本剤 24 単位、プラセボ）	3	CFL を単回治療	N = 445（440） 本剤 24 単位 = 222 プラセボ = 223	5 箇月	主要：治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価した CFL の程度 副次：SGA-CFL、FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8、SPA	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、1 週目及び 2 週目、150 日目（又は中止時）まで毎月

治験番号 対象 割り付けの比率 （投与群）	相	治療内容	実際の被験者数（計画時） 実際の投与群別被験者数	治験期間	有効性評価項目	治験来院日
191622-099 最大緊張時で中等度から高度の CFL 又は最大緊張時で中等度から高度の GL を有する成人 1:1:1 （本剤 44 単位、本剤 24 単位、プラセボ）	3	CFL 又は CFL 及び GL を 2 回治療：1 日目及び 120 日目に投与	N = 917（900） 本剤 44 単位 = 305 本剤 24 単位 = 306 プラセボ = 306	7 箇月	主要：治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価した CFL の程度 副次：SGA-CFL、FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8、SPA	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、各治療後 1 週目及び 2 週目、210 日目（又は中止時）まで毎月
191622-104 099 を完了した成人 （本剤 44 単位/44 単位、本剤 24 単位/24 単位、プラセボ/本剤 44 単位、プラセボ/プラセボ）	3	CFL 又は CFL+GL を最大 2 回追加治療（099 で既に 2 回治療）：治験実施計画書の再治療基準に基づく治療	N = 684 本剤 24 単位/24 単位 = 227 本剤 44 単位/44 単位 = 260 プラセボ/本剤 44 単位 = 101 プラセボ/プラセボ = 96	5 箇月	主要：治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価した CFL の程度	104 試験の 1 日目（099 試験の終了時来院）；各治療後 1 週目及び 2 週目、150 日目（又は中止時）まで毎月

= 目尻の表情皺；FHL = 額の表情皺；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；FSP = 顔の皺に関する自信及び認識についての質問票；FTS = 顔の皺の治療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；GL = 眉間の表情皺；NA = 該当せず；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] CFL を治療した全ての試験では、CFL 領域の 3 部位/側、計 6 部位に投与した。GL（CFL と GL の同時治療）も治療した全ての試験では、さらに GL 領域の 5 部位に投与した。本表に記載した用量は全ての顔面領域を合わせた総投与量である。

[b] 512 試験及び 514 試験の治験総括報告書では、用量は「片側」と記載されている。したがって、本表に記載した本剤 36 単位、24 単位及び 12 単位（総投与量）は、512 試験及び 514 試験の治験総括報告書ではそれぞれ本剤 18 単位、12 単位及び 6 単位（／側）と記載されていた。

出典：191622-114、191622-122、191622-119、191622-098、191622-099、191622-104、191622-512 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）

申請に含まれる臨床試験の概要

本項では本剤の CFL に対する臨床試験について終了順に記載する。その他の項では、まず国内第 3 相試験について記載し、次に海外試験について記載する。

海外第 2 相用量設定試験

本剤による CFL 治療を検討する臨床開発プログラムが 2002 年から開始された。なお、第 2 相試験の治験総括報告書では、CFL に対する本剤の用量を「総投与量」ではなく「片側」の用量として記載しているが、本 2.7.3 では、第 3 相試験の用量記載に合わせて、用量を「総投与量」として統一記載する。

512 試験は、最大緊張時の CFL の程度が中等度から高度の成人を対象に、本剤 4 用量（36 単位、24 単位、12 単位又は 6 単位）のいずれかによる CFL の単回治療の安全性及び有効性をプラセボとの比較により検討する、6 箇月間の用量設定試験であった。本試験は欧州で 20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された。

514 試験は、最大緊張時の CFL の程度が中等度から高度で、かつ GL 及び額の表情皺（FHL）の程度が軽度、中等度又は高度の成人を対象に、本剤 3 用量（36 単位、24 単位又は 12 単位）のいずれかによる CFL の単回治療の安全性及び有効性をプラセボとの比較によりさらに検討する、3 箇月間の用量設定試験であった。514 試験の主要目的は、CFL 領域の治療が未治療の GL 領域及び FHL 領域に及ぼす影響の有無を検討することであった。本試験は欧州で 2003 年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された。

512 試験及び 514 試験における本剤 24 単位及び 36 単位の有効性プロファイルは同様で、安全性プロファイルも許容できるものであった。被験者の報告によるアウトカム（PRO）データにおけるレスポンダーの割合は、36 単位より 24 単位の方が高かった。本剤 12 単位は安全で忍容性は良好であったが、有効性はほとんどの有効性評価項目においてほとんどの評価時点で本剤 24 単位及び 36 単位より劣った。これらのデータに基づき、海外第 3 相臨床試験での本剤による CFL 治療の評価には 24 単位を用いることにした。

海外第 3 相臨床試験

海外で実施した第 3 相試験の 098 試験、099 試験及び 104 試験では、最大緊張時の CFL の程度が中等度から高度の成人を対象に、本剤 24 単位による CFL 治療をプラセボとの比較により検討した。

098 試験は 5 箇月間の単回投与試験で、20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された。099 試験は 7 箇月間の 2 回投与（1 日目及び 120 日目）試験で、20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された。104 試験は、099 試験を完了した被験者を登録する 5 箇月間の継続試験で、20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施された。104 試験の被験者には、再治療基準を満たした場合に最大 2 回の追加治療サイクルが実施された。104 試験の被験者からは 1 年間にわたる最大計 4 回の治療サイクルの対照臨床試験データが得られた。

これらの海外第 3 相試験では、本剤 24 単位又はプラセボによる CFL 治療が実施された。099 試験及び 104 試験では、さらに本剤 44 単位による CFL と GL の同時治療を受けた被験

者もいた。44 単位の内訳は CFL に 24 単位と GL に 20 単位で、GL の用量である 20 単位は試験の実施国における GL に対する承認用量であったためである。

国内臨床試験

本邦では 3 つの臨床試験が実施された。

119 試験では、日本人医師が日本人被験者の顔面上部の表情皺（CFL、GL 及び FHL）の程度の評価に用いる、臨床的尺度 FWS-A の評価者間信頼性及び評価者内信頼性を検討した。本試験は 20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで実施されたが、その間、治験薬の投与は行われなかった。本試験の結果より、FWS-A が CFL、GL 及び FHL 治療の臨床試験において信頼性の高い主要評価項目として使用できることが示された。

114 試験は、本剤 24 単位及び 12 単位による CFL 治療の安全性及び有効性をプラセボとの比較により検討する、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。本試験は 20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年 [redacted]月まで実施された。被験者は最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する 65 歳未満の日本人成人であった。第 1 期（6 箇月）とそれに続く第 2 期（7 箇月）の 2 期間が設定された。第 1 期 1 日目に、適格と判断された被験者を本剤 24 単位、12 単位又はプラセボのいずれかの群に無作為に割り付けた。第 2 期は、本剤投与被験者には同じ治療を続け、プラセボ投与被験者には本剤 24 単位又は 12 単位のいずれかを投与した。被験者は少なくとも 1 回の治療（1 日目）を受け、再治療基準を満たした場合に最大 5 回の治療を受けることができた。

122 試験は、本剤 44 単位及び 32 単位（CFL 24 単位又は 12 単位 + GL 20 単位）による CFL と GL 同時治療の安全性及び有効性をプラセボ対照なしに検討する、13 箇月間の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較第 3 相試験であった。本試験は 20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで 114 試験と並行して別の治験実施施設で実施された。被験者は最大緊張時で中等度から高度の CFL 及び最大緊張時（最大限に眉をひそめた状態）で中等度から高度の GL を有する 65 歳未満の日本人成人であった。第 1 期（6 箇月）とそれに続く第 2 期（7 箇月）の 2 期間が設定された。第 1 期 1 日目に、適格と判断された被験者を本剤 44 単位又は 32 単位のいずれかの群に無作為に割り付けた。被験者は少なくとも 1 回の治療（1 日目）を受け、再治療基準に基づいて最大 5 回の治療を受けることができた。

1.2　治験薬の投与

本剤の CFL への投与手順は、安全性及び有効性を検討した 7 つの臨床試験（国内 114 試験及び 122 試験、海外 512 試験、514 試験、098 試験、099 試験及び 104 試験）でいずれも同じであった。注射手順は、医学文献及び臨床診療（Carruthers ら、2004［コンセンサスガイドライン］；Lowe ら、2002）を参考した。CFL と GL 同時治療を実施した 3 試験（国内 122 試験、海外 099 試験及び 104 試験）では、本剤の GL への投与手順は承認済みの添付文書に従った。

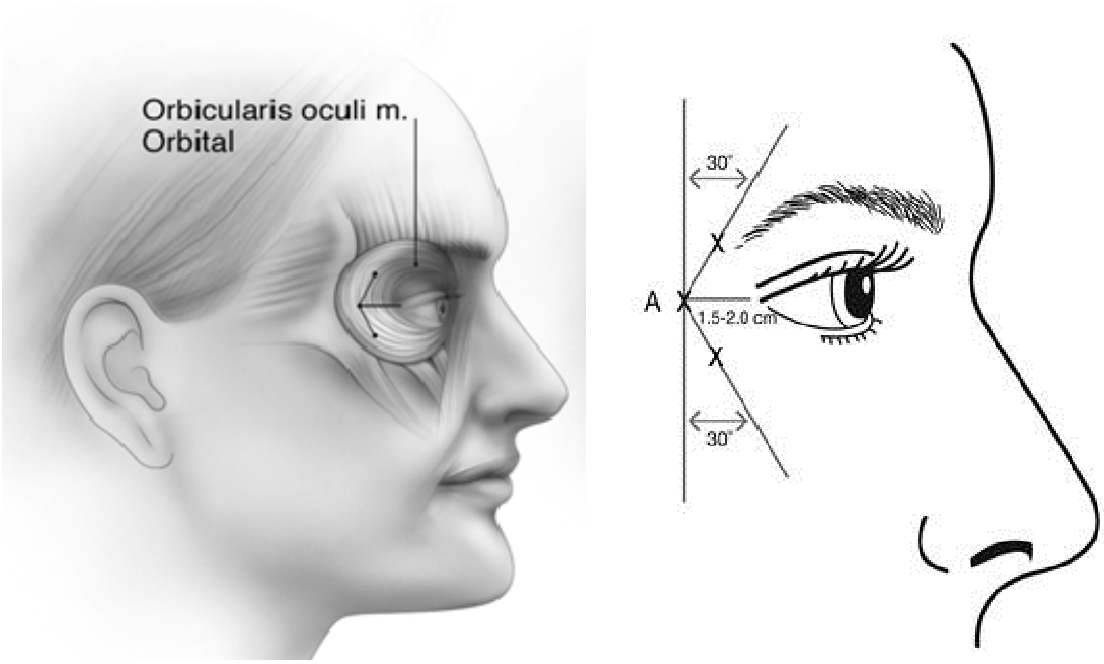
CFL 治療では、左右眼輪筋外側各 3 部位、計 6 部位に投与した。投与容量は 1 部位あたり 0.1 mL、各眼輪筋あたり 0.3 mL とし、合計 0.6 mL となるようにした。1 部位目の注射は、眼輪筋の外眼角の高さに、少なくとも外眼角の 1.5～2.0cm 側方、外側眼窩縁のやや側方に行った（図 1.2-1 の A）。2 部位目の注射は、最初の注射部位から 1.0 ～1.5 cm 上、約

30°内側とした。最後の注射は、最初の注射部位から 1.0 ～ 1.5 cm 下、約 30°内側の位置に行った。

「The 2004 Consensus Recommendations on the Use of Botulinum Toxin Type A in Facial Aesthetics」（Carruthers ら、2004）では、被験者の CFL の状態に合わせられるよう、注射パターンに柔軟性を持たせることが提唱された（Kane、2003 ; Park ら、2012）。したがって、本剤の CFL を対象とした各第 3 相試験（国内 114 試験及び 122 試験、海外 098 試験、099 試験及び 104 試験）では、CFL 領域の皺が主に外眼角より下にある場合は、代替注射パターンが認められた。この場合、前下方から上後方にかけて一列に注射を施行した（図 1.2-2）。最も前方は外眼角から垂直に引いた線の外側、最も下方は上顎骨の隆起よりの上に注射した。

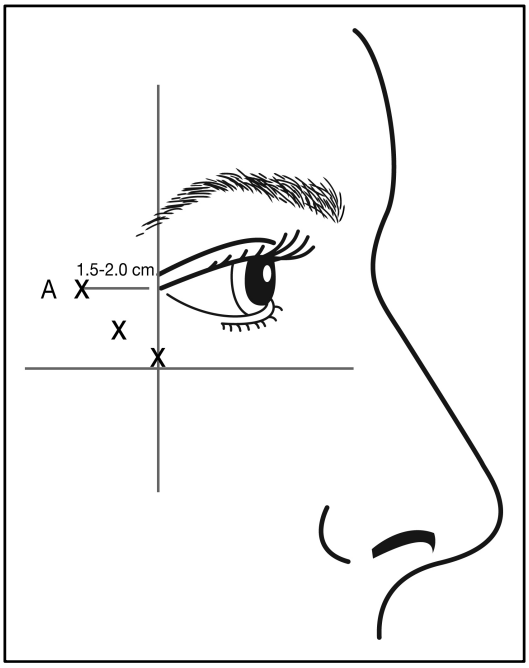
114 試験及び 122 試験では、計 9 例（9/401 例、2.2%）が代替注射パターンによる投与を受けた。海外第 3 相試験では注射パターンに関する情報は収集されなかった。標準注射パターン、代替注射パターンともに、それ以外は全く同じ眼輪筋注射であるため、本剤の治療効果に差はないと考えられた。

図 1.2-1 CFL への注射パターン



X = 注射部位

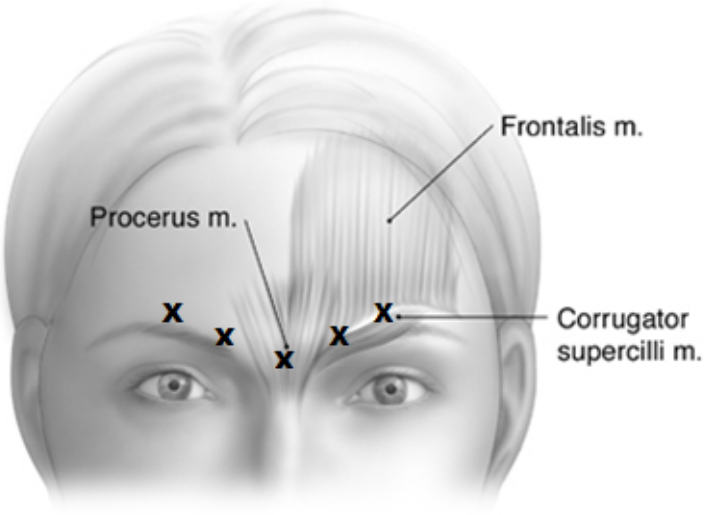
図 1.2-2 CFL への代替注射パターン



X = 注射部位

GL の治療では、承認済みの添付文書に従って、鼻根筋及び皺眉筋の 5 部位に投与した。鼻根筋の正中線上に 0.1 mL を 1 部位、左右の各皺眉筋に 0.1 mL を 2 部位に投与した（図 1.2-3）。皺眉筋への投与では、滑車上神経起始部付近の下内側及び、眼窩縁骨から少なくとも 1 cm 以上上方の上外側に投与した。

図 1.2-3 GL への注射パターン



X = 注射部位

1.3　有効性評価項目及び解析方法

CFL 治療の各試験で用いた主な有効性評価項目を表 1.3-1 に示す。国内第 3 相試験で用いられたほとんどの有効性評価項目は海外第 3 相試験でも用いられていた。「顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）」は、海外試験実施の際には開発されていなかったため、国内試験でのみ用られた。主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目有効性評価項目の順序は、国内第 3 相試験と海外第 3 相試験では異なっていた。本剤の CFL 治療に対する第 3 相試験の主要評価時点は、いずれの試験も治療サイクル 1 の 30 日目であった。

表 1.3-1 CFL の治療に対する試験における主な有効性評価項目

	国内試験		海外試験				
	114[a]	122[a]	098[a]	099[a]	104[a]	512[b]	514[b]
FWS-A／FWS 評価項目							
治験責任（分担）医師が評価した CFL の程度	X	X	X	X	X	X	X
PRO 評価項目							
SGA-CFL[c]	X	X	X	X	X	X	X
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					
その他の有効性評価項目							
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 = 顔の皺による影響（11 項目）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；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] 第 3 相試験

[b] 第 2 相試験

[c] 第 3 相試験の SGA-CFL の回答の選択肢は、1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった、の 7 段階であった。第 2 相試験の SGA-CFL の回答の選択肢は、+4 = 完全に良くなった（約 100%）、+3 = 非常に良くなった（顕著な改善、約 75%）、+2 = かなり良くなった（明らかな改善、約 50%）、+1 = わずかに良くなった（若干の改善、約 25%）、0 = 変化なし、-1 = わずかに悪くなった（約 25%悪化）、-2 = かなり悪くなった（約 50%悪化）、-3 = 非常に悪くなった（約 75%悪化）、-4 = 著しく悪くなった（約 100%以上の悪化）、の 9 段階であった。

1.3.1　治験責任（分担）医師による FWS-A／FWS を用いた評価

全ての試験で、有効性評価の一環として FWS-A 又は写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS）が用いられた。

FWS は、最大緊張時及び平静時の顔面上部の表情皺（CFL 領域、GL 領域及び FHL 領域を含む）の程度を評価する目的でアラガン社が開発し、その妥当性を確認したものである。この標準化された尺度により、過去の状態との比較による改善又は悪化の評価ではなく、1 時点での静的な皺の程度の評価が可能となった。この評価尺度は 4 段階から成り、各段階に相当する写真を用いて最大緊張時と平静時の顔面上部の各領域を別々に評価した。

0 = なし
1 = 軽度
2 = 中等度

3 = 高度

FWS-A は、写真数値化ガイドに日本人被験者の写真を掲載していることを除けば、FWS と同一になるようにデザインされた。先に妥当性が確認された FWS と同様に、119 試験の結果より、FWS-A の顔面上部の表情皺の程度を評価する尺度としての信頼性が示された。

全ての試験で、各治験実施施設の治験責任（分担）医師は FWS-A 又は FWS を用いて顔の皺の程度を評価する訓練を受けた。治験実施施設には手引き書（現地語）も配布された。

FWS-A を 191622-114 及び 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Appendix 16.1.1（治験実施計画書の添付資料 12.1）に示す。

FWS-A の解析方法（国内試験）

114 試験では、治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した CFL の程度を主要有効性評価項目として解析した。122 試験では主要評価項目又は副次的評価項目と設定した有効性パラメーターはなかったが、同様の FWS-A データを有効性評価の一環として収集した。各国内第 3 相試験では、治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価に基づいて「レスポンダー」を以下のように定義し、CFL 治療に対するレスポンダーの割合を算出した。

1. 最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者（114 試験における主要有効性評価項目）
2. 最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者（114 試験における副次的有効性評価項目）
3. ベースライン時の平静時の CFL の程度が「軽度」以上の被験者のうち、平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者（114 試験における副次的有効性評価項目）

CFL と GL を同時に治療した 122 試験では、同様の 3 種類のレスポンダーの定義を用いて、治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した GL の程度も解析した。

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 の程度により層別化した 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。最大緊張時及び平静時の CFL の程度に関する FWS-A スコアのベースラインからの変化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。

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーを対象とした Kaplan-Meier 生存分析法により、上記の 3 種類のレスポンダーの定義に従ったノンレスポンダーに戻るまでの時間に基づく、CFL に対する効果持続時間を推定した。

FWS の解析方法（海外試験）

第 3 相試験の 098 試験、099 試験及び 104 試験では、同じ統計手法を用いて、CFL の程度に関する 3 種類のレスポンダーの定義をそれぞれ検討した。レスポンダーの割合の同等

性の検定を、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により行い、治療と治験責任（分担）医師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。

第 2 相 512 試験及び 514 試験では、レスポンダーの定義を最大緊張時及び平静時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者のみとして検討した。治験責任（分担）医師によって層別化した CMH General Association test 検定により、各本剤群とプラセボ群を比較した。

全ての海外試験で、最大緊張時及び平静時の CFL の程度のベースラインからの変化を評価した。第 3 相試験では、不等分散の t 検定により投与群間比較の p 値を算出した。第 2 相 512 試験では、投与群及び治験責任（分担）医師を因子とする繰り返しのない二元配置分散分析（ANOVA）モデルに基づく一対対比により群間比較の p 値を算出した。第 2 相 514 試験では、投与群、ベースライン時の程度及び治験責任（分担）医師を因子とする ANOVA モデルに基づく一対対比により群間比較の p 値を算出した。

海外第 3 相試験では、国内試験と同様の方法で CFL に対する効果持続時間を解析した。3 種類のレスポンダーの定義について、ノンレスポンダーに戻るまでの時間を推定した。第 2 相試験の効果持続時間の解析法は第 3 相試験とは異なり、レスポンダーの定義を最大緊張時の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者とし、投与群の少なくとも 50%の被験者がレスポンダーであった時間に基づいて効果持続時間を解析した。このように解析方法が異なるため、効果持続時間に関する第 2 相試験の結果は本 2.7.3 に記載しない。

海外第 3 相試験では、欠測値は LOCF 法を用いて補完した。主要評価項目及び副次的評価項目について、FDA の要請により、欠測値をノンレスポンダーとした解析や、多重代入法により補完した解析等の欠測値の追加解析を実施した。第 2 相 512 試験では、最大緊張時の CFL（主要有効性評価項目）の intent-to-treat（ITT）解析に限り、欠測値を各規定来院時の欠測ではない全てのデータの平均値で補完した。その他の FWS 評価では、欠測値を補完せずデータを解析した。第 2 相 514 試験では、CFL 評価項目に関する評価項目の解析では欠測値を補完しなかった。

1.3.2　被験者による評価

各試験では、被験者が個人的に認識した効果に関する各種有効性パラメーターを収集し解析した。これらの評価項目には、副次的評価項目、「被験者の報告によるアウトカム評価」（PRO）又は「その他の有効性」評価項目とされたものもあった。

1.3.2.1　目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-CFL）

「目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価（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。7 段階による SGA-CFL 評価は全ての第 3 相試験で収集した。SGA-CFL を 191622-114 及び 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Appendix 16.1.1（治験実施計画書の添付資料 12.6）に示す。

海外第 2 相試験では、以前のバージョンの尺度を用いて SGA-CFL を収集し、+4（「完全に良くなった［約 100%］」）から-4（「著しく悪くなった［約 100%以上の悪化］」）までの 9 段階で評価した。

SGA-CFL は全ての試験で用いられた。

SGA-CFL の解析方法

国内及び海外の第 3 相試験では、SGA-CFL について以下の 2 項目を解析した。

1. ANOVA による SGA-CFL スコア（7 段階の尺度）の解析
2. レスポンダーの定義を SGA-CFL で自らを「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と評価した被験者とした場合のレスポンダーの割合

国内第 3 相試験の ANOVA 解析では、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した。国内 122 試験の ANOVA 解析では、治療及びベースライン時の最大緊張時の CFL の程度を主効果とした。海外第 3 相試験の ANOVA 解析では、効果は治療、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

国内第 3 相試験のレスポンダーの解析では、ベースライン時の最大緊張時の FWS-A によって層別化した CMH 検定により投与群間比較の p 値を算出した。海外第 3 相試験では、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により投与群間比較の p 値を算出した。

海外第 2 相試験では、SGA-CFL（9 段階の尺度を用いた評価）で最大緊張時の CFL の外見が 50%以上改善したと回答した被験者の割合を解析し、治験責任（分担）医師によって層別化した CMH 検定により群間比較の p 値を算出した。評価尺度及び解析方法が異なるため、これらの結果は個々の試験結果の要約（2.2 項）に記載し、全試験を通しての結果の比較（3.2 項）には記載しない。

1.3.2.2　年齢の自己認識（SPA）

「年齢の自己認識（SPA）」は、被験者が自分の容貌を実年齢と照らし合わせて評価する項目であった。被験者は現在の顔の皺（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。SPA を 191622-114 及び 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Appendix 16.1.1（治験実施計画書の添付資料 12.4）に示す。

SPA は全ての試験で用いられた。

SPA の解析方法

全ての試験で、SPA のデータについて、レスポンダーの割合及び「若く／老けて見える」年数のベースラインからの変化量の 2 項目を解析した。レスポンダーとは、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、治療後に年齢がベースライン時より若くなったと回答した被験者とした。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。

レスポンダーの解析は、国内第 3 相試験では、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 CMH 検定により群間比較を行った。海外第 3 相試験では、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により群間比較を行った。

「若く／老けて見える」年数のベースラインからの変化量については、記述統計量を示した。国内及び海外の第 3 相試験では、Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行った。

第 2 相試験では、群間比較は行わず、Kruskal-Wallis 検定を実施して群間差を評価した。

1.3.2.3　　顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票

「11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票」は、11 項目により被験者の視点から顔の皺の外見を評価した。回答の選択肢は、0（「全く当てはまらない」）から 10（「非常に当てはまる」）までの 11 段階であった。被験者は現在の顔の皺を評価したが、CFL 領域のみを対象とした。FLO-11 質問票を 191622-114 及び 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Appendix 16.1.1（治験実施計画書の添付資料 12.3）に示す。

FLO-11 質問票の質問 2（「*鏡を見ると、顔のしわのせいで、自分が望むよりも老けて見える*」）、質問 5（「*顔のしわのせいで、自分が望むほど魅力的に見えない*」）及び質問 8（「*顔のしわのせいで、疲れたように見える*」）は、予め規定された副次的有効性評価項目であり、CFL に関する重要な心理的影響因子であることが定性的に実証されている。FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 の意義のある最小変化（MID）を、分布に基づく方法及びアンカーに基づく方法により推定し、質問 2 及び 5 は 2 ポイントの変化、質問 8 は 3 ポイントの変化と規定した。

本 2.7.3 には FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 の結果のみを記載する。FLO-11 のその他の質問の結果は、2.7.6 の個々の試験の概要及び 5.3.5.1 の個々の試験の治験総括報告書に記載する。

FLO-11 は全ての第 3 相試験で用いられた。

FLO-11 の解析方法

国内及び海外の第 3 相試験では、FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 についてレスポンダーの解析を実施した。レスポンダーとは、質問 2 及び 5 はベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者、質問 8 はベースラインから 3 ポイント以上改善した被験者とした。FLO-11 質問票の質問 2 及び 5 は、ベースラインのスコアが 2 以上の被験者を解析対象とした。FLO-11 質問票の質問 8 は、ベースラインのスコアが 3 以上の被験者を解析対象とした。

国内第 3 相試験では、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 CMH 検定により群間比較を行った。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。海外第 3 相試験では、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により群間比較を行った。

1.3.2.4　外見の満足度に関する被験者の評価

「外見の満足度に関する被験者の評価」は、被験者の CFL の外見に対する満足度を評価する項目であった。被験者は各来院時に「ご自身の目尻付近の外見について、全体的にどのくらい満足していますか？」との問いかけに、自分自身を評価した。回答の選択肢は、1（「非常に不満」）から 5（「非常に満足」）までの 5 段階であった。ベースラインからの変化が正の場合は改善を示した。「外見の満足度に関する被験者の評価」を 191622-114 及び 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Appendix 16.1.1（治験実施計画書の添付資料 12.5）に示す。

「外見の満足度に関する被験者の評価」は全ての第 3 相試験で用いられた。

「外見の満足度に関する被験者の評価」の解析方法

国内及び海外の第 3 相試験では、「外見（CFL）の満足度に関する被験者の評価」のデータについて、レスポンダーの割合及びベースラインからの変化の 2 項目を解析した。

レスポンダーとは、ベースライン時の満足度を「どちらでもない」又はそれ以下（「不満」又は「非常に不満」）と回答し、治療後の満足度を「非常に満足」又は「満足」と回答した被験者とした。国内第 3 相試験では、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 CMH 検定により群間比較を行った。海外第 3 相試験では、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により群間比較を行った。

ベースラインからの変化の解析では、回答の選択肢を序数（例：0、1、2）に変換した。全ての第 3 相試験において、スコアの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を治療レジメン別に示し、Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行った。

1.3.2.5　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

「FLSQ－総合的満足度」は FLSQ の一部として開発され、被験者の治療に対する満足度を評価した。被験者は初回治療以降の各来院時に「あなたが受けた顔のしわへの施術効果について、どれくらい満足していますか？」と尋ねられた。回答の選択肢は、-2（「非常に不満」）から+2（「非常に満足」）までの 5 段階のリッカート型尺度であった。

投与群の平均値が正の場合は満足を、負の場合は不満を示した。「FLSQ–総合的満足度」を 191622-114 及び 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Appendix 16.1.1（治験実施計画書の添付資料 12.7）に示す。

「FLSQ–総合的満足度」は国内第 3 相試験でのみ用いられた。

FLSQ の解析方法

「FLSQ–総合的満足度」のデータについて、レスポンダーの割合及びスコアの要約統計量の推移の 2 項目を解析した。

レスポンダーとは、治療に「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者とした。
スコアの要約統計量の解析では、回答の選択肢を序数（例、0、1、2）に変換した。スコアの記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を投与群別に示し、Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行った。

1.3.2.6　被験者の知覚による効果発現時期

治療サイクル 1 の 1 週目及び 2 週目の来院時に被験者の知覚による効果発現までの時間を収集した。被験者には治療効果について以下の 2 つの質問をした。

- 治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？（はい、いいえ）
- 「はい」と回答した場合、最初にその改善に気づいたのは治療から何日後でしたか？（治療からの日数）

1 週目に最初の質問に「はい」と回答した被験者には、2 週目には同じ質問をしなかった。
被験者の知覚による効果発現時期は全ての第 3 相試験で用いられた。

被験者の知覚による効果発現時期の解析方法

各治療サイクルにおける効果発現（被験者が CFL の程度の改善を認識）までの時間の中央値を Kaplan-Meier 生存分析法により推定した。国内第 3 相試験では群間比較は行わなかった。海外第 3 相試験では、ログランク検定により投与群間比較を行った.

2　個々の試験の結果の要約

各試験における被験者数の算出法及び選択／除外基準は 2.7.6 の個々の試験の概要に示す。

2.1　国内試験

2.1.1　191622-119 試験：FWS-A の妥当性を確認するためのバリデーション試験

治験デザイン：

本治験は、アラガン社の FWS-A を用いた顔面上部の表情皺の程度について医師（評価者）が FWS-A を用いて行う対面での評価の評価者間信頼性（複数の対面評価者が同じ被験者を評価）及び評価者内信頼性（同じ評価者が同一被験者を異なる 2 時点で評価）を評価する、単施設、バリデーション試験であった。顔面の美容治療の経験を有し、FWS-A の

使用について訓練を受けた 10 名の日本人医師が、治験責任医師（1 名）、対面評価者（7 名）、独立した写真評価者（2 名）として参加した。本治験には、スクリーニングのための来院 1 回、評価のための来院 1 回（1 日目）、第三者による写真評価があった。

スクリーニングのための来院時に、治験責任医師は FWS-A を用いて、試験に参加する被験者のスクリーニングを行った。治験責任医師は、平静時及び最大緊張時（GL については眉をひそめた状態、FHL については眉を上げた状態、CFL については微笑んだ状態）の GL、FHL 及び CFL（両側）の 4 段階の程度（なし、軽度、中等度、高度）を示している各々15 名程度の被験者を選定した。予定登録数は 60～120 例であった。

評価のための来院時（1 日目）では、7 名の対面評価者（治験責任医師を除く）は、FWS-A を用いて平静時及び最大緊張時の各被験者の GL、FHL 及び CFL（両側）の程度を評価した。各対面評価者は、1 名の被験者について少なくとも 1 時間の間隔を置き、2 回の対面評価（評価 1 及び 2）を実施した。各被験者は、FWS-A と鏡を用いて、対面評価者の評価とは別に 1 回、平静時及び最大緊張時の自身の GL、FHL 及び CFL（両側）の程度を評価した（評価 3）。各被験者の平静時（及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL（両側））の標準化写真を撮影した。

試験の 1 日目の後、独立した 2 名の写真評価者（治験責任医師及び 7 名の対面評価者以外の者）が FWS-A を用いて、各被験者の標準化写真に基づいて被験者の平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL（両側）の程度を評価した（評価 4）。2 名の独立した写真評価者は対面評価者並びに被験者による評価について知らされなかった。

結果：

スクリーニングを受けた被験者 87 例中、66 例を登録し（GL 領域、FHL 領域及び CFL 領域について、表情皺の 4 つの各程度カテゴリーに該当する被験者をそれぞれ約 15 例確保）、65 例（98.5%）が治験を完了した。被験者の平均年齢は 48.3 歳（範囲：20～64 歳）であった。被験者の過半数は女性（37/66 例、56.1%）であり、全員がアジア人であった。被験者の 4 段階の区分（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）の分布は、ベースライン時（1 日目）の治験責任医師による評価に基づくものであった。平静時の FHL、GL 及び CFL の程度の各評価区分に少なくとも 12 例の被験者が該当した。最大緊張時の FHL、GL 及び CFL の各評価区分には少なくとも 10 例の被験者が該当した。

7 名の対面評価者の評価者間信頼性、対面評価者と 2 名の独立した写真評価者の評価者間信頼性、対面評価者と被験者の評価者間信頼性の κ 統計解析より、FWS-A の信頼性が示された。7 名の対面評価者の一致度より、訓練を受けた臨床医による対面評価が臨床試験への使用に適した信頼性の高い方法であることが確認された。対面評価者の評価の評価者内信頼性は堅牢な結果で、同じ臨床医が複数の時点で FWS-A を用いた場合、一致度が高いことを示していた。別の統計手法を用いても結果は同様であった。

写真評価者による評価は信頼性が高いことが示されたものの、κ 統計量に基づく対面評価者による全体的な評価と 2 名の独立した写真評価者による評価の一致度は、最大緊張時の GL が「slight」、その他の評価が「fair」又は「moderate」であった。被験者を三次元で観察できる対面評価と異なり、写真評価は二次元でフラッシュを使う写真によることもあり、いくつかの限界があった。いくつかの試験（Ascher ら、2004 及び Ascher ら、2009）で、「対面評価はスチール写真では発見できない要素（動的な筋肉の動き）を加味できた」、「フラッシュ写真は顔の細かい部分が平坦になり小皺や皺が見えづらかった」、

「写真を用いる第三者の専門家は医師の臨床分析結果を考慮することができなかった」など、対面評価と比べた写真評価の限界が論じられている。

同様に、被験者による評価も信頼性が高いことが示されたものの、κ 統計量に基づく対面評価者による全体的な評価と被験者による評価の一致度は、全ての評価が「fair」又は「moderate」であった。臨床医と同様に、被験者も FWS-A を用いるためのトレーニングが必要であった。臨床医は多数の被験者を評価したが、被験者は自分のみの評価であったため、FWS-A の使用における経験と視点に差があり、それが結果に反映された。

結論：

国内 119 試験より、FWS-A は、訓練を受けた医療従事者が平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL の程度を対面又は写真による判定に使用する方法として信頼できる尺度であることが示された。また、同じ写真数値化ガイドを用いた被験者による評価は、医師による評価と一致していた。FWS-A は、アジアで実施される GL、FHL 及び CFL に関する臨床試験において、信頼できる主要評価項目として使用することができる。FWS-A は静的測定尺度（以前の評価とは関係なく、1 時点で実施される）であるため、顔の皺の経時的な変化を測定する目的で信頼して用いることができる。

191622-119 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性に関する結果の要約を 2.7.6.3 に示す。

2.1.2　191622-114 試験：CFL の第 3 相試験

治験デザイン：

本治験は、最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）に中等度から高度の CFL を有する被験者を対象として、本剤 24 単位及び 12 単位を投与したときの安全性及び有効性を検討する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較第 3 相試験であった。本治験には、第 1 期（6 箇月間）とそれに続く第 2 期（7 箇月間）の 2 つの治験期間が設定された。本治験における各被験者の治療期間は最長 13 箇月であった。

第 1 期の 1 日目に、適格と判断された 300 例を以下の 4 つの投与群のいずれかに 2:2:1:1 の比率で無作為に割り付けた。

投与群	N	第 1 期及び第 2 期の CFL 領域への投与
本剤 24 単位/24 単位群	104	第 1 期、第 2 期とも本剤 24 単位
本剤 12 単位/12 単位群	99	第 1 期、第 2 期とも本剤 12 単位
プラセボ/本剤 24 単位群	48	第 1 期プラセボ、第 2 期本剤 24 単位
プラセボ/本剤 12 単位群	49	第 1 期プラセボ、第 2 期本剤 12 単位

各被験者は、治験中に少なくとも 1 回（1 日目）、あらかじめ規定した再治療基準に基づいて最大計 5 回（第 1 期に最大 1 回の追加治療、第 2 期に最大 3 回の追加治療）の治療を受けた。1 回の治療では眼輪筋の外側に合計 6 部位（片側あたり 3 部位）に筋肉内注射を行った。

再治療を行うために、被験者は以下の基準を全て満たすこととした。

- 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が中等度以上で左右（両側）同等である
- 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査が陰性である
- 最終投与から 3 箇月以上経過している（84 日未満は不可）
- 360 日目の来院以降の投与は不可とする

本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 12 単位／12 単位群に割り付けられた被験者には、両期間とも本剤を投与した。プラセボ／本剤群に割り付けられた被験者には、第 1 期はプラセボ、第 2 期は本剤を投与した。プラセボ／本剤群はほとんどの被験者（97.9%［95/97 例］）が第 1 期に 2 回目の投与（プラセボ投与）を受けた。2 例（2.1%［2/97 例］）は第 2 期に 2 回目の投与を受けた（本剤投与、被験者番号 13503-1305［プラセボ／本剤 24 単位群］及び被験者番号 13513-1217［プラセボ／本剤 12 単位群］）。6 例（いずれもプラセボ群の第 1 期）が本剤投与前に個人的理由により治験を中止した。

被験者は、最大 24 回来院した（治療回数によって異なった）。

- 無作為割り付け／治験薬投与（1 日目）
- 経過観察（各治療後 1 週目及び 2 週目）
- 毎月（30 日目、60 日目、90 日目、120 日目、150 日目、180 日目、210 日目、240 日目、270 日目、300 日目、330 日目及び 360 日目）
- 治験終了時（390 日目）

有効性の主要評価項目は、治験責任（分担）医師が 4 段階の FWS-A（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）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の、レスポンダーの割合とした。有効性の副次評価項目は、FWS-A を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度がベースライン時より 1 段階以上改善した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合；7 段階の SGA-CFL に基づく、被験者による CFL の外見の変化の評価；被験者が SPA に基づいて評価する、年齢に関連する顔の外見の評価であった。その他の有効性解析は、被験者が FLO-11 に基づいて評価する CFL による顔の外見に関する評価；被験者が「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づいて評価する、外見の満足度；被験者が「FLSQ–総合的満足度」により評価する、治療に対する満足度；被験者の知覚による効果発現時期であった。全ての有効性評価項目について、主要評価時点は治療サイクル 1 の 30 日目であった。

結果：

登録し ITT 解析対象集団に含まれた被験者の大半は治験を完了した（89.3%［268/300 例］）。いずれの治療サイクルとも、中止の大半は個人的理由によるものであった。人口統計学的特性は投与群間で同様であった。統計学的に有意な群間差は認められなかった。全体の平均年齢は 49.7 歳、範囲は 25～64 歳であった。被験者の大半（56.3%［169/300 例］）は 50 歳以下で、女性（74.7%［224/300 例］）であった。治験実施計画書に従って、被験者は全て日本人（100%［300/300 例］）で、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度は中等度（49.0%［147/300 例］）又は高度（51.0%［153/300 例］）であった。

国内 114 試験における有効性の結果を表 2.1.2-1 にまとめる。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の全てが達成された。主要評価時点の 30 日目には、治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した CFL の程度に関する全てのレスポンダーの定義において、本

剤はプラセボに比べ CFL の程度の統計学的に有意な改善が認められた。治験責任（分担）医師による評価結果は、治療効果が被験者にとって意義のあるものであったことを示す被験者報告データからも裏付けられた。全ての評価項目について、本剤の反復投与による反応は治療サイクルを通して一貫しており、全ての治療サイクルにおいて本剤群にプラセボに比べ統計学的に有意な改善が認められた。本剤投与により、治療サイクル 1～4 の 90 日目まで及び治療サイクル 5 の 30 日目（治験終了）までの全ての評価時点で、一貫して有効性を示す結果が認められた。有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合を図 2.1.2-1 にまとめる。

本試験結果より、以下の有効性結果が示された。

- 主要評価時点の治療サイクル 1 の 30 日目において、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」になった被験者の割合に、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた（$p \leq 0.001$）。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群はそれぞれ 68.3%（71/104 例）及び 56.6%（56/99 例）であったのに対し、プラセボ群は 8.2%（8/97 例）であった。
- 両プラセボ対照治療サイクルの少なくとも 90 日目までの全ての評価時点で、レスポンダー（最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者）の割合は本剤群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）。

個別に検討した場合、治療サイクル 3 におけるレスポンダーの割合（及び平均変化量／スコア）は、それまでに本剤を投与していない被験者（第 2 期に初めて本剤を投与した被験者［プラセボ/本剤 24 単位群及びプラセボ/本剤 12 単位群］）と既に本剤を投与した被験者（第 1 期に初めて本剤を投与した被験者［本剤 24 単位/24 単位群及び本剤 12 単位/12 単位群］）で同程度であった。

- 非主要有効性解析において、CFL の程度の改善に関するレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群はプラセボ群に比べて高かった。治験責任（分担）医師の FWS-A 評価による最大緊張時及び平静時の CFL の程度の 1 段階以上の改善、PRO 評価項目（SGA-CFL、SPA、FLO-11 心理的影響に関する質問票［質問 2、5 及び 8］、「外見［CFL］の満足度に関する被験者の評価」及び FLSQ–総合的満足度）を含む、全ての非主要有効性評価項目が達成され、全ての評価項目において各治療サイクルの少なくとも 60 日目まで本剤投与は統計学的に有意に優れていた。
- PRO 評価において改善を示した被験者の割合は、本剤 24 単位群と本剤 12 単位群で同等であった。散発的に統計学的に有意な群間差が認められた PRO 評価項目もあった。本剤 24 単位及び 12 単位の投与を受けた被験者は CFL の外見の改善を認識しており（SGA-CFL、SPA、FLO-11）、プラセボ投与被験者に比べ、CFL の外見及び治療に対する満足度（「外見の満足度に関する被験者の評価」及び FLSQ–総合的満足度）が高く、この認識は治験期間中持続した。この傾向は、本剤 24 単位群と本剤 12 単位群を個別に検討した場合（本剤 24 単位／24 単位群 対 プラセボ／本剤 24 単位群、本剤 12 単位／12 単位群 対 プラセボ／本剤 12 単位群）も、両投与群に認められた。
- 治療サイクル 1 におけるレスポンダーの割合は、有効性の主要評価項目及びその他の有効性評価項目のほとんどにおいて、30 日目が他の評価時点に比べて最も高かった。
- 本剤 24 単位群について、最大緊張時における効果持続時間の中央値は、主要評価項目である「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は 95.0 日（13.6 週に相当）、副次的評価項目である「最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者」をレスポンダーと定義した場合は

118.0 日（16.9 週に相当）と推定された。本剤 12 単位群では、同じ主要及び副次的評価項目によるレスポンダーの定義を用いた、効果持続時間の中央値は本剤 24 単位群より短く、それぞれ 85.0 日及び 92.0 日（12.1 週及び 13.1 週に相当）と推定された。治験デザインにより、被験者は再治療基準を満たす必要があったため、治療サイクル 1 の長さは被験者によって異なった。

- 経過観察が 30 日間であった治療サイクル 5 を除き、各治療サイクルの 90 日目まで効果はおおむね持続した。
- FWS-A に基づく主要評価項目及び副次的評価項目について、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点において、本剤 24 単位群は本剤 12 単位群に比べてレスポンダーの割合が数値的に高かった。本剤投与被験者において、若年層の被験者（≤ 50 歳）及び女性は高齢層の被験者（> 50 歳）及び男性に比べ、より大きな改善を示した。

表 2.1.2-1 有効性の主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の結果 – 30 日目（114 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 24 単位群 (N = 104[a])	本剤 12 単位群 (N = 99[a])	プラセボ群 (N = 97[a])	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
治験責任（分担）医師による評価（アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度による評価項目）							
CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成（レスポンダー）							
最大緊張時（主要）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	68.3%（71/104） 59.3、77.2 60.0% （49.5、70.5）	56.6%（56/99） 46.8、66.3 48.3% （37.1、59.5）	8.2%（8/97） 2.8、13.7 -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.056[b]
CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善（レスポンダー）							
最大緊張時（副次）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	80.8%（84/104） 73.2、88.3 63.2% （52.5、73.9）	75.8%（75/99） 67.3、84.2 58.2% （46.9、69.6）	17.5%（17/97） 10.0、25.1 - -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.382[b]
平静時[d]（副次）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	61.6%（61/99） 52.0、71.2 44.3% （31.7、57.0）	43.6%（41/94） 33.6、53.6 26.3% （13.4、39.3）	17.3%（14/81） 9.0、25.5 - -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.013[b]
CFL の程度のベースラインからの平均変化量							
最大緊張時（その他）	N[a] 平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	104 -1.1（0.73） -1.0 -3、0 -1.0（-1.1、-0.8）	99 -1.0（0.71） -1.0 -3、0 -0.8（-1.0、-0.7）	97 -0.2（0.45） 0.0 -2、1 -	< 0.001[e]	< 0.001[e]	0.127[e]
平静時（その他）	N[a] 平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	104 -0.7（0.60） -1.0 -2、0 -0.6（-0.7、-0.4）	99 -0.5（0.64） 0.0 -2、1 -0.4（-0.5、-0.2）	97 -0.1（0.48） 0.0 -2、1 -	< 0.001[e]	< 0.001[e]	0.043[e]
効果持続時間（レスポンダーからノンレスポンダーになるまでの時間）の中央値							
最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」（その他）	N（レスポンダー） 中央値（日） SD 範囲 95% CI	71 95.0 47.22 54～267 85.0、115.0	56 85.0 30.07 53～176 65.0、92.0	8 93.0 72.08 57 to 271 57.0、204.0	-	-	-

評価項目	統計量	本剤 24 単位群 (N = 104[a])	本剤 12 単位群 (N = 99[a])	プラセボ群 (N = 97[a])	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 CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善（その他）	N（レスポンダー） 中央値（日） SD 範囲 95% CI	84 118.0 42.75 54～267 95.0、127.0	75 92.0 28.09 53～209 91.0、113.0	17 92.0 54.82 57 to 271 64.0、204.0	-	-	-
平静時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善（その他）	N（レスポンダー） 中央値（日） SD 範囲 95% CI	61 120.0 36.92 56～239 92.0、148.0	41 155.0 29.10 57 to 209 113.0、NA	14 NA 12.50 56～99 85.0、NA	-	-	-
被験者による評価（被験者の報告によるアウトカム）							
SGA-CFL							
スコア（副次）	平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	2.5（0.87） 3.0 1、4 -1.1（-1.3、-0.9）	2.8（0.86） 3.0 1、4 -0.9（-1.1、-0.7）	3.7（0.50） 4.0 2、4 -	< 0.001[f]	< 0.001[f]	0.044[f]
「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（その他）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	49.0%（51/104） 39.4、58.6 48.0% （38.2、57.8）	39.4%（39/99） 29.8、49.0 38.4% （28.5、48.2）	1.0% （1/97） 0.0、3.0 - -	< 0.001[b]	0.002[b]	0.166[b]
SPA							
ベースライン時より若く見えると回答した被験者[g]（副次）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Diff[c]（95% CI）	32.0%（32/100） 22.9、41.1 24.4% （13.8、35.0）	30.5%（29/94） 21.3、39.8 22.9% （12.2、33.6）	7.6% （7/92） 2.2、13.0 - -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.826[b]
若く見えると回答した年数（その他）	N 平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	104 -1.8（3.24） 0.0 -13、6 0.8、2.2	99 -1.4（2.30） 0.0 -10、2 0.5、1.7	97 -0.3 （1.93） 0.0 -9、5 -	< 0.001[f]	< 0.001[f]	0.286[f]
FLO-11（心理的影響に関する質問）におけるレスポンダー							
質問 2：ベースラインから 2 ポイント以上改善[h]（その他）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	57.3%（59/103） 47.7、66.8 24.6% （11.2、38.1）	54.6%（53/97） 44.7、64.5 22.0% （8.3、35.7）	32.6% （31/95） 23.2、42.1 - -	< 0.001[b]	0.002[b]	0.708[b]
質問 5：ベースラインから 2 ポイント以上改善[h]（その他）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	51.0%（52/102） 41.3、60.7 29.9% （17.2、42.6）	50.0%（48/96） 40.0、60.0 28.9% （16.0、41.9）	21.1% （20/95） 12.9、29.3 - -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.892[b]
質問 8：ベースラインから 3 ポイント以上改善[i]（その他）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	40.0%（40/100） 30.4、49.6 16.4% （3.4、29.4）	41.1%（37/90） 30.9、51.3 17.5% （4.1、31.0）	23.6% （21/89） 14.8、32.4 -	0.018[b]	0.012[b]	0.865[b]

評価項目	統計量	本剤 24 単位群（N = 104[a]）	本剤 12 単位群（N = 99[a]）	プラセボ群（N = 97[a]）	p 値		
					24 単位対 プラセボ	12 単位対 プラセボ	24 単位対 12 単位
外見の満足度に関する被験者の評価							
CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」しているレスポンダーの割合[j]（その他）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	40.4%（42/104） 31.0、49.8 36.3% （26.0、46.5）	28.3%（28/99） 19.4、37.2 24.2% （14.4、33.9）	4.1%（4/97） 0.2、8.1 - -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.071[b]
FLSQ–総合的満足度							
CFL の外見に「非常に満足」又は「かなり満足」しているレスポンダーの割合（その他）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[c]（95% CI）	51.0%（53/104） 41.4、60.6 43.7% （32.8、54.6）	41.4%（41/99） 31.7、51.1 34.2% （23.2、45.2）	7.2%（7/97） 2.1、12.4 - -	< 0.001[b]	< 0.001[b]	0.174[b]
効果発現までの時間							
被験者が評価した効果発現までの時間の中央値（日数）[l]	N（はい） 中央値（日） SD 最小値、最大値 中央値の 95% CI	90 3.0 3.33 0、13 NA、NA	74 3.0 2.93 0、13 2.0、3.0	32 4.0 3.63 1、14 3.0、7.0	-	-	-

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響；FLSQ = 顔の皺に関する満足度についての質問票；NA = 該当せず； Pct Diff = %差；SD = 標準偏差；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

注：治験のベースラインを各治療サイクルのベースラインとした。

[a] 特に明記しない限り、本剤 24 単位群は N =104、本剤 12 単位群は N = 99、プラセボ群は N = 97。

[b] 投与群間比較の p 値は、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 の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を各本剤群－プラセボ群として算出した。

[d] FWS-A を用いて評価した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。治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の CFL の程度を「なし」と評価した 26 例（8.7%［26/300 例］）（本剤 24 単位群 4.8%［5/104 例］、本剤 12 単位群 5.1%［5/99］、プラセボ群 16.5%［16/97 例］）は解析から除外したので、本解析の被験者数は N = 99（本剤 24 単位群）、N= 94（本剤 12 単位群）、N = 81（プラセボ群）であった。

[e] 投与群間比較の p 値は、不等分散の t 検定により算出した。

[f] 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、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 の程度及び両者の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[g] 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。

[h] ベースラインのスコアが 2 以上の被験者のみを対象とした。

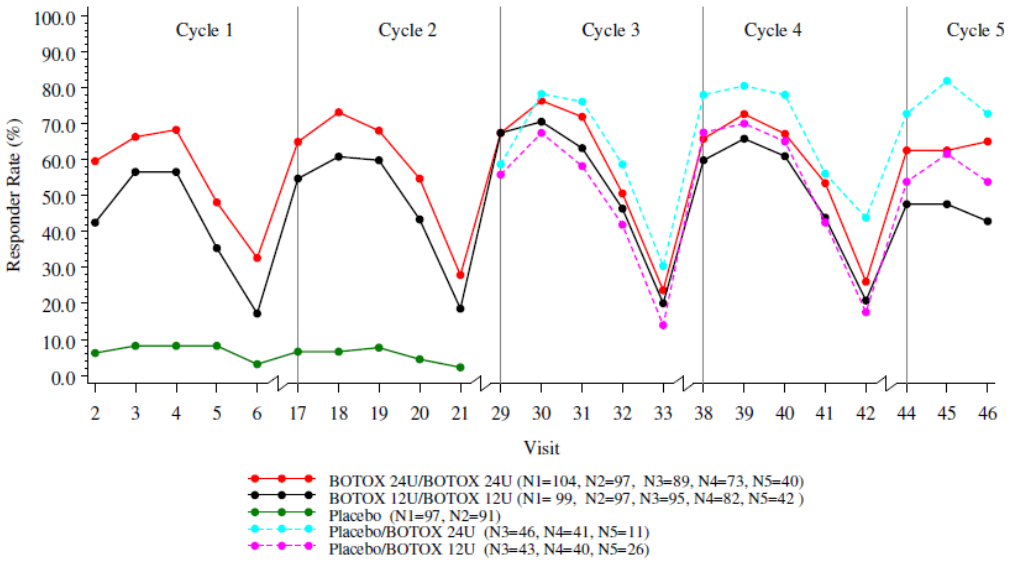
[i] ベースラインのスコアが 3 以上の被験者のみを対象とした。

[j] ベースライン時に「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。

[k] 治療後 1 週目及び 2 週目に被験者に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？」と尋ねた。「はい」と回答した被験者のみを表に含めた。結果は治療サイクル全体のものである。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-9、14.2-12、14.2-15、14.2-32～14.2-34、14.2-36、14.2-38、14.2-41 及び 14.2-43.1～14.2-44

図 2.1.2-1 各治療サイクルの 90 日目までに FWS-A を用いた評価において最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（114 試験、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；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
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。
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 日であるため、30 日目までのデータのみを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）　Figure 14.2-1

結論：

国内 114 試験の有効性の結果より、本剤（24 単位及び 12 単位）は、最大緊張時の CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する有効な治療であることが示された。これらの結果は反復投与においても同様に認められた。

治療効果は投与後 1 週間と早期に認識された。本剤 24 単位群は 12 単位群に比べ、最大緊張時の効果持続時間の中央値が長かった。本剤 24 単位群の効果持続時間の中央値は、レスポンダーを最大緊張時の CFL の程度が「『なし』又は『軽度』になった被験者」及び「1 段階以上改善した被験者」と定義した場合、それぞれ 95.0 日及び 118.0 日（13.6 週及び 16.9 週に相当）と推定された。本剤 12 単位群の効果持続時間の中央値は、レスポンダーを最大緊張時の CFL の程度が「『なし』又は『軽度』になった被験者」及び「1 段階以上改善した被験者」と定義した場合、それぞれ 85.0 日及び 92.0 日（12.1 週及び 13.1 週に相当）であった。プラセボに比べて本剤に有利な統計学的に有意な差が、主要評価時点の 30 日目において全ての評価項目について、本剤の両用量に認められた。

本剤 24 単位及び 12 単位による CFL 治療の臨床結果は、被験者が治療効果に意義があったと認識していたことを示す被験者報告データからも裏付けられた。具体的には、年齢、

性別を問わず、満足度が上昇し、被験者が認識する CFL の外見が及ぼす心理的影響が改善した。全ての評価項目について、本剤 24 単位又は 12 単位の反復投与（最大 5 回の治療サイクル）による反応は全治療サイクルを通して一貫しており、本剤群にプラセボに比べ CFL の程度に統計学的に有意な改善が全ての治療サイクルにおいて認められた。FWS-A に基づく全ての主要評価項目及び副次的評価項目について、本剤 24 単位は 12 単位に比べ、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点でレスポンダーの割合が数値的に高かった。

191622-114 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性に関する結果の要約を 2.7.6.1 に示す。

2.1.3　191622-122 試験：CFL 及び GL 領域への同時投与の国内第 3 相試験

治験デザイン：

本治験は、最大緊張時（CFL は最大限に微笑んだ状態、GL は最大限に眉をひそめた状態）に中等度から高度の CFL 及び GL を有する被験者に投与したときの本剤 44 単位及び 32 単位（CFL 領域に 24 単位又は 12 単位、GL 領域に 20 単位）の安全性及び有効性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較第 3 相試験であった。122 試験は主に安全性を検討するために実施したが、有効性データも収集した。本治験には、第 1 期（6 箇月間）とそれに続く第 2 期（7 箇月間）の 2 期間が設定された。本治験における各被験者の治療期間は最長 13 箇月であった。

第 1 期 1 日目に、適格と判断された 101 例を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けた。

投与群	N	第 1 期及び第 2 期の CFL 領域及び GL 領域への投与
本剤 44 単位	48	CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域に本剤 20 単位
本剤 32 単位	53	CFL 領域に本剤 12 単位+ GL 領域に本剤 20 単位

本治験中、計 100 例が 1 回以上の治療サイクルを受けた。本剤 44 単位群の 1 例（1.0%［1/101 例］）は本治験中に治療を受けなかったが、ITT 解析対象集団に含めた。本治験中に 5 回の治療サイクルを受けた被験者はいなかった。

各被験者は、治験中に少なくとも 1 回（1 日目）、以下の再治療基準を全て満たした場合に最大計 5 回（第 1 期に最大 1 回の追加治療、第 2 期に最大 3 回の追加治療）の治療を受けた。

- 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が中等度以上で左右同等（両側）
- 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 GL の程度が中等度以上
- 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査が陰性である
- 最終投与から 3 箇月（84 日）以上経過している（84 日未満は不可）
- 360 日目の来院以降の投与は不可とする

1 回の治療では計 11 部位（左右の眼輪筋の外側に 6 部位［片側につき 3 部位］及び GL 領域 5 部位［鼻根筋 1 部位及び左右の皺眉筋 2 部位ずつ］）に筋肉内注射を行った。

来院回数は最大 24 回とした（治療回数によって異なった）。

- 無作為割り付け／治験薬投与（1 日目）
- 経過観察（各治療後 1 週目及び 2 週目）
- 毎月（30 日目、60 日目、90 日目、120 日目、150 日目、180 日目、210 日目、240 日目、270 日目、300 日目、330 日目及び 360 日目）
- 治験終了（390 日目）

本治験では主要評価項目又は副次的評価項目とした有効性の評価項目はなかった。以下の評価項目を用いて有効性評価を行った：FWS-A（治験責任（分担）医師による CFL 領域及び GL 領域の評価）、SGA-CFL、SPA、FLO-11、外見に関する被験者の評価、FLSQ、被験者の知覚による効果発現時期及び GL に関する被験者の総合的評価。全ての有効性評価の主要評価時点は治療サイクル 1 の 30 日目であった。

結果：

登録し ITT 解析対象集団に含まれた被験者の大半は治験を完了した（92.1%［93/101 例］）。全ての治療サイクルを通じて、中止の大半は個人的理由によるものであった。人口統計学的特性は全投与群で同様であった。統計学的に有意な群間差は認められなかった。全体の平均年齢は 47.0 歳、範囲は 30～64 歳であった。被験者の大半（68.3%［69/101 例］）は 50 歳以下で、女性が大多数（92.1%［93/101 例］）を占めた。被験者は全て日本人（100%［101/101 例］）で、登録被験者は全てベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が中等度（66.3%［67/101 例］）又は高度（33.7%［34/101 例］）であった。

国内 122 試験の有効性に関する結果を表 2.1.3-1 にまとめる。有効性の主要評価時点では、いずれの有効性評価項目についても本剤 44 単位群と 32 単位群の間に統計学的有意差は認められなかった。治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した結果は良好で、CFL に関する 3 種類のレスポンダーの定義において、両用量群ともレスポンダーの割合が高いことが示された。これらの結果は、被験者が治療効果に意義があったと認識していたことを示す被験者報告データと一致した。治療サイクル 1 の推定効果持続時間の中央値は、本剤 44 単位群（16.2～21.1 週）が本剤 32 単位群（16.4～18.0 週）に比べて長かった。全ての評価項目について、本剤反復投与後の反応はいずれの治療サイクルにおいても同様であった。有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合を各治療サイクルの 90 日目までについて図 2.1.3-1 にまとめる。

表 2.1.3-1 有効性の結果 – 30 日目（122 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 44 単位群 （N = 48[a]）	本剤 32 単位群 （N = 53[a]）	p 値
治験責任（分担）医師による評価 （アジア人用顔面皺尺度評価項目）				
CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成（レスポンダー）				
最大緊張時	レスポンダーの割合 （n/N） 95% CI Pct Diff[c] （95% CI）	89.6%（43/48） 80.9、98.2 4.7% （-8.3、17.6）	84.9%（45/53） 75.3、94.5 - -	0.453[b]
CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善（レスポンダー）				
最大緊張時	レスポンダーの割合 （n/N） 95% CI Pct Diff[c] （95% CI）	95.8%（46/48） 90.2、100.0 -2.3% （-9.0、4.5）	98.1%（52/53） 94.5、100.0 - -	0.497[b]
平静時[d]	レスポンダーの割合 （n/N） 95% CI Pct Diff[c] （95% CI）	70.0%（28/40） 55.8、84.2 -5.0% （-24.1、14.1）	75.0%（33/44） 62.2、87.8 - -	0.624[b]
CFL の程度のベースラインからの平均変化量				
最大緊張時	N 平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	48 -1.4（0.58） -1.0 -2、0 0.0（-0.3、0.2）	53 -1.4（0.60） -1.0 -3、0 -	0.849[e]
平静時	N 平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	48 -0.6（0.50） -1.0 -1、0 0.0（-0.2、0.2）	53 -0.6（0.49） -1.0 -1、0 -	0.691[e]
効果消失までの時間（レスポンダーからノンレスポンダーになるまでの時間）の中央値				
最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」	N（レスポンダー） 中央値（日） SD 範囲 95% CI	42 113.5 50.82 58～323 93.0、146.0	45 115.0 50.63 54～307 93.0、124.0	-
最大緊張時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善	N（レスポンダー） 中央値（日数） SD 範囲 95% CI	45 148.0 46.92 83～323 117.0、157.0	52 126.0 51.19 54～307 114.0、151.0	-
平静時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善	N（レスポンダー） 中央値（日数） SD 範囲 95% CI	28 122.0 45.72 55～211 92.0、182.0	33 125.0 53.68 54～307 94.0、183.0	-

被験者による評価 （被験者の報告によるアウトカム）				
SGA-CFL				
スコア	平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[e]（95% CI）	1.8（0.69） 2.0 1、4 -0.1（-0.4、0.2）	2.0（0.81） 2.0 1、4 -	0.398
CFL の程度が「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	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	87.5%（42/48） 78.1、96.9 10.1% （-4.5、24.8）	77.4%（41/53） 66.1、88.6 - -	0.188[b]
SPA				
ベースライン時より若く見えると回答した被験者[f]（レスポンダーの割合）	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	54.3%（25/46） 40.0、68.7 -2.5% （-22.3、17.3）	56.9%（29/51） 43.3、70.5 - -	0.820[b]
若く見えると回答した年数	N 平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[e]（95% CI）	48 -3.6（3.95） -3.0 -15.0、0 0.6（-1.9、0.8）	53 -3.0（2.99） -3.0 -10、0	0.429[g]
FLO-11 におけるレスポンダー（心理的影響に関する質問）				
質問 2：ベースライン時から 2 ポイント以上改善[h]	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	84.8%（39/46） 74.4、95.2 -3.2% （-17.0、10.5）	88.0%（44/50） 79.0、97.0 - -	0.651[b]
質問 5：ベースライン時から 2 ポイント以上改善[h]	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	73.9%（34/46） 61.2、86.6 1.4% （-16.3、19.0）	72.5%（37/51） 60.3、84.8 - -	0.884[b]
質問 8：ベースライン時から 3 ポイント以上改善[i]	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	86.0%（37/43） 75.7、96.4 16.7% （0.1、33.2）	69.4%（34/49） 56.5、82.3 - -	0.060[b]
外見の満足度に関する被験者の評価				
CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」しているレスポンダーの割合[k]	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	81.3%（39/48） 70.2、92.3 9.6% （-6.8、26.0）	71.7%（38/53） 59.6、83.8 - -	0.266
FLSQ–総合的満足度				
CFL の外見に「非常に満足」又は「かなり満足」しているレスポンダーの割合	レスポンダーの割合（n/N） 95% CI Pct Diff[e]（95% CI）	81.3%（39/48） 70.2、92.3 0.1% （-15.1、15.4）	81.1%（43/53） 70.6、91.7 - -	0.990

効果発現				
被験者が評価した効果発現までの時間の中央値（日数）[l]	N（レスポンダー） 中央値（日数） SD 最小値、最大値 中央値の 95% CI	46 3.0 1.89 1～9 2.0、3.0	52 3.0 3.12 1～13 3.0、4.0	-

CFL = 目尻の表情皺、CI = 信頼区間、CSR = 治験総括報告書、Diff = 差、FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響、FLSQ = 顔の皺に関する満足度についての質問票、FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度、NA = データなし、Pct Diff = %差、SD = 標準偏差、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

注：治験のベースラインを各治療サイクルのベースラインとした。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 法を用いて補完した。

[a] 特に明記しない限り、本剤 44 単位群は N =48、本剤 32 単位群は N = 53。

[b] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 本剤 32 単位）の p 値は、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 の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。

[d] 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。CFL については、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 17 例（16.8%［17/101 例］）（本剤 44 単位 16.7%［8/48 例］、本剤 32 単位 17.0%［9/53 例］）は解析から除外したので、本解析の症例数は N = 40（本剤 44 単位）、N= 44（本剤 32 単位）であった。

[e] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 本剤 32 単位）の p 値は、不等分散の t 検定により算出した。

[f] 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。

[g] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 本剤 32 単位）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 の程度とし、第 3 種の平方和を用いた。

[h] ベースラインスコアが 2 以上の被験者のみを対象とした。

[i] ベースラインスコアが 3 以上の被験者のみを対象とした。

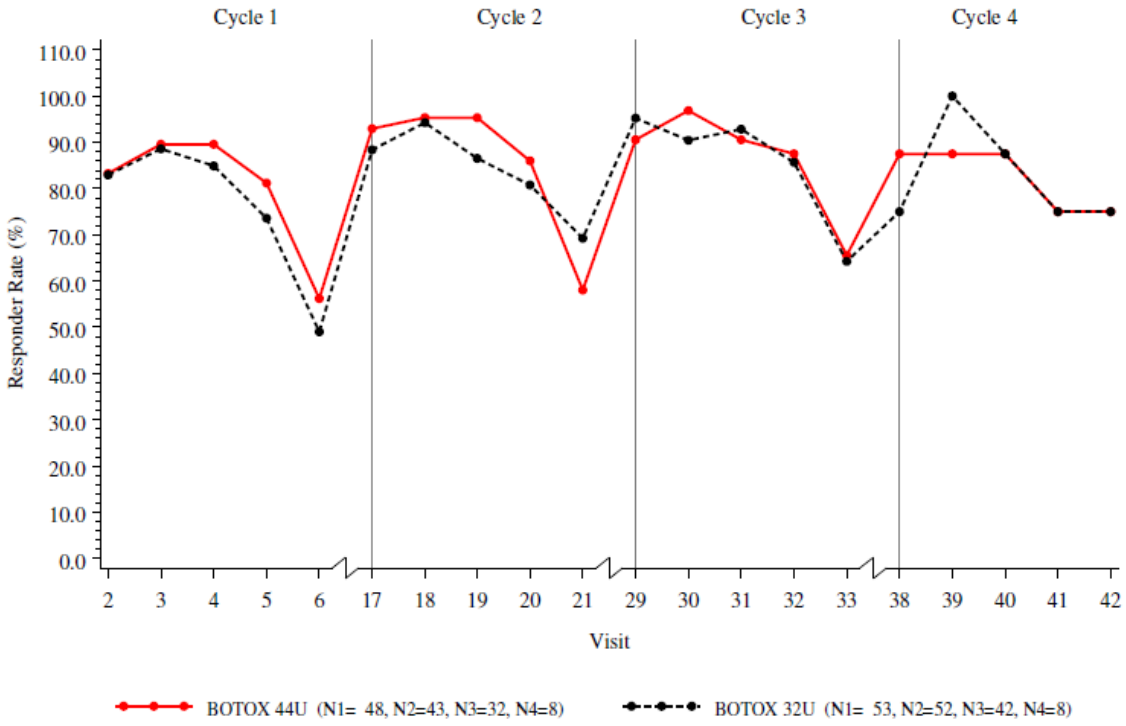
[j] ベースラインスコアが 8 以下の被験者のみを対象とした。

[k] ベースライン時に「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。

[l] 治療後 1 週目及び 2 週目に被験者に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？」と尋ねた。「はい」と回答した被験者のみを表に含めた。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1～14.2-3、14.2-7、14.2-8、14.2-12、14.2-15、14.2-18、14.2-35、14.2-38、14.2-39、14.2-41、14.2-43、14.2-46、14.2-48.1～14.2-48.3 及び 14.2-49

図 2.1.3-1 各治療サイクルの 90 日目までに 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」になった被験者の割合（122 試験、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 ; U = 単位
N1 = 治療サイクル 1 の被験者数、N2 = 治療サイクル 2 の被験者数、N3 = 治療サイクル 3 の被験者数、N4 = 治療サイクル 4 の被験者数、TX 1 = 治療サイクル 1、TX 2 = 治療サイクル 2、TX 3 = 治療サイクル 3、TX 4 = 治療サイクル 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： 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-1

結論：

国内 122 試験の有効性に関する結果により、本剤の CFL 領域（24 単位又は 12 単位）と GL 領域（20 単位）への同時反復投与は、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を改善する有効な治療であることが示された。

有効性の主要評価時点では、治験責任（分担）医師及び被験者が評価した全ての有効性評価項目において、両投与群ともに良好な治療効果が認められた。年齢、性別、CFL の程度（中等度又は高度）を問わず、満足度が上昇し、被験者が認識する CFL の外見が及ぼす心理的影響が改善した。ほとんどの評価項目について、各治療サイクルの少なくとも 90 日目までのほとんどの評価時点で、両投与群ともに良好な反応が認められた。治療サイクル 1 の推定効果持続時間の中央値は、本剤 44 単位群（16.2～21.1 週）は本剤 32 単位群（16.4～18.0 週）に比べて長かった。全ての評価項目について、本剤反復投与後の反応はいずれの治療サイクルとも同等であった。

以上より、本剤の 24 単位又は 12 単位を CFL、及び 20 単位を GL に同時に投与したときの有効性プロファイルは同様で、良好であることが示された。

本治験の有効性の結果は、過去に実施した本剤による CFL 治療、CFL と GL の同時治療及び GL 治療の試験と同様であった。

191622-122 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性の結果の要約を 2.7.6.2 に示す。

2.2　海外試験

2.2.1　191622-098 試験：CFL の第 3 相試験

治験デザイン：

本治験は、最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）に中等度から高度の CFL を有する成人被験者（18 歳以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討する 5 箇月間の試験であった。本治験における各被験者の治療期間は最長 5 箇月であった。

本治験には 23 施設から 445 例が登録された。被験者は、本剤 24 単位（N＝222）又はプラセボ（N＝223）のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けられた。各投与群 1 例、計 2 例が、投与群に割り付けたものの投与前に本治験に適格でないことが判明して投与前に中止し、別の 1 例（プラセボ群）は、治験実施施設のミスにより割り付けは行われなかったがプラセボが投与された。1 回の治療で 6 部位（左右の CFL 領域各 3 部位に本剤 4 単位又はプラセボ）に投与した。1 日目に投与し、150 日目（治験終了日）まで経過観察した。

有効性評価項目は 1.3 項に詳述するように、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度並びに PRO 評価項目（SGA-CFL、FLO-11 及び SPA）とした。本治験の主要評価項目は、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 30 日目に「なし」又は「軽度」になった被験者の割合とした。

結果：

登録し ITT 解析対象集団に含まれた被験者の大半は治験を完了した（93.3%［415/445 例］）。被験者の平均年齢は 46.4 歳、範囲は 22～75 歳であった。被験者の大半は白人（88.8%［395/445 例］）で、女性（86.3%［384/445 例］）が大多数を占めた。ベースライン時の CFL の程度は、49.8%が中等度、50.2%が高度であった（治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価）。

本剤による CFL 治療の有効性はプラセボを上回った。表 2.2.1-1（国内試験でも検討された評価項目）にまとめたように、有効性の結果より、全ての評価項目及び全てのレスポンダーの定義において、主要評価時点で本剤投与によりプラセボに比べ統計学的に有意な CFL の外見の改善が得られたことが示された。

治験全体の有効性の主要評価項目の結果を図 2.2.1-1 に示す。

表 2.2.1-1 有効性の主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の解析 – 30 日目（098 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 24 単位群（N = 222[a]）	プラセボ群（N = 223[a]）	p 値
顔面皺尺度に関する評価項目				
治験責任（分担）医師の FWS による評価で評価項目を達成した被験者の割合				
最大緊張時で「なし」又は「軽度」（主要）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	148/222（66.7%） 59.9%（52.9、67.0）	15/223（6.7%） -	< 0.001[c]
最大緊張時で 1 段階以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	194/222（87.4%） 75.3%（69.2、81.4）	27/223（12.1%） -	< 0.001[c]
平静時に 1 段階以上改善[d]（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	144/214（67.3%） 53.8%（46.0、61.6）	29/215（13.5%） -	< 0.001[c]
ベースラインからの平均変化量				
最大緊張時（その他）	平均値（SD） Diff[b]（95% CI）	-1.3（0.73） -1.2（-1.3、-1.1）	-0.1（0.46） -	< 0.001[e]
平静時（その他）	平均値（SD） Diff[b]（95% CI）	-0.8（0.67） -0.7（-0.8、-0.6）	-0.0（0.47） -	< 0.001[e]
効果消失までの時間の中央値				
最大緊張時の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダー（その他）	中央値（SD）（日） 95% CI	118.0（34.96）（97.0、121.0）（N = 146）	121.0（33.47）（85.0、151.0）（N = 14）	0.527[f]
被験者の報告によるアウトカム				
被験者の総合的評価（SGA）-CFL				
スコア（その他）	平均値（SD） Diff[b]（95% CI）	2.2（1.06） -1.6（-1.8、-1.4）	3.8（0.67） -	< 0.001[g]
「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（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	144/222（64.9%） 59.0%（52.0、66.0）	13/223（5.8%） -	< 0.001[c]
FLO-11 における レスポンダー（心理的影響に関する質問）				
質問 2：ベースライン時から 2 ポイント以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	149/213（70.0%） 41.5%（32.9、50.2）	60/211（28.4%） -	< 0.001[c]
質問 5：ベースライン時から 2 ポイント以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	135/202（66.8%） 44.1%（35.4、52.8）	46/202（22.8%） -	< 0.001[c]

評価項目	統計量	本剤 24 単位群（N = 222[a]）	プラセボ群（N = 223[a]）	p 値
質問 8：ベースライン時から 3 ポイント以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	111/199（55.8%） 39.5%（31.0、48.1）	33/203（16.3%） -	< 0.001[c]
SPA ベースライン時より若く見えると回答した被験者（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	83/183（45.4%） 34.5%（26.1、43.0）	20/185（10.8%） -	< 0.001[c]
外見の満足度に関する被験者の評価				
CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」と回答したレスポンダーの割合[h]（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%） Pct Diff[b]（95% CI）	131/218（60.1%） 52.6%（45.2、60.0）	16/214（7.5%） -	< 0.001[c]
その他の評価項目				
被験者が評価した効果発現までの時間の中央値（日数）[i]（その他）	中央値（SD） 95% CI	4.0（2.46） 3.0、4.0 （N = 184）	3.0（2.74） 2.0、5.0 （N = 43）	0.909[f]

CI = 信頼区間；CSR = 治験総括報告書；Diff = %差；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；Pct Diff =%差；SD = 標準偏差；SPA = 年齢の自己認識

注：国内の 191622-114 試験及び 191622-122 試験でも検討した評価項目評価項目のみを示す。

[a] 特に明記しない限り、本剤 24 単位群は N = 222、プラセボ群は N = 223。

[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

[c] 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 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[d] 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 16 例（BOTOX 8 例、プラセボ 8 例）は解析から除外したので、症例数は N = 214（本剤 24 単位）、N = 215（プラセボ）であった。

[e] 投与群間比較の p 値は、不等分散の t 検定により算出した。

[f] 投与群間比較の p 値は、ログランク検定により算出した。

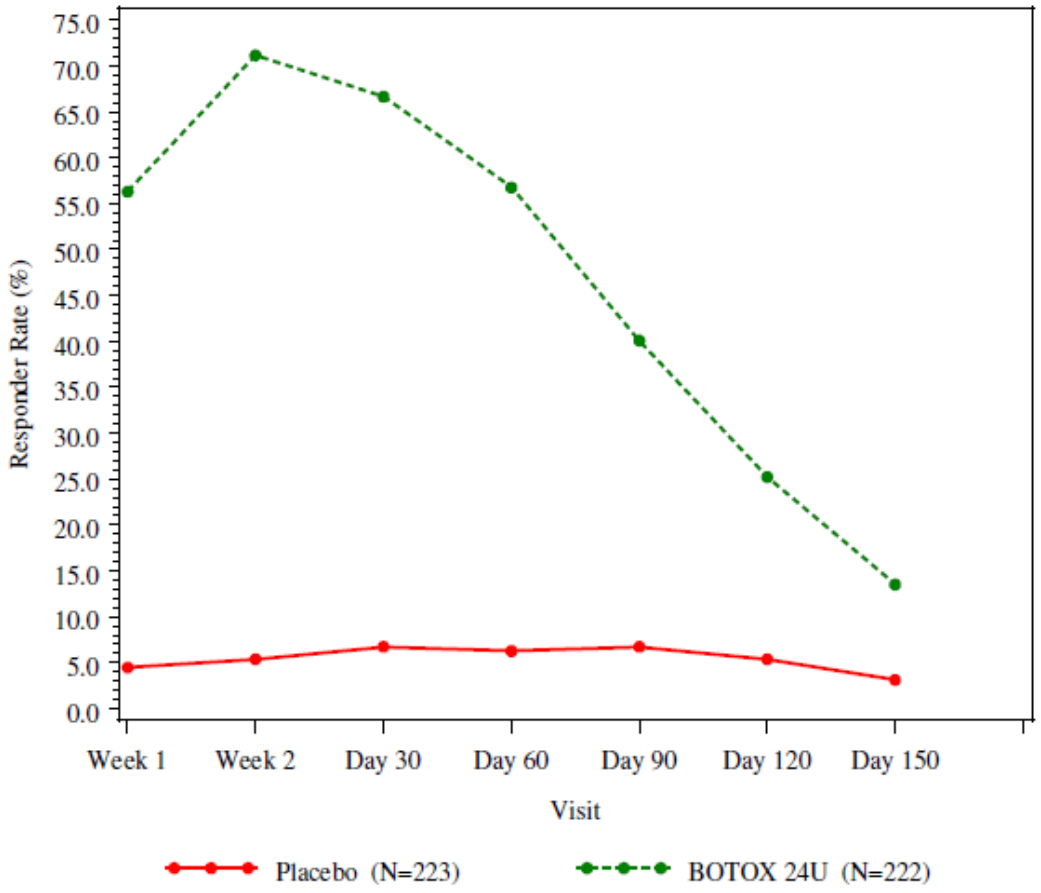
[g] 投与群間比較の p 値は、分散分析（ANOVA）により算出した。ANOVA における効果は、治療、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[h] ベースライン時に「外見の満足度に関する被験者の評価」で「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。

[i] レスポンダー = 1 週目又は 2 週目に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？」という質問に対して「はい」と回答した被験者

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-25、14.2-30、14.2-39、14.2-41、14.2-44、14.2-45、14.2-47、14.2-48、14.2-49、14.2-51、14.2-52、14.2-53、14.2-55、14.2-56、14.2-57、14.2-69、14.2-71、14.2-73、14.2-79.1、14.2-80、14.5-26 及び 14.5-27

図 2.2.1-1　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（098 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；U = 単位
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典： 191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-4

結論：

098 試験の結果より、本剤 24 単位は CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する有効な治療であり、治療効果は投与後 1 週間には認識され、約 16.9 週間持続することが示された。本剤 24 単位による CFL 治療の臨床結果は、年齢、性別を問わず、満足度が上昇し、被験者が認識する CFL の外見が及ぼす心理的影響が改善したことも含め、治療効果が被験者にとって意義のあるものであったことを示す被験者 PRO データからも裏付けられた。

191622-098 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性結果の要約を 2.7.6.4 に示す。

2.2.2　191622-099 試験：CFL 及び CFL+GL の第 3 相試験

治験デザイン：

本治験は、最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）で中等度から高度の CFL 及び最大緊張時（最大限に眉をひそめた状態）で中等度から高度の GL を有する成人被験者（18 歳以上）

を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討する 7 箇月間の試験であった。本治験における各被験者の治療期間は最長 7 箇月であった。

本治験には 34 施設から 917 例が登録された。以下に示すように、被験者は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。

投与群	N	CFL 領域 + GL 領域への投与
本剤 24 単位群	306	CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域にプラセボ
本剤 44 単位群	305	CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域に本剤 20 単位
プラセボ群	306	CFL 領域及び GL 領域にプラセボ

1 回の治療で 11 部位（CFL は計 6 部位及び GL は 5 部位）に投与した。1 日目及び 120 日目に投与し、210 日目（治験終了日）まで経過観察した。

有効性評価項目は 1.3 項に記載するように、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度並びに PRO 評価項目（SGA-CFL、FLO-11 及び SPA）とした。本治験の主要評価項目は、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合とした。

結果：

登録し ITT 解析対象集団に含まれた被験者の大半は治験を完了した（90.4%［829/917 例］）。被験者の平均年齢は 49.5 歳、範囲は 24～85 歳であった。被験者の大半は白人（87.7%［804/917 例］）で、女性（87.6%［803/917 例］）が大多数を占めた。ベースライン時の CFL の程度は、約 37%が中等度、約 63%が高度であった（治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価）。

本剤による CFL 治療及び CFL と GL の同時治療の有効性はプラセボを上回った。表 2.2.2-1（国内試験でも検討された評価項目）にまとめたように、有効性の結果より、全ての評価項目及び全てのレスポンダーの定義について、主要評価時点において本剤投与によりプラセボに比べ有意で再現性のある CFL の外見の改善が得られたことが示された。この効果は治療サイクル 2 においても持続した。有効性の主要評価項目の結果を図 2.2.2-1 に示す。

表 2.2.2-1 主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の解析 – 治療サイクル 1 の 30 日目（099 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305[a])	本剤 24 単位群 (N = 306[a])	プラセボ群 (N = 306[a])	p 値 44 単位群 対 プラセボ群	p 値 24 単位群対 プラセボ群
顔面皺尺度評価項目						
治験責任（分担）医師の FWS による評価で評価項目を達成した被験者の割合						
最大緊張時で「なし」又は「軽度」（主要）	レスポンダーの割合、n/N（%）	180/305（59.0%）	168/306（54.9%）	10/306（3.3%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	55.7%（49.9、61.6）	51.6%（45.7、57.6）	-		
最大緊張時で 1 段階以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	268/305（87.9%）	239/306（78.1%）	31/306（10.1%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	77.7%（72.8、82.7）	68.0%（62.2、73.7）	-		
平静時に 1 段階以上改善[d]（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	220/293（75.1%）	182/297（61.3%）	40/298（13.4%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	61.7%（55.4、67.9）	47.9%（41.1、54.6）	-		
ベースラインからの平均変化量						
最大緊張時（その他）	平均値（SD）	-1.3（0.70）	-1.2（0.81）	-0.1（0.36）	< 0.001[e]	< 0.001[e]
	Diff[b]（95% CI）	-1.2（-1.3、-1.1）	-1.1（-1.2、-1.0）	-		
平静時[d]（その他）	平均値（SD）	-0.9（0.69）	-0.7（0.69）	-0.1（0.46）	< 0.001[e]	< 0.001[e]
	Diff[b]（95% CI）	-0.8（-0.9、-0.7）	-0.6（-0.7、-0.5）	-		
効果消失までの時間の中央値						
最大緊張時で「なし」又は「軽度」になったレスポンダー（その他）	中央値（SD）（日数）（95% CI）	91.0（24.07）（90.0、93.0）（N = 180）	91.0（25.60）（86.0、93.0）（N = 168）	109.5（27.87）（57.0、NA）（N = 10）	0.376[f]	0.324[f]
被験者の報告によるアウトカム						
被験者の総合的評価（SGA）-CFL						
スコア（その他）	平均値（SD）	2.3（0.96）	2.5（1.05）	3.8（0.54）	<0.001[g]	<0.001[g]
	Diff[b]（95% CI）	-1.5（-1.6、-1.4）	-1.3（-1.4、-1.1）	-		
「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（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	191/305（62.6%）	159/306（52.0%）	12/306（3.9%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	58.7%（52.9、64.6）	48.0%（42.0、54.0）	-		

評価項目	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305[a])	本剤 24 単位群 (N = 306[a])	プラセボ群 (N = 306[a])	p 値 44 単位群 対 プラセボ群	p 値 24 単位群対 プラセボ群
FLO-11 レスポンダー（心理的影響に関する質問）						
質問 2：ベースライン時から 2 ポイント以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N (%)	204/292（69.9%）	162/298（54.4%）	72/306（24.6%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	45.3%（38.1、52.5）	29.8%（22.3、37.3）	-		
質問 5：ベースライン時から 2 ポイント以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N (%)	177/287（61.7%）	137/282（48.6%）	52/306（18.6%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	43.1%（35.9、50.3）	30.0%（22.6、37.4）	-		
質問 8：ベースライン時から 3 ポイント以上改善（副次）	レスポンダーの割合、n/N (%)	165/284（58.1%）	114/280（40.7%）	42/306（14.9%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	43.2%（36.1、50.3）	25.8%（18.7、32.9）	-		
SPA						
ベースライン時より若く見えると回答した被験者（副次）	レスポンダーの割合、n/N (%)	134/265（50.6%）	89/265（33.6%）	24/263（9.1%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	41.4%（34.5、48.4）	24.5%（17.8、31.1）	-		
外見の満足度に関する被験者の評価						
CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」しているレスポンダーの割合[h]（その他）	レスポンダーの割合、n/N (%)	173/297（58.2%）	144/297（48.5%）	20/296（6.8%）	< 0.001[c]	< 0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	51.5%（45.2、57.8）	41.7%（35.4、48.1）	-		
その他の評価項目						
被験者が評価した効果発現までの時間の中央値（日数）[i]（その他）	中央値（SD）（日数）	3.0（2.82）	3.0（2.97）	4.0（3.15）	0.511[e]	0.132[e]
	95% CI	NA、NA	3.0、4.0	3.0、5.0		
		（N = 267）	（N = 228）	（N = 59）		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = %差；FLO 11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；NA = データなし；Pct Diff =%差；SD = 標準偏差；SPA = 年齢の自己認識

注：国内の 191622-114 試験及び 191622-122 試験でも検討した評価項目評価項目のみを示す。

[a] 特に明記しない限り、本剤 44 単位群は N = 305、本剤 24 単位群は N = 306、プラセボ群は N = 306。

[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

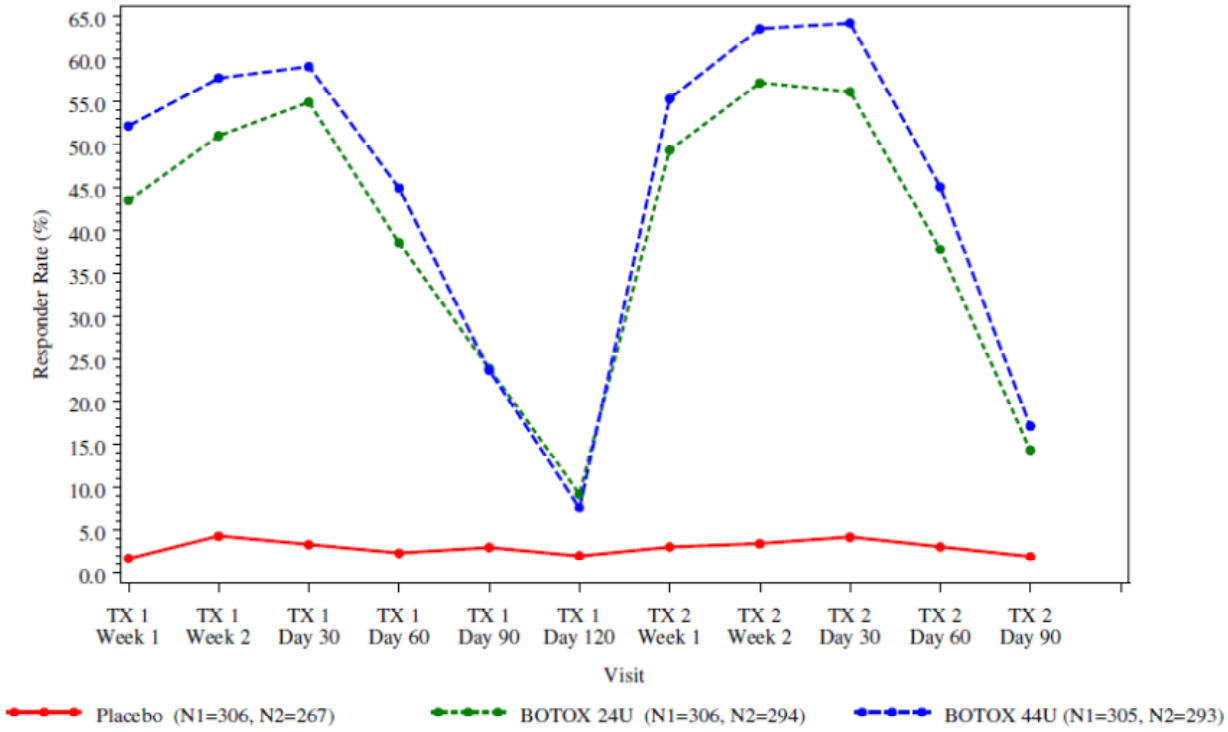
[c] 投与群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[d] 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。治験責任（分担）医師による評価では、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 29 例（本剤 24 単位 9 例、本剤 44 単位 12 例、プラセボ 8 例）は解析から除外したので、症例数は N = 297（本剤 24 単位）、N = 293（本剤 44 単位）、N = 298（プラセボ）であった。被験者による評価では、被験者がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 22 例（本剤 24 単位 7 例、本剤 44 単位 8 例、プラセボ 7 例）は解析から除外したので、症例数は N = 299（本剤 24 単位）、N = 297（本剤 44 単位）、N = 299（プラセボ）であった。

[e] 投与群間比較の p 値は、不等分散の t 検定により算出した。
[f] 投与群間比較の p 値は、ログランク検定により算出した。
[g] 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、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。
[h] ベースライン時に「CFL の外見の満足度に関する被験者の評価」で「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。
[i] レスポンダー＝治療サイクル 1 の 1 週目又は 2 週目に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？」という質問に対して「はい」と回答した被験者

出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-13.1、14.2-25、14.2-30、14.2-47、14.2-49、14.2-54、14.2-55、14.2-57、14.2-58、14.2-59、14.2-61、14.2-62、14.2-63、14.2-65、14.2-66、14.2-67、14.2-79、14.2-81、14.2-85、14.2-93.1、14.2-94、14.5-26 及び 14.5-27

図 2.2.2-1　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（全ての治療サイクル、099 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 = 治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；TX 2 = 治療サイクル 2；U = 単位
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-4

結論：

本剤 24 単位による CFL 治療及び 44 単位による CFL と GL の同時治療は、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する治療として非常に有効で、治療効果は投与後 1 週間には認識され、約 13 週間持続することが示された。全ての評価項目について、いずれの投与レジメンでも、本剤はプラセボ群に比べ統計学的に有意な有効性が認められた。本剤（24 単位及び 44 単位）による CFL 治療の臨床結果は、年齢、性別を問わず、満足度が上昇し、被験者が認識する CFL の外見が及ぼす心理的影響が改善したことも含め、治療効果が被験者にとって意義のあるものであったことを示す被験者報告データからも裏付けられた。

191622-099 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性結果の要約を 2.7.6.5 に示す。

2.2.3　191622-104 試験：191622-099 試験の第 3 相継続試験

治験デザイン：

本治験は 099 試験の 5 箇月間の継続試験で、099 試験と同様、成人被験者（18 歳以上）を対象に、CFL に対する最長 1 年間の本剤反復投与の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。本治験に参加するためには、被験者は 099 試験（7 箇月）を完了して

いることとした。099 試験での治療も含めて、本治験における各被験者の総治療期間は最長 12 箇月であった。

本治験には 34 施設から 684 例が登録された。099 試験では、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群の 3 つの投与群が設定された。099 試験で本剤を投与した被験者は、104 試験でも本剤（本剤 24 単位又は 44 単位）の投与を継続し、099 試験でプラセボを投与した被験者は、本剤 44 単位群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比率で再度無作為に割り付けられた。その結果、以下に示すように、104 試験は 4 つの投与群が設定された。

投与群	N	CFL 領域及び GL 領域への投与
本剤 24 単位／24 単位群	227	099 試験及び 104 試験で CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域にプラセボ
本剤 44 単位／44 単位群	260	099 試験及び 104 試験で CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域に本剤 20 単位
プラセボ／本剤 44 単位群	101	099 試験で CFL 領域 + GL 領域にプラセボ、その後 104 試験で CFL 領域に本剤 24 単位+ GL 領域に本剤 20 単位
プラセボ／プラセボ群	96	099 試験及び 104 試験で CFL 領域 + GL 領域にプラセボ

099 試験と同様に、1 回の治療で 11 部位（左右の CFL 領域に本剤 4 単位又はプラセボを 3 部位 [計 6 部位]、GL 領域に本剤 4 単位又はプラセボを 5 部位）に投与した。再治療基準を満たした被験者は、1 日目、30 日目、60 日目及び／又は 90 日目に投与を受け、150 日目（治験終了日）まで経過観察した。

有効性評価項目は 1.3 項に詳述するように、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）及び平静時の CFL の程度並びに PRO 評価項目（SGA-CFL、FLO-11 及び SPA）とした。主要評価項目は、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、治療サイクル 3 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合とした。

結果：

登録し ITT 解析対象集団に含まれた被験者の大半は治験を完了した（93.7%［641/684 例］）。被験者の平均年齢は 49.4 歳、範囲は 24～78 歳であった。被験者の大半は白人（88.5%［605/684 例］）で、女性（87.4%［598/684 例］）が大多数を占めた。099 試験のベースライン時には、治験責任（分担）医師及び被験者による FWS を用いた評価の両方で、全ての被験者が最大緊張時で中等度又は高度の CFL を有していた。約 37%が中等度、約 63%が高度であった。

本試験の結果より、本剤は CFL 治療及び CFL と GL の同時治療に有効であることが示された。この効果は 4 回の治療サイクル（099 試験における 2 回のサイクル及び 104 試験における最大 2 回の追加サイクル）にわたり持続した。表 2.2.3-1（国内試験でも検討された評価項目）にまとめたように、有効性の結果より、全ての評価項目及び全てのレスポンダーの定義について、主要評価時点（104 試験の治療サイクル 1［治療サイクル 3］の 30 日目）おいて本剤投与によりプラセボに比べ有意な CFL の外見の改善が得られたことが示された。104 試験の被験者について、099 試験及び 104 試験の 4 回の治療サイクルにおける主要評価項目の結果を図 2.2.3-1 に示す。

表 2.2.3-1 主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の解析 – 治療サイクル 3 の 30 日目（104 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 44 単位群 (N = 349[a])	本剤 24 単位群 (N = 223[a])	プラセボ群 (N = 95[a])	p 値 44 単位 対プラセボ	p 値 24 単位 対プラセボ
顔面皺尺度評価項目						
治験責任（分担）医師の FWS による評価で評価項目を達成した被験者の割合						
最大緊張時で「なし」又は「軽度」（主要）	レスポンダーの割合、n/N（%）	222/349（63.6%）	126/223（56.5%）	1/95（1.1%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	62.6%（57.1、68.0）	55.4%（48.6、62.3）	-		
最大緊張時で 1 段階以上改善（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	301/349（86.2%）	177/223（79.4%）	14/95（14.7%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	71.5%（63.5、79.5）	64.6%（55.7、73.5）	-		
平静時に 1 段階以上改善[d]（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	269/337（79.8%）	154/216（71.3%）	26/91（28.6%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	51.3%（41.0、61.5）	42.7%（31.7、53.8）	-		
ベースラインからの平均変化量						
最大緊張時（その他）	平均値（SD）	-1.3（0.76）	-1.2（0.80）	-0.1（0.44）	<0.001[e]	<0.001[e]
	Diff[b]（95% CI）	-1.2（-1.4、-1.1）	-1.1（-1.2、-0.9）	-		
平静時[d]（その他）	平均値（SD）	-1.0（0.75）	-0.8（0.75）	-0.3（0.55）	<0.001[e]	<0.001[e]
	Diff[b]（95% CI）	-0.7（-0.9、-0.6）	-0.6（-0.7、-0.4）	-		
効果消失までの時間の中央値						
最大緊張時で「なし」又は「軽度」になったレスポンダー（その他）	中央値（SD）（日数）（95% CI）	90.0（25.83）（88.0、92.0）（N = 220）	90.0（26.37）（87.0、92.0）（N = 126）	72.0（NA）（NA、NA）（N = 1）	0.327[f]	0.363[f]

評価項目	統計量	本剤 44 単位群 (N = 349[a])	本剤 24 単位群 (N = 223[a])	プラセボ群 (N = 95[a])	p 値 44 単位 対プラセボ	p 値 24 単位 対プラセボ
被験者の報告によるアウトカム						
被験者の総合的評価（SGA）-CFL						
スコア	平均値（SD）	2.3（0.98）	2.4（1.00）	3.8（0.62）	<0.001[g]	<0.001[g]
	Diff[b]（95% CI）	NA	NA	-		
「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（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	208/349（59.6%）	126/223（56.5%）	5/95（5.3%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	54.3%（47.5、61.2）	51.2%（43.3、59.1）	-		
FLO-11 レスポンダー（心理的影響に関する質問）						
質問 2：ベースライン時から 2 ポイント以上改善（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	255/334（76.3%）	138/218（63.3%）	30/92（32.6%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	43.7%（33.1、54.3）	30.7%（19.2、42.2）	-		
質問 5：ベースライン時から 2 ポイント以上改善（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	215/326（66.0%）	109/207（52.7%）	24/90（26.7%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	39.3%（28.8、49.8）	26.0%（14.6、37.4）	-		
質問 8：ベースライン時から 3 ポイント以上改善（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	199/324（61.4%）	103/209（49.3%）	24/88（27.3%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	34.1%（23.4、44.9）	22.0%（10.5、33.5）	-		
SPA						
ベースライン時より若く見えると回答した被験者（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	143/301（47.5%）	75/194（38.7%）	4/79（5.1%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	42.4%（35.0、49.9）	33.6%（25.2、42.0）	-		
外見の満足度に関する被験者の評価						
CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」しているレスポンダーの割合[h]（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	196/336（58.3%）	115/219（52.5%）	7/93（7.5%）	<0.001[c]	<0.001[c]
	Pct Diff[b]（95% CI）	50.8%（43.3、58.3）	45.0%（36.5、53.5）	-		

評価項目	統計量	本剤 44 単位群 (N = 349[a])	本剤 24 単位群 (N = 223[a])	プラセボ群 (N = 95[a])	p 値 44 単位 対プラセボ	p 値 24 単位 対プラセボ
その他の評価項目						
被験者が評価した効果発現までの時間の中央値（日数）[i]（その他）	中央値（SD）（日数） 95% CI	3.0（2.28） （NA,NA） （N = 310）	3.0（2.59） （NA,NA） （N = 182）	5.0（3.71） （2.0,7.0） （N = 22）	0.017[f]	0.003[f]

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = %差；FLO 11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；NA = データなし；Pct Diff =%差；SD = 標準偏差；SPA = 年齢の自己認識

注：国内の 191622-114 試験及び 191622-122 試験でも検討した評価項目のみを示す。

[a] 特に明記しない限り、本剤 44 単位群は N = 349、本剤 24 単位群は N = 223、プラセボ群は N = 95。

[b] 治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

[c] 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 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[d] 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。治験責任（分担）医師による評価では、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 23 例（本剤 24 単位 7 例、本剤 44 単位 12 例、プラセボ 4 例）は解析から除外したので、症例数は N = 216（本剤 24 単位）、N= 337（本剤 44 単位）、N = 91（プラセボ）であった。被験者による評価では、被験者がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 17 例（本剤 24 単位 5 例、本剤 44 単位 10 例、プラセボ 2 例）は解析から除外したので、症例数は N = 218（本剤 24 単位）、N= 339（本剤 44 単位）、N = 93（プラセボ）であった。

[e] 投与群間比較の p 値は、不等分散の t 検定により算出した。

[f] 投与群間比較の p 値は、ログランク検定により算出した。

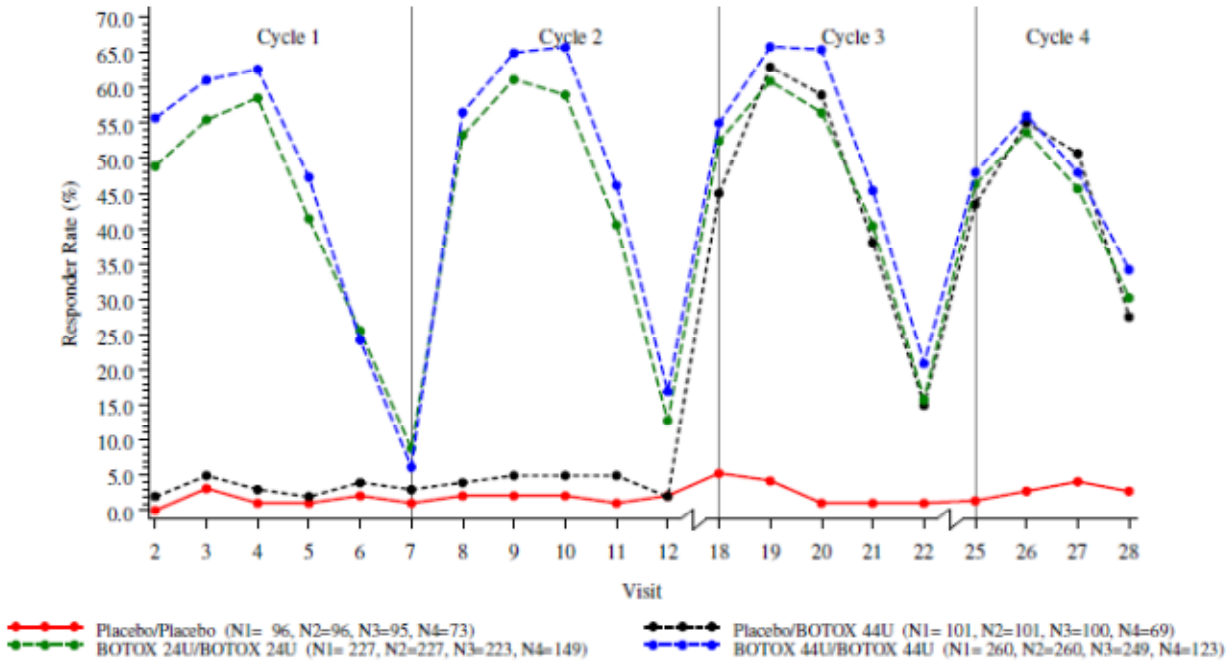
[g] 投与群間比較の p 値は、分散分析（ANOVA）により算出した。ANOVA における効果は、治療、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[h] ベースライン時に「CFL の外見の満足度に関する被験者の評価」で「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。

[i] レスポンダー = 治療サイクル 1 の 1 週目又は 2 週目に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？」という質問に対して「はい」と回答した被験者

出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-7.1、14.2-16、14.2-18、14.2-30、14.2-32、14.2-36、14.2-37、14.2-38、14.2-39、14.2-40、14.2-41、14.2-42、14.2-43、14.2-44、14.2-45、14.2-46、14.2-58、14.2-60、14.2-63、14.2-70.1、14.2-71、14.5-26 及び 14.5-27

図 2.2.3-1 治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 = 治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；N3 = 治療サイクル 3 の被験者数；N4 = 治療サイクル 4 の被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；TX 2 = 治療サイクル 2；TX 3 = 治療サイクル 3；TX 4 = 治療サイクル 4；U = 単位
注：治療サイクル 2 の 90 日目（099 試験終了）までのデータは 099 試験のデータ、治療サイクル 2 の 90 日目以降（104 試験開始）のデータは 104 試験のデータであった。
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、7 回目の来院=TX 1 120 日目、8 回目の来院=TX 2 の 1 週目、9 回目の来院=TX 2 の 2 週目、10 回目の来院=TX 2 の 30 日目、11 回目の来院=TX 2 の 60 日目、12 回目の来院=TX 2 の 90 日目、18 回目の来院=TX 3 の 1 週目、19 回目の来院=TX 3 の 2 週目、20 回目の来院=TX 3 の 30 日目、21 回目の来院=TX 3 の 60 日目、22 回目の来院=TX 3 の 90 日目、25=TX 4 の 1 週目、26 回目の来院=TX 4 の 2 週目、27 回目の来院=TX 4 の 30 日目、28 回目の来院=TX 4 の 60 日目。
欠測値は、各治療サイクル終了までの来院については次回の治療又は治験終了まで、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-4

結論：

本剤 24 単位による CFL 治療及び 44 単位による CFL と GL の同時治療は、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見を有意に改善する治療として非常に有効であり、治療効果は投与後 1 週間には認識されることが示された。全ての評価項目について、いずれの投与レジメンでも、主要評価時点の 30 日目において、本剤にはプラセボに比べ統計学的に有意な有効性が認められた。

本剤 24 単位による CFL 治療及び 44 単位による CFL と GL の同時治療の臨床結果は、満足度が上昇し、被験者が認識する CFL の外見が及ぼす心理的影響が改善したことも含め、被験者が治療効果に意義があったと認識していたことを示す被験者報告データからも裏付けられた。全ての評価項目について、本剤の反復投与（24 単位又は 44 単位の最大計 4 回の治療サイクル）後の反応はいずれの治療サイクルとも同様で、全ての治療サイクルにおいて有効性の最大値はプラセボに比べ統計学的に有意であった。効果は本剤 24 単位又は 44 単位の最長 1 年間の反復投与期間の間持続した。

191622-104 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性結果の要約を 2.7.6.6 に示す。

2.2.4　191622-512 試験：中等度から高度の CFL を有する成人の第 2 相試験

治験デザイン：

本治験では、最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）で中等度から高度の CFL を有する成人被験者（18～65 歳）を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボとの比較により 6 箇月間検討した。本治験における各被験者の治療期間は最長 6 箇月であった。

本治験には欧州の 10 施設から 162 例が登録された。被験者は、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）又はプラセボ（N = 32）のいずれかの群に 1:1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。1 回の治療では 6 部位（片側［左右各 CFL 領域］3 部位に各治験薬 0.1 mL）に投与した。被験者には 1 日目に投与し、180 日目（治験終了日）まで経過観察した。

有効性評価項目は 1.3 項に記載するように、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度並びに PRO 評価項目（SGA-CFL 及び SPA）とした。主要評価項目は、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、90 日目における最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合とした。ただし、本剤 24 単位群、12 単位群及びプラセボ群のみについては、第 3 相試験と比較しやすいよう、結果の考察及び表示は 30 日目を中心とする。

結果：

被験者全体では、平均年齢は 47.0 歳（範囲：27～64 歳）、被験者の大半は白人（160/162 例、［98.8%］）で、女性（144/162 例、［88.9%］）が大多数を占めた。ほとんどの被験者（157/162 例、96.9%）は治験を完了した。ベースライン時の CFL の程度は、162 例中 64 例（39.5%）が中等度、162 例中 98 例（60.5%）が高度であった。

プラセボに比べて本剤 24 単位及び 12 単位投与群に統計学的に有意な CFL の程度の改善が認められ、複数の評価項目において本剤 24 単位は 12 単位に比べてレスポンダーの割合が一貫して高かった。非主要有効性解析でも、本剤投与群はプラセボに比べ、CFL の程度の大きな改善を示した。

他試験との比較のため、本剤 24 単位群、12 単位群及びプラセボ群について、30 日目（2 項に記載した他試験における有効性の主要評価時点）の主な有効性の結果を表 2.2.4-1 に示す。

表 2.2.4-1 主な有効性解析の要約 – 30 日目の結果（512 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	p 値 24 単位群 対 プラセボ	p 値 12 単位 対 プラセボ
顔面皺尺度評価項目						
治験責任（分担）医師の FWS による評価で評価項目を達成した被験者の割合						
最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」（主要）	レスポンダーの割合、n/N（%）	14/31 (45.2%)	13/33 (39.4%)	3/32 (9.4%)	0.003[a]	0.007[a]
最大緊張時で 1 段階以上改善（その他）	レスポンダーの割合、n/N（%）	27/31 (87.1%)	17/33 (51.5%)	5/32 (15.6%)	< 0.001[a]	0.001[a]
平静時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	23/31 (74.2%)	19/32 (59.4%)	14/32 (43.8%)	0.031[a]	0.312[a]
ベースラインからの平均変化量						
最大緊張時（副次）	平均値（SD）	-1.19 (0.792)	-0.80 (0.847)	-0.16 (0.515)	< 0.001[b]	< 0.001[b]
平静時（副次）	平均値（SD）	-1.23 (0.762)	-0.83 (0.725)	-0.22 (0.659)	< 0.001[b]	< 0.001[b]
被験者の報告によるアウトカム						
被験者の総合的評価（SGA）-CFL						
50%以上改善したレスポンダーの割合（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	22/30 (73.3%)	15/31 (48.4%)	4/27 (14.8%)	< 0.001[c]	0.009[c]
年齢の自己認識						
ベースライン時より若く見えると回答した被験者（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	13/31 (44.8%)	6/33 (18.8%)	3/32 (9.7%)	NA	NA

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；NA = データなし；SD = 標準偏差
注：国内の 191622-114 試験及び 191622-122 試験でも検討した評価項目及び用量群のみを示す。その他の評価項目及び用量群（本剤 36 単位）の結果は、2.7.6 の治験の概要及び 5.3.5.1 の治験総括報告書に記載する。90 日目が本治験における有効性の主要評価時点であったが、他試験の 30 日目の結果と比較しやすいよう、30 日目の結果を示す。

[a] p 値は、治験責任（分担）医師によって層別化した Mantel-Haenszel 検定により算出し、Hochberg 法により調整した。

[b] p 値は、投与群及び治験責任（分担）医師を因子とする、来院時ごとの二元配置分散分析モデルに基づく一対対比により算出した。

[c] p 値は、治験責任（分担）医師によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1.1、14.2-4.1、14.2-9.1、14.2-12.1、14.2-17.1 及び 14.2-17.2

結論：

本剤投与により、CFL の程度が軽減することが裏付けられた。本剤 24 単位及び 12 単位投与群に、治験責任（分担）医師及び被験者による評価も含めた、CFL の程度の全ての評価において、プラセボ群に比べて統計学的に有意に大きい改善が一貫して認められた。

に示す全ての有効性評価項目について、本剤 24 単位は 12 単位に比べ、30 日目のレスポンダーの割合が数値的に高かった。本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、治療に対する満足度が高く、全体的に本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、治療後に若く見えると回答した者が多かった。

191622-512 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性結果の要約を 2.7.6.7 に示す。

2.2.5　191622-514 試験：最大緊張時に中等度から高度の CFL、最大緊張時に軽度から高度の GL 及び最大緊張時に軽度から高度の FHL を有する成人を対象とした第 2 相試験

治験デザイン：

本治験では、最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）で中等度から高度の CFL、最大緊張時（最大限に眉を上げた状態）で軽度、中等度又は高度の FHL 及び最大緊張時（最大限に眉をひそめた状態）で軽度、中等度又は高度の GL を有する成人被験者（18～65 歳）を対象に、本剤の安全性及び有効性をプラセボとの比較により 3 箇月間検討した。先行した 512 試験への参加者も本治験への参加が可能であった。本治験における各被験者の治療期間は最長 3 箇月であった。

本治験には欧州の 7 施設から 197 例が登録された。197 例のうち 90 例は先行した 512 試験にも参加していた。被験者は、本剤 36 単位（N = 49）、本剤 24 単位（N = 49）、本剤 12 単位（N = 50）又はプラセボ（N = 49）のいずれかの群に 1:1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。1 回の治療では 6 部位（片側［左右各 CFL 領域］3 部位に各治験薬 0.1 mL）に投与した。被験者には 1 日目に投与し、90 日目（治験終了日）まで経過観察した。。

有効性評価項目は、1.3 項に詳述のとおり、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL（並びに FHL 及び GL）の程度及び PRO 評価項目（SGA-CFL 及び SPA）とした。主要評価項目は、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した 30 日目の最大緊張時での FHL の程度のベースラインからの平均変化量及び最大緊張時の GL の程度のベースラインからの平均変化とした。ただし、第 3 相試験との比較のため、結果の考察及び表示は、本剤 24 単位群、12 単位群及びプラセボ群（のみ）における CFL（のみ）の評価に焦点を置く。

結果：

被験者全体では、平均年齢は 46.6 歳（範囲：27～65 歳）、被験者の大半は白人（99.0%）で、女性（83.8%）が大多数を占めた。ベースライン時の CFL の程度は、42.6%（84/197 例）が中等度、57.4%（113/197 例）が高度であった。

本剤群はプラセボ群に比べ、30 日目のレスポンダー（治験責任（分担）医師が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）の割合が、統計学的にも臨床的にも有意に高く、その効果は 24 単位まで用量が高いほど増大した。治験責任（分担）医師による FWS を用いた平静時の評価でも同様の傾向が認められた。PRO（SGA-CFL 及び SPA）により評価した本剤の治療効果は、治験責任（分担）医師による評価結果と同様であった。

他試験との比較のため、本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群について、30 日目の主な有効性の結果を表 2.2.5-1 に示す。

表 2.2.5-1 主な有効性解析の要約 – 30 日目（514 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	本剤 24 単位群（N = 49）	本剤 12 単位群（N = 50）	プラセボ群（N = 49）	p 値 24 単位対プラセボ	p 値 12 単位対プラセボ
顔面皺尺度評価項目						
治験責任（分担）医師の FWS による評価で評価項目を達成した被験者の割合						
最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	23/49（46.9%）	15/50（30.0%）	6/48（12.5%）	< 0.001[a]	0.025[a]
平静時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	35/49（71.4%）	30/50（60.0%）	20/48（41.7%）	0.001[a]	0.036[a]
ベースラインからの平均変化量						
最大緊張時（副次）	平均値（SD）	-0.96（0.652）	-0.68（0.645）	-0.23（0.515）	< 0.001[b]	< 0.001[b]
平静時（副次）	平均値（SD）	-0.71（0.586）	-0.52（0.646）	-0.24（0.610）	< 0.001[b]	0.013[b]
被験者の報告によるアウトカム						
被験者の総合的評価（SGA）-CFL						
50%以上改善したレスポンダーの割合（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	27/47（57.4%）	29/47（61.7%）	10/47（21.3）	NA	NA
年齢の自己認識						
ベースライン時より若く見えると回答した被験者（副次）	レスポンダーの割合、n/N（%）	20/49（40.8%）	20/50（40.8%）	7/49（14.9%）	NA	NA

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；NA = データなし；SD = 標準偏差；U = 単位
注：国内の 191622-114 試験及び 191622-122 試験でも検討した評価項目及び用量群のみを示す。その他の評価項目及び用量群（本剤 36 単位）の結果は、2.7.6 の治験の概要及び 5.3.5.1 の治験総括報告書に記載する。

[a] p 値は、治験責任（分担）医師によって層別化した Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] p 値は、0 日目は投与群及び治験責任（分担）医師、その他の規定来院時は投与群、ベースライン時の程度及び治験責任（分担）医師を因子とする、来院時ごとの二元配置分散分析モデルに基づく一対対比により算出した。

出典：191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-25.1、14.2-25.4、14.2-26.1、14.2-26.4、14.2-31.1 及び 14.2-34.1

結論：

本剤投与は CFL の程度の軽減に有効であり、本剤による CFL 領域の治療は顔面の他の表情皺（GL 又は FHL）の程度に影響しないことが示された。本剤 24 単位及び 12 単位投与後、CFL の程度の全ての評価において、一貫した、プラセボに比べて統計学的に有意に大きな改善が認められ、表 2.2.5-1 に示す FWS データに基づく全ての評価項目について、本剤 24 単位によるレスポンダーの割合は 12 単位に比べ高かった。治療に対する満足度は本剤投与群がプラセボ群に比べて高く、本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べて治療後に若く見えると回答した者が多かった。

191622-514 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 に示す。また、本治験の有効性結果の要約を 2.7.6.8 に示す。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、全ての安全性及び有効性を評価する試験における被験者の内訳及び人口統計学的特性をまとめる。また、国内第 3 相 114 試験並びに海外第 3 相 098 試験及び 099 試験の治療サイクル 1 からの CFL に対する単回投与の有効性データをまとめる。試験間の比較のため、国内 114 試験並びに海外 098 試験及び 099 試験のデータはひとつの表に並べて示し、さらに必要に応じて海外第 2 相 512 試験及び 514 試験からの補足データを示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

本申請の有効性評価を裏付ける、安全性及び有効性を評価した 7 試験（114 試験、122 試験、512 試験、514 試験、098 試験、099 試験及び 104 試験）には、計 2122 例が登録され ITT 解析対象集団に含まれた。その内訳は、国内第 3 相試験（表 3.1.1-2）が 401 例、海外試験（表 3.1.1-3）が 1721 例であった。海外試験では、359 例が第 2 相試験、1362 例が第 3 相試験であった。

5 つの第 3 相試験（国内 114 試験及び 122 試験、海外 098 試験、099 試験及び 104 試験）には、計 1763 例が登録され ITT 解析対象集団に含まれた。全ての第 3 相試験の対象集団のうち、1137 例は最初に本剤が投与され、626 例はプラセボが投与された。国内 114 試験及び海外 104 試験の一部の被験者は、最初にプラセボの投与を受け、次に本剤の投与を受けた（114 試験第 2 期の 91 例及び海外 104 試験の 101 例）。したがって、計 1329 例の被験者が第 3 相試験において本剤の投与を受けた（ITT 解析対象集団）。

第 3 相試験では、全ての本剤群の被験者は 24 単位又は 12 単位による CFL 治療を受けた。CFL と GL の同時治療が実施された 3 件の試験（国内 122 試験並びに海外 099 試験及び 104 試験）では、本剤群の被験者には 44 単位又は 32 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位又は CFL 12 単位 + GL 20 単位）が投与された。本剤群の被験者数を用量別に以下に示す。

本剤の CFL に対する第 3 相試験	本剤 24 単位群（CFL）	本剤 12 単位群（CFL）	本剤 44 単位群（CFL+GL）	本剤 32 単位群（CFL+GL）
国内 114 試験	151（47 プラセボ/24 単位）	143（44 プラセボ/12 単位）	-	-
国内 122 試験	-	-	53	48
海外 098 試験	222	-	-	-
海外 099 試験	306	-	305	-
海外 104 試験	-（099 試験で計数）	-	101（プラセボ/44 単位）	-
計	**679**	**143**	**459**	**48**

本申請の有効性評価を裏付ける、安全性及び有効性を評価した 7 試験では、被験者の大半（> 89%）は治験実施計画書に従って治験を完了した（表 3.1.1-1）。6 例（6/2122 例、0.3%）が有害事象により試験を中止した。中止の大半は個人的理由又は追跡不能によるものであった。

表 3.1.1-1 本剤による CFL 治療の試験における被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	被験者数（%）						
	国内試験		海外試験				
	114 試験	122 試験	098 試験	099 試験	104 試験 [a]	512 試験	514 試験 [b]
登録	300	101	445	917	684	162	197
完了	268（89.3）	93（92.1）	415（93.3）	829（90.4）	641（93.7）	157（96.9）	194（98.5）
中止	32（10.7）	8（7.9）	30（6.7）	88（9.6）	43（6.3）	5（3.1）	3（1.5）
有害事象	2（0.7）	2（2.0）	0（0.0）	2（0.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
妊娠	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.2）	1（0.1）	NR	0（0.0）
追跡不能	0（0.0）	0（0.0）	20（4.5）	21（2.3）	8（1.2）	0（0.0）	1（0.5）
個人的理由	28（9.3）	4（4.0）	6（1.3）	54（5.9）	27（3.9）	5（3.1）	0（0.0）
治験実施計画書違反	1（0.3）	1（1.0）	2（0.4）	1（0.1）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
その他	0（0.0）	1（1.0）	2（0.4）	8（0.9）	7（1.0）	0（0.0）	1（0.5）

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；NR = 報告なし

[a] 191622-104 試験の被験者は 191622-099 試験から継続して参加した。

[b] 514 試験に登録した 90 例は 512 試験にも登録された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1、191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1、191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1

国内 114 試験及び 122 試験の被験者の内訳を投与群別に表 3.1.1-2 にまとめる。これらの試験対象集団の内訳は 2.7.6.1 及び 2.7.6.2 にも記載する。

表 3.1.1-2 国内第 3 相試験における投与群別の被験者の内訳（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団）

	被験者数（%）					
	国内 114 試験				国内 122 試験	
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ/本剤 24 単位群	プラセボ/本剤 12 単位群	本剤 44 単位群	本剤 32 単位群
登録	104	99	48	49	48	53
完了	90（86.5）	95（96.0）	43（89.6）	40（81.6）	42（87.5）	51（96.2）
中止	14（13.5）	4（4.0）	5（10.4）	9（18.4）	6（12.5）	2（3.8）
有害事象	1（1.0）	0（0.0）	1（2.1）	0（0.0）	1（2.1）	1（1.9）
妊娠	1（1.0）	0（0.0）	0（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）	0（0.0）	0（0.0）
個人的理由	12（11.5）	4（4.0）	4（8.3）	8（16.3）	4（8.3）	0（0.0）
治験実施計画書違反	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）
その他	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.1）	0（0.0）

ITT = intent-to-treat；U = 単位

注：本剤 24 単位/24 単位群及び本剤 12 単位/12 単位群は、114 試験の両投与期間とも、目尻の表情皺（CFL）領域にのみそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位が投与された。プラセボ/本剤 24 単位群及びプラセボ/本剤 12 単位群は、114 試験の第 1 期にはプラセボ（CFL 領域のみ）が投与され、第 2 期にはそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位（CFL 領域のみ）が投与された。本剤 44 単位群及び本剤 32 単位群は、122 試験の両投与期間とも、CFL 領域にそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位、眉間の表情皺領域に 20 単位が投与された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1

海外第 3 相 098 試験及び 099 試験の被験者の内訳を投与群別に表 3.1.1-3 にまとめる。これらの試験対象集団の投与群別の内訳は 2.7.6.4 及び 2.7.6.5 にも記載する。

表 3.1.1-3 主要な海外試験における投与群別の被験者の内訳（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	被験者数（%）				
	海外 098 試験		海外 099 試験		
	本剤 24 単位群	プラセボ群	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群
登録	222	223	305	306	306
完了	210（94.6）	205（91.9）	291（95.4）	283（92.5）	255（83.3）
中止	12（5.4）	18（8.1）	14（4.6）	23（7.5）	51（16.7）
有害事象	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）	1（0.3）
妊娠	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）	1（0.3）
追跡不能	8（3.6）	12（5.4）	2（0.7）	5（1.6）	14（4.6）
個人的理由	2（0.9）	4（1.8）	11（3.6）	14（4.6）	29（9.5）
治験実施計画書違反	1（0.5）	1（0.4）	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）
その他	1（0.5）	1（0.4）	0（0.0）	2（0.7）	6（2.0）

ITT = intent-to-treat；U = 単位

注：本剤 24 単位群は、目尻の表情皺（CFL）領域にのみ本剤 24 単位が投与された。本剤 44 単位群は、CFL 領域に本剤 24 単位、眉間の表情皺領域に 20 単位が投与された。

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1

海外 104 試験は 099 試験の継続試験で、099 試験を完了した被験者のみを登録した。本治験の対象集団の内訳は 2.7.6.6 に記載する。

海外第 2 相 512 試験及び 514 試験の投与群別の内訳は 2.7.6.7 及び 2.7.6.8 に記載する。

3.1.2　人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

ベースライン時の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は国内及び海外の第 3 相試験に登録された被験者で同様であった。

3.1.2.1　ベースライン時の人口統計学的特性

各試験における ITT 解析対象集団のベースライン時の人口統計学的特性を表 3.1.2.1-1 に示す。

全ての試験について、被験者の年齢は 22～85 歳、被験者の大半は女性でかつ 50 歳以下であった（表 3.1.2.1-1）。国内試験は被験者は全て日本人で、海外試験は被験者の大半が白人であった。治験実施計画書に従って、国内試験及び海外第 2 相試験には 65 歳を超える被験者は登録されなかった。

各試験の投与群間でベースライン時の人口統計学的特性は同様であった。

表 3.1.2.1-1 本剤による CFL 治療の全ての二重盲検試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

		国内試験		海外試験				
特性	属性	114 試験（N = 300）	122 試験（N = 101）	098 試験（N = 445）	099 試験（N = 917）	104 試験[a]（N = 684）	512 試験（N = 162）	514 試験（N = 197）
年齢（歳）	平均値（SD）	49.7（6.64）	47.0（8.34）	46.4（9.53）	49.5（9.51）	49.4（9.36）	47.0（8.42）	46.6（8.80）
	中央値	49.0	47.0	46.0	49.0	49.0	47.0	46.0
	最小値、最大値	25、64	30、64	22、75	24、85	24、78	27、64	27、65
	≤ 50、n（%）	169（56.3%）	69（68.3%）	300（67.4%）	508（55.4%）	388（56.7%）	100（61.7%）	130（66.0%）
	> 50、n（%）	131（43.7%）	32（31.7%）	145（32.6%）	409（44.6%）	296（43.3%）	62（38.3%）	67（34.0%）
性別、n（%）	男性	76（25.3%）	8（7.9%）	61（13.7%）	114（12.4%）	86（12.6%）	18（11.1%）	32（16.2%）
	女性	224（74.7%）	93（92.1%）	384（86.3%）	803（87.6%）	598（87.4%）	144（88.9%）	165（83.8%）
人種、n（%）	白人	0（0.0%）	0（0.0%）	395（88.8%）	804（87.7%）	605（88.5%）	160（98.8%）	195（99.0%）
	白人以外	300（100.0%）	101（100.0%）	50（11.2%）	113（12.3%）	79（11.5%）	2（1.2%）	2（1.0%）
	黒人	0（0.0%）	0（0.0%）	14（3.1%）	8（0.9%）	6（0.9%）	1（0.6%）	1（0.5%）
	アジア人	300（100.0%）[b]	101（100.0%）[b]	9（2.0%）	15（1.6%）	11（1.6%）	1（0.6%）	1（0.5%）
	ヒスパニック系	0（0.0%）	0（0.0%）	23（5.2%）	11（1.2%）	10（1.5%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	その他	0（0.0%）	0（0.0%）	4（0.9%）	79（8.6%）	52（7.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差

[a] 104 試験の被験者は 099 試験から継続して参加した。

[b] 国内 114 試験及び 122 試験に登録された被験者は全て日本人であった。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1、191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1、191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1

国内 114 試験及び 122 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性

国内 114 試験及び 122 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性を試験ごと及び投与群別に表 3.1.2.1-2 に示す。

国内試験全体では、被験者の年齢は 25～64 歳、大半は 50 歳以下であった。114 試験の対象集団は 122 試験の対象集団に比べ平均年齢が高かった。いずれの試験も被験者の大半は女性で、その割合は 114 試験より 122 試験の方が高かった。被験者は全て日本人であった。人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は、投与群間及び試験間でおおむね同様であった。

表 3.1.2.1-2 国内第 3 相試験における投与群別のベースライン時の人口統計学的特性（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験				国内 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]						
平均値（SD）	50.2（6.05）	50.0（6.11）	49.3（7.24）	48.3（8.10）	48.4（7.78）	45.8（8.71）
中央値	50.0	49.0	49.0	48.0	49.0	44.0
≤ 50、n（%）	53（51.0%）	58（58.6%）	28（58.3%）	30（61.2%）	29（60.4%）	40（75.5%）
> 50、n（%）	51（49.0%）	41（41.4%）	20（41.7%）	19（38.8%）	19（39.6%）	13（24.5%）
性別						
男性、n（%）	20（19.2%）	29（29.3%）	12（25.0%）	15（30.6%）	3（6.3%）	5（9.4%）
女性、n（%）	84（80.8%）	70（70.7%）	36（75.0%）	34（69.4%）	45（93.8%）	48（90.6%）

ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；SD = 標準偏差

[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。

注：国内 114 試験及び 122 試験の被験者は全て日本人であった。本剤 24 単位/24 単位群及び本剤 12 単位/12 単位群は、114 試験のいずれの投与期間とも、目尻の表情皺（CFL）領域にのみそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位が投与された。プラセボ/本剤 24 単位群及びプラセボ/本剤 12 単位群は、114 試験の第 1 期にはプラセボ（CFL 領域のみ）が投与され、第 2 期にはそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位（CFL 領域のみ）が投与された。本剤 44 単位群及び本剤 32 単位群は、122 試験のいずれの投与期間とも、CFL 領域にそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位、眉間の表情皺領域に 20 単位が投与された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1

海外第 3 相試験におけるベースライン時の人口統計学的特性

海外第 3 相 098 試験及び 099 試験におけるベースライン時の人口統計学的特性を各試験の投与群別に表 3.1.2.1-3 に示す。104 試験は 099 試験を完了した被験者のみを登録したため、表に含めない。

海外 098 試験及び 099 試験では、被験者の年齢は 22～85 歳（両試験の平均年齢 = 48.5 歳）で、大半は 50 歳以下であった。099 試験の対象集団は 098 試験の対象集団に比べ平均年齢が高かった。被験者の大半は白人で、女性であった。年齢分布並びに 098 試験の方が 099

試験より「黒人」及び「ヒスパニック系」の被験者の割合が高かったこと（及び 099 試験の方が 098 試験より「その他」の人種の被験者の割合が高かったこと）を除けば、人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は、投与群間及び試験間でおおむね同様であった。

表 3.1.2.1-3 主要な海外第 3 相試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	海外 098 試験		海外 099 試験		
	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	本剤 44 単位群（N = 305）	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）
年齢（歳）[a]					
平均値（SD）	46.7（9.37）	46.2（9.70）	50.0（9.68）	49.6（9.53）	49.0（9.30）
中央値	47.0	46.0	49.0	49.0	49.0
≤ 50、n（%）	151（68.0%）	149（66.8%）	167（54.8%）	172（56.2%）	169（55.2%）
> 50、n（%）	71（32.0%）	74（33.2%）	138（45.2%）	134（43.8%）	137（44.8%）
性別、n（%）					
男性	29（13.1%）	32（14.3%）	38（12.5%）	33（10.8%）	43（14.1%）
女性	193（86.9%）	191（85.7%）	267（87.5%）	273（89.2%）	263（85.9%）
人種、n（%）					
白人	197（88.7%）	198（88.8%）	269（88.2%）	270（88.2%）	265（86.6%）
黒人	7（3.2%）	7（3.1%）	3（1.0%）	3（1.0%）	2（0.7%）
アジア人	4（1.8%）	5（2.2%）	5（1.6%）	4（1.3%）	6（2.0%）
ヒスパニック系	12（5.4%）	11（4.9%）	1（0.3%）	4（1.3%）	6（2.0%）
その他[b]	2（0.9%）	2（0.9%）	27（8.9%）	25（8.2%）	27（8.8%）
人種グループ、n（%）					
白人	197（88.7%）	198（88.8%）	269（88.2%）	270（88.2%）	265（86.6%）
白人以外	25（11.3%）	25（11.2%）	36（11.8%）	36（11.8%）	41（13.4%）

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

[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。

[b] フランスの治験実施施設で登録された被験者（099 試験）の人種は、「その他」と記録された。

出典： 191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-4.1 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-4.1

海外第 2 相試験におけるベースライン時の人口統計学的特性

海外第 2 相 512 試験及び 514 試験では、人口統計学的特性は各投与群ともに同様で、いずれの試験でも投与群間に統計学的有意差は認められなかった。海外第 2 相 512 試験及び 514 試験における投与群別の人口統計学的特性を 2.7.6.7 及び 2.7.6.8 に記載する。

3.1.2.2 FWS-A／FWS によって評価したベースライン時の CFL の程度

表 3.1.2.2-1 に要約するように、安全性及び有効性を評価した 7 試験全てにおいて、ベースライン時では全ての被験者が治験責任（分担）医師による FWS-A/FWS を用いた評価で最大緊張時に中等度から高度の CFL を有していた（104 試験のベースライン時の CFL の程度は 099 試験における評価）。国内 114 試験は国内 122 試験に比べ、より多くの被験者がベースライン時に高度の CFL を有していた。同様に、海外 099 試験は海外 098 試験に比べ、ベースライン時に高度の CFL を有する被験者の割合が高かった。このことは、国内 114 試験及び海外 099 試験は、それぞれ国内 122 試験及び海外 098 試験に比べ、被験者の平均年

齢が高かったことと一致していた。

表 3.1.2.2-1 本剤による CFL 治療の全ての試験における、FWS-A／FWS によって評価したベースライン時の CFL の程度（ITT 解析対象集団）

ベースライン時の評価	被験者数（%）						
	国内試験		海外試験				
	114 試験（N = 300）	122 試験（N = 101）	098 試験（N = 445）	099 試験（N = 917）	104 試験[a]（N = 684）	512 試験（N = 162）	514 試験（N = 197）
最大緊張時							
N	300	101	444	917	684	162	197
中等度	147 (49.0)	67 (66.3)	221 (49.8)	337 (36.8)	257 (37.4)	64 (39.5)	84 (42.6)
高度	153 (51.0)	34 (33.7)	223 (50.2)	580 (63.2)	427 (62.4)	98 (60.5)	113 (57.4)
平静時							
N	300	101	444	917	684	162	197
なし	26 (8.7)	17 (16.8)	16 (3.6)	29 (3.2)	24 (3.5)	1 (0.6)[b] 1 (0.6)[c]	2 (1.0)[b] 2 (1.0)[c]
軽度	164 (54.7)	71 (70.3)	176 (39.6)	244 (26.6)	181 (26.5)	39 (24.1)[b] 39 (24.1)[c]	62 (31.5)[b] 59 (29.9)[c]
中等度	92 (30.7)	13 (12.9)	181 (40.8)	426 (46.5)	327 (47.8)	72 (44.4)[b] 72 (44.4)[c]	85 (43.1)[b] 86 (43.7)[c]
高度	18 (6.0)	0 (0.0)	71 (16.0)	218 (23.8)	152 (22.2)	50 (30.9)[b] 50 (30.9)[c]	48 (24.4)[b] 50 (25.4)[c]

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

[a] 104 試験の被験者は 099 試験から継続して参加した。

[b] 顔面右側の CFL

[c] 顔面左側の CFL

出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5.1、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5.1、191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-3.1、191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5.1、14.1-6.1 及び 14.1-7.1 並びに 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-7、14.1-10 及び 14.1-11

ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度（中等度又は高度）の分布は、いずれの第 3 相試験においても投与群間でほぼ同一であった。投与群別のベースライン時の CFL の程度の詳細を国内試験は表 3.1.2.2-2、主要な海外第 3 相試験は表 3.1.2.2-3 に示す。

表 3.1.2.2-2 国内第 3 相試験における、投与群別の FWS-A を用いて評価したベースライン時の CFL の程度（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団）

	被験者数（%）					
	国内 114 試験				国内 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）
最大緊張時						
N	104	99	48	49	48	53
中等度	51（49.0）	49（49.5）	23（47.9）	24（49.0）	32（66.7）	35（66.0）
高度	53（51.0）	50（50.5）	25（52.1）	25（51.0）	16（33.3）	18（34.0）
平静時						
N	104	99	48	49	48	53
なし	5（4.8）	5（5.1）	8（16.7）	8（16.3）	8（16.7）	9（17.0）
軽度	61（58.7）	56（56.6）	23（47.9）	24（49.0）	34（70.8）	37（69.8）
中等度	32（30.8）	33（33.3）	15（31.3）	12（24.5）	6（12.5）	7（13.2）
高度	6（5.8）	5（5.1）	2（4.2）	5（10.2）	0（0.0）	0（0.0）

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

注：本剤 24 単位/24 単位群及び本剤 12 単位/12 単位群は、114 試験の両投与期間とも、目尻の表情皺（CFL）領域にのみそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位が投与された。プラセボ/本剤 24 単位群及びプラセボ/本剤 12 単位群は、114 試験の第 1 期にはプラセボ（CFL 領域のみ）が投与され、第 2 期にはそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位（CFL 領域のみ）が投与された。本剤 44 単位群及び本剤 32 単位群は、122 試験の両投与期間とも、CFL 領域にそれぞれ本剤 24 単位又は 12 単位、眉間の表情皺領域に 20 単位が投与された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5.1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5

表 3.1.2.2-3 主要な海外第 3 相試験における、投与群別の FWS を用いて評価したベースライン時の CFL の程度（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	被験者数（%）				
	海外 098 試験		海外 099 試験		
	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	本剤 44 単位群（N = 305）	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）
最大緊張時					
N	221	223	305	306	306
中等度	109（49.3）	112（50.2）	109（35.7）	115（37.6）	113（36.9）
高度	112（50.7）	111（49.8）	196（64.3）	191（62.4）	193（63.1）
平静時					
N	221	223	305	306	306
なし	8（3.6）	8（3.6）	12（3.9）	9（2.9）	8（2.6）
軽度	88（39.8）	88（39.5）	78（25.6）	93（30.4）	73（23.9）
中等度	90（40.7）	91（40.8）	150（49.2）	127（41.5）	149（48.7）
高度	35（15.8）	36（16.1）	65（21.3）	77（25.2）	76（24.8）

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5.1

海外第 2 相 512 試験及び 514 試験において、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。海外第 2 相試験における投与群別のベースラインの特性を 2.7.6.7 及び 2.7.6.8 に詳述する。

3.1.2.3　　ベースライン時の PRO 評価項目

国内第 3 相試験及び海外試験の各試験における SPA 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースライン値は一貫していた（表 3.1.2.3-1）。SPA 評価では、各試験において「年より老けて見える」と回答した被験者の割合及び、実年齢より老けて見えると回答した年数より、国内 114 試験及び 122 試験の被験者は海外第 3 相試験の被験者に比べ、ベースライン時に老けて見えると回答した被験者が多かった。「外見の満足度に関する被験者の評価」のスコアの平均値及び中央値より、いずれの第 3 相試験でも、被験者はベースライン時の CFL の外見におおむね「不満」であった。

表 3.1.2.3-1 本剤による CFL 治療の全ての第 3 相試験におけるベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団）

	国内試験		海外試験		
	114 試験（N = 300）	122 試験（N = 101）	098 試験（N = 445）	099 試験（N = 917）	104 試験 [a]（N = 684）
SPA、n（%）					
N	300	101	442	914	684
年より若く見える	13（4.3）	4（4.0）	74（16.7）	121（13.2）	94（13.7）
年相応に見える	137（45.7）	50（49.5）	198（44.8）	431（47.2）	324（47.4）
年より老けて見える	150（50.0）	47（46.5）	170（38.5）	362（39.6）	266（38.9）
SPA、歳（若く／老けて見える年数）					
平均値（SD）	2.2（3.21）	2.0（2.93）	1.1（4.76）	1.4（4.14）	1.3（4.15）
中央値	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最小値、最大値	-8、20	-5、10	-20、48	-18、15	-18、15
外見の満足度に関する被験者の評価 [b]					
平均値（SD）	1.9（0.61）	2.1（0.67）	2.1（0.74）	2.1（0.73）	2.0（0.72）
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
最小値、最大値	1、3	1、3	1、5	1、5	1、5

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；SPA = 年齢の自己認識；SD = 標準偏差
注：海外第 2 相試験の報告書には、被験者の報告によるアウトカムのベースライン値の記載はなかった。
[a] 104 試験の被験者は 099 試験から継続して参加した。.
[b] 「外見の満足度に関する被験者の評価」の回答の選択肢は、1（「非常に不満」）から 5（「非常に満足」）までの 5 段階であった。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-4、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-4、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-3、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-3 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-3

ベースライン時の PRO を投与群別に国内試験は表 3.1.2.3-2、海外第 3 相 098 試験及び 099 試験は表 3.1.2.3-3 に記載する。

表 3.1.2.3-2 国内第 3 相試験における投与群別のベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（114 試験及び 122 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験				国内 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）
SPA、n（%）						
N	104	99	48	49	48	53
年より若く見える	4（3.8）	4（4.0）	4（8.3）	1（2.0）	2（4.2）	2（3.8）
年相応に見える	49（47.1）	48（48.5）	20（41.7）	20（40.8）	27（56.3）	23（43.4）
年より老けて見える	51（49.0）	47（47.5）	24（50.0）	28（57.1）	19（39.6）	28（52.8）
SPA、歳（若く／老けて見える年数）						
平均値（SD）	2.4（3.26）	2.0（2.87）	2.0（4.13）	2.5（2.75）	2.0（3.14）	2.1（2.76）
中央値	0.0	0.0	1.0	3.0	0.0	2.0
最小値、最大値	-3、12	-5、10	-8、20	-3、10	-5、10	-5、10
外見の満足度に関する被験者の評価[a]						
平均値（SD）	1.8（0.55）	2.0（0.65）	1.8（0.60）	1.8（0.63）	2.1（0.67）	2.0（0.66）
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
最小値、最大値	1、3	1、3	1、3	1、3	1、3	1、3

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；SPA = 年齢の自己認識；SD = 標準偏差
注：海外第 2 相試験の報告書には、被験者の報告によるアウトカムのベースライン値の記載はなかった。
[a] 「外見の満足度に関する被験者の評価」の回答の選択肢は、1（「非常に不満」）から 5（「非常に満足」）までの 5 段階であった。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-4、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-4

表 3.1.2.3-3 海外第 3 相試験における投与群別のベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	海外 098 試験		海外 099 試験		
	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	本剤 44 単位群（N = 305）	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）
SPA、n（%）					
N	220	222	304	305	305
年より若く見える	37（16.8）	37（16.7）	39（12.8）	40（13.1）	42（13.8）
年相応に見える	104（47.3）	94（42.3）	146（48.0）	135（44.3）	150（49.2）
年より老けて見える	79（35.9）	91（41.0）	119（39.1）	130（42.6）	113（37.0）
SPA、歳（若く／老けて見える年数）					
平均値（SD）	1.0（5.30）	1.2（4.17）	1.5（4.26）	1.6（3.99）	1.2（4.18）
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最小値、最大値	-20、48	-10、15	-10、15	-10、15	-18、10
外見の満足度に関する被験者の評価[a]					
平均値（SD）	2.1（0.70）	2.1（0.78）	2.0（0.69）	2.0（0.76）	2.1（0.75）
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
最小値、最大値	1、4	1、5	1、4	1、5	1、5

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；SPA = 年齢の自己認識；SD = 標準偏差
注：海外第 2 相試験の報告書には、被験者の報告によるアウトカムのベースライン値の記載はなかった。
[a] 「外見の満足度に関する被験者の評価」の回答の選択肢は、1（「非常に不満」）から 5（「非常に満足」）までの 5 段階であった。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-3 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 10-3

3.1.2.4　試験対象集団に関する総体的結論

国内試験及び海外試験において、被験者の大半は治験実施計画書に従って治験を完了し、有害事象により中止となった被験者（6/2122 例、0.3%）はほとんどいなかった。

全ての試験を通して、人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は、各試験の投与群間及び各試験間でおおむね同様であった。国内 114 試験は、他試験に比べ男性被験者の割合が高かった。

治験責任（分担）医師による FWS-A／FWS を用いた評価で、全ての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 を有していた。ベースライン時の CFL の程度の分布は、各第 3 相試験において、また各投与群において、同様又はほぼ同様であった。国内 114 試験並びに海外 099 試験及び 104 試験は、国内 122 試験及び海外 098 試験に比べ、ベースライン時の CFL の程度が高度の被験者の割合が高かった。これは、年齢分布が国内 114 試験並びに海外 099 試験及び 104 試験において、国内 122 試験及び海外 098 試験に比べて高かったことと一致していた。

第 3 相試験を通じて、PRO 評価項目（SPA 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」）のベースライン値は、投与群間及び試験間でおおむね均衡していた。SPA 評価では、国内 114 試験及び 122 試験の被験者は海外第 3 相試験の被験者に比べ、ベースライン時に「実際の年齢よりも老けて見える」と回答した被験者が多かった。

3.2　全試験の有効性結果の比較（単回投与）

本項では、本剤の CFL に対する有効性を単回投与後の治験責任（分担）医師及び被験者の評価により試験間で比較する。第 3 相試験の主要評価時点（治療サイクル 1 の 30 日目）の有効性データ並びに一部の評価項目については、治療サイクル 1 の 1 週目及び 2 週目の有効性データを示す。プラセボ対照試験で、全ての被験者が治療サイクル 1 の開始まで未治療であった国内第 3 相 114 試験並びに海外第 3 相 098 試験及び 099 試験を比較の中心とする。

主要評価項目、副次的評価項目及びその他の評価項目の順序は、各試験間で異なっていたため、本項では国内 114 試験における有効性評価項目の順序に従ってまとめる。

有効性については、本剤 24 単位とプラセボとの比較に関して主に記載するが、それは海外 098 試験及び 099 試験では本用量（24 単位及びプラセボ）による CFL 治療を受けたためである。国内 114 試験では本剤 12 単位の CFL に対する有効性も検討したが、海外 098 試験及び 099 試験では検討されなかった。国内 114 試験は、本剤による CFL 治療のプラセボに対する優越性を検討するものであった。本試験は 24 単位と 12 単位の間の優越性を検証する検出力は備えていなかったが、用量間で統計比較を実施し、p 値を示す（24 単位群 対 プラセボ群、12 単位群 対 プラセボ群及び 24 単位群 対 12 単位群）。

以下の項で取り上げる各評価項目について、欠測値は LOCF 法を用いて補完した。国内試験では各治療サイクルの 90 日目までの欠測値に、海外試験では各治療サイクル終了までの欠測値について、次回の治療又は治験終了まで LOCF を適用した。

本項に示す全ての評価項目について、本剤 24 単位及び 12 単位は、主要評価時点である治療サイクル 1 の 30 日目においてプラセボに対して統計学的に優位であることが、国内 114 試験（24 単位及び 12 単位）並びに海外 098 試験及び 099 試験（24 単位）のデータから示された。国内 114 試験では、治療サイクル 1 の 30 日目における主要評価項目及び副次的評価項目の全てについて、24 単位群は 12 単位群に比べて高い有効性を示す傾向が認められた。

3.2.1　FWS-A／FWS に基づく主要有効性解析

いずれの試験も、治験責任（分担）医師による CFL の程度の評価は FWS-A／FWS を用いて行われた。国内 114 試験及び本 2.7.3 では、主要有効性評価項目は治験責任（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」になった被験者の割合とした。この評価項目は、海外 098 試験及び 099 試験でも FWS を用いて解析した。

国内 114 試験では、主要有効性評価項目が達成された。主要評価時点におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 68.3%［71/104 例］及び 56.6%［56/99 例］）がプラセボ群（8.2%［8/97 例］）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.1-1）。レスポンダーの割合は、治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点で、各本剤群がプラセボ群に比べてが統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（図 3.2.1-1；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1）。本剤 12 単位群を数値的に上回るレスポンダーの割合が、治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点で本剤 24 単位群に認められた。

治療サイクル 1 の本剤 24 単位群及びプラセボ群の結果は、国内 114 試験と海外 098 試験で一致していた。主要評価項目に関するレスポンダーの割合は、海外 099 試験の本剤 24 単位群及びプラセボ群においてわずかに低かった。この傾向は、ベースライン時の CFL の程度が 114 試験及び 098 試験は同等であったのに対し、099 試験は比較的高度であったことによるものと考えられる（表 3.1.2.2-1 を参照）。ベースライン時の CFL の程度が高い集団は、FWS-A／FWS 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」になる被験者の割合がより低いと予測される。しかしながら、海外 098 試験及び 099 試験では、主要評価時点のレスポンダーの割合は本剤 24 単位群（それぞれ 66.7%［148/222 例］及び 54.9%［168/306 例］）が対照となるプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.1-1）。本剤 24 単位とプラセボの差は、098 試験では 150 日目（治験終了）まで、099 試験では 120 日目（治療サイクル 1 の終了）まで統計学的に有意であった（図 3.2.1-2；5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-13.1、5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-13.1）。

表 3.2.1-1　治療サイクル 1 の 30 日目の治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、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]
1 週目 レスポンダーの割合（n/N）	59.6%（62/104）	42.4%（42/99）	6.2%（6/97）	< 0.001	< 0.001	0.009	56.3%（125/222）	4.5%（10/223）	<0.001	43.5%（133/306）	1.6%（5/306）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	53.4%（42.9,64.0）	36.2%（25.4,47.1）	-				51.8%（44.8,58.9）	-		41.8%（36.1,47.6）	-	
2 週目 レスポンダーの割合（n/N）	66.3%（69/104）	56.6%（56/99）	8.2%（8/97）	< 0.001	< 0.001	0.111	71.2%（158/222）	5.4%（12/223）	<0.001	51.0%（156/306）	4.2%（13/306）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	58.1%（47.5,68.7）	48.3%（37.1,59.5）	-				65.8%（59.1,72.4）	-		46.7%（40.7,52.8）	-	
30 日目 レスポンダーの割合（n/N）	68.3%（71/104）	56.6%（56/99）	8.2%（8/97）	< 0.001	< 0.001	0.056	66.7%（148/222）	6.7%（15/223）	<0.001	54.9%（168/306）	3.3%（10/306）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	60.0%（49.5,70.5）	48.3%（37.1,59.5）	-				59.9%（52.9,67.0）	-		51.6%（45.7,57.6）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；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；n/N = レスポンダー数/総被験者数；Pct Diff = %差

欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

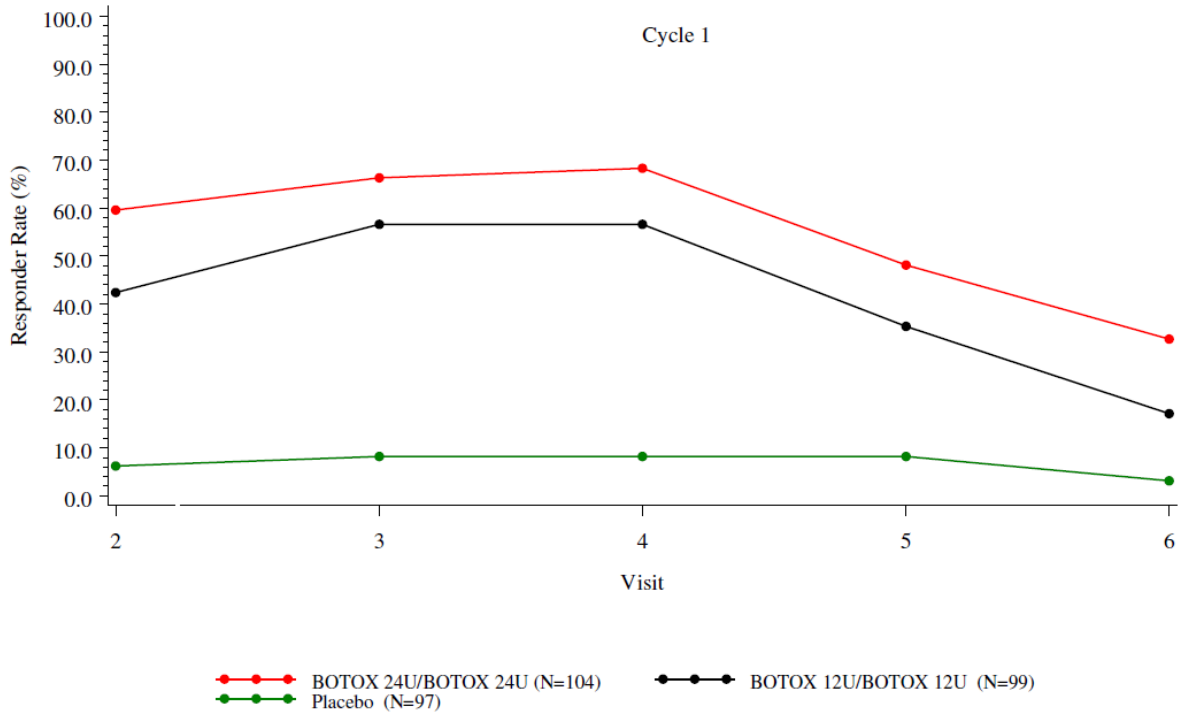
[a] 投与群間比較の p 値は、ベースライン時に FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により算出した。

[b] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

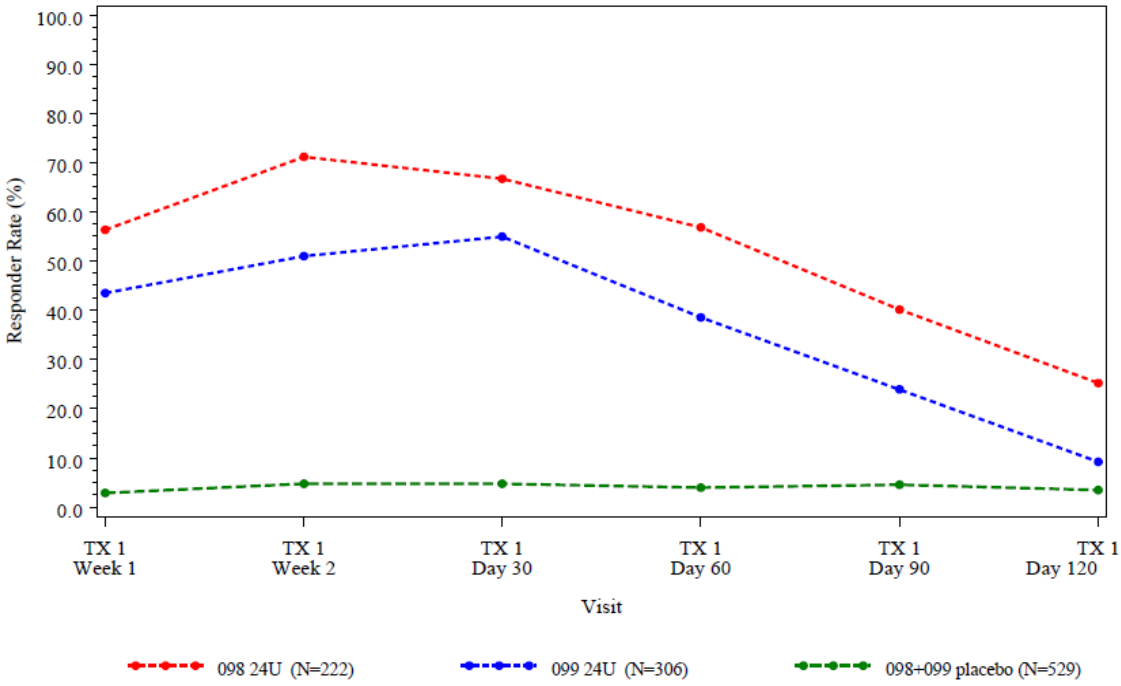
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1.1、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-13.1 及び 191622-099 試験治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-13.1

図 3.2.1-1 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、114 試験、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；TX 1 = 治療サイクル 1；U = 単位
来院スケジュール：2=TX 1 の 1 週目、3=TX 1 の 2 週目、4=TX 1 の 30 日目、5=TX 1 の 60 日目、6=TX 1 の 90 日目
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）　Figure 14.2-1

図 3.2.1-2　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、098 試験及び 099 試験；ITT 解析対象集団及び併合 ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；U = 単位
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：5.3.5.3、ISE Figure 3-1

海外第 2 相 512 試験及び 514 試験について、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者のデータを表 2.2.4-1 及び表 2.2.5-1 に示す。これらは、国内 114 試験で検討した本剤 24 単位及び 12 単位による結果と一貫性のあるものであった。欠測値は各規定来院時の欠測ではない全てのデータの平均値で補完した。本剤 24 単位群及び 12 単位群のレスポンダーの割合は、第 2 相 512 試験及び 514 試験の 7 日目及び 30 日目において、第 3 相 114 試験、098 試験及び 099 試験の本剤 24 単位群並びに国内 114 試験の本剤 12 単位群の 1 週目及び 30 日目に比べて低かった。この差は、第 3 相試験に比べ第 2 相試験は被験者数が少なく、治験デザインも異なることに起因する可能性がある。しかし、本剤 24 単位群及び 12 単位群におけるレスポンダーの割合は、いずれの第 2 相試験においても、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。これらの結果より、本剤 24 単位及び 12 単位の CFL 治療に対するプラセボとの比較における有効性が示された。

3.2.2　非主要有効性解析

国内 114 試験では、非主要有効性解析は、以下のように副次的解析、その他の解析又は PRO 解析とした。

副次的有効性解析

- 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 の程度のベースライン時から 1 段階以上の改善

- 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度のベースライン時から 1 段階以上の改善
- SGA-CFL
- SPA

その他の有効性解析

- FWS-A に基づく CFL の程度のベースラインからの平均変化量
- FWS-A による効果消失までの時間の中央値（効果持続時間）

PRO 解析

- FLO-11
- 外見の満足度に関する被験者の評価
- FLSQ–総合的満足度
- 被験者の知覚による効果発現時期

国内 114 試験並びに海外第 3 相 098 試験及び 099 試験における有効性の副次的評価項目及びその他の評価項目の解析結果を、上記の評価項目の順に以下にまとめる。国内 114 試験で「その他」又は「PRO」とした評価項目は、海外 098 試験及び 099 試験における「その他の有効性評価項目」に合わせて「その他の有効性評価項目」の解析とする。効果持続時間については 5.1 項に記載する。

国内 114 試験並びに海外 098 試験及び 099 試験では、本剤投与群に望ましい治療効果が認められた。全ての副次有効性評価項目及び統計学的有意差を示した全ての「その他の有効性評価項目」について、主要評価時点で本剤 24 単位又は 12 単位にプラセボに比べて有利な統計学的に有意な結果が認められた。さらに、国内 114 試験では、本剤 24 単位投与に対するレスポンダーの割合は、FWS-A に基づく全ての主要評価項目及び副次的評価項目について、12 単位に比べて数値的に高かった。

3.2.2.1　最大緊張時の CFL の程度の少なくとも 1 段階の改善

FWS-A（国内 114 試験）及び FWS（海外 098 試験及び 099 試験）を用いて、最大緊張時の CFL の程度がベースラインから 1 段階以上改善したレスポンダーの割合を評価した。

国内 114 試験では、主要評価時点におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 80.8%［84/104 例］及び 75.8%［75/99 例］）がプラセボ群（17.5%［17/97 例］）に比べてが統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.1-1 及び図 3.2.2.1-1）。レスポンダーの割合は、治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点で、各本剤群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）図 3.2.2.1-1；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4）。レスポンダーの割合は、治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点で、本剤 24 単位が 12 単位を数値的に上回った。

表 3.2.2.1-1 治療サイクル 1 に FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、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]
1 週目 レスポンダーの割合（n/N）	76.0%（79/104）	62.6%（62/99）	16.5%（16/97）	< 0.001	< 0.001	0.040	76.1%（169/222）	9.9%（22/223）	<0.001	67.3%（206/306）	8.2%（25/306）	<0.001
Pct Diff[b]（95% CI）	59.5%（48.4,70.5）	46.1%（34.1,58.2）	-				66.3%（59.4,73.1）	-		59.2%（53.1,65.2）	-	
2 週目 レスポンダーの割合（n/N）	80.8%（84/104）	75.8%（75/99）	18.6%（18/97）	< 0.001	< 0.001	0.384	88.3%（196/222）	12.1%（27/223）	<0.001	75.5%（231/306）	10.5%（32/306）	<0.001
Pct Diff[b]（95% CI）	62.2%（51.4,73.0）	57.2%（45.8,68.7）	-				76.2%（70.2,82.2）	-		65.0%（59.1,70.9）	-	
30 日目 レスポンダーの割合（n/N）	80.8%（84/104）	75.8%（75/99）	17.5%（17/97）	< 0.001	< 0.001	0.382	87.4%（194/222）	12.1%（27/223）	<0.001	78.1%（239/306）	10.1%（31/306）	<0.001
Pct Diff[b]（95% CI）	63.2%（52.5,73.9）	58.2%（46.9,69.6）	—				75.3%（69.2,81.4）	-		68.0%（62.2,73.7）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；Pct Diff = %差

注：回答の尺度は、0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度である。欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

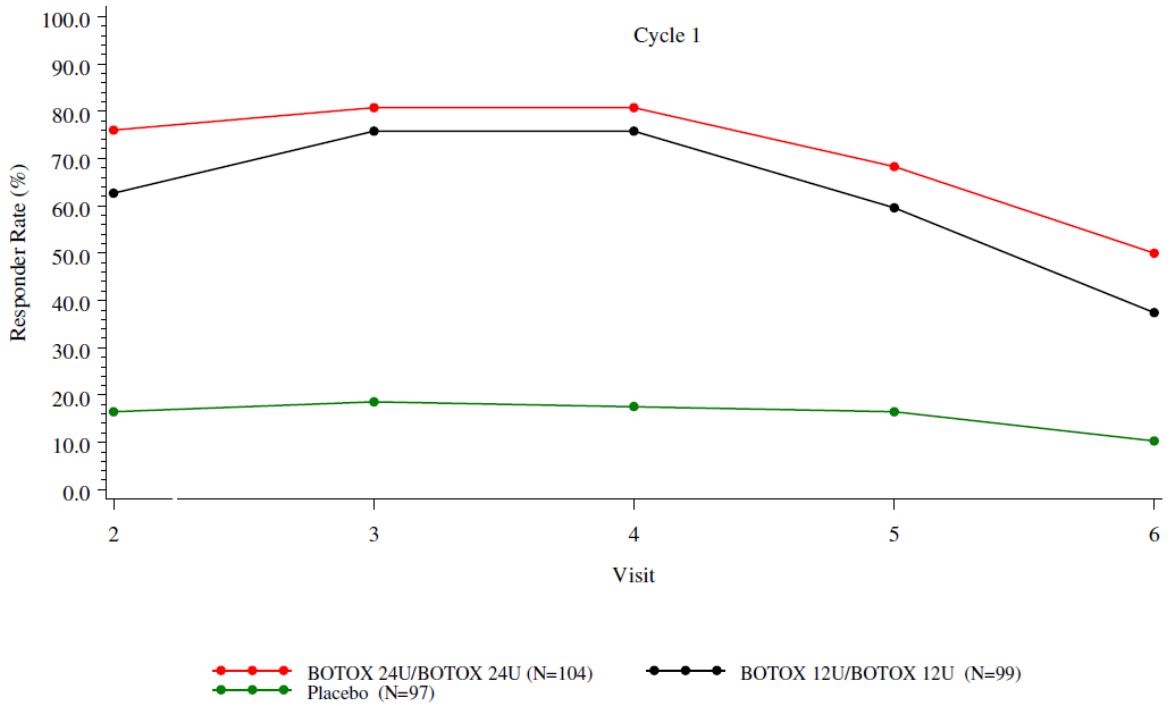
[a] 投与群間比較の p 値は、ベースライン時に FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により算出した。

[b] 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。

[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

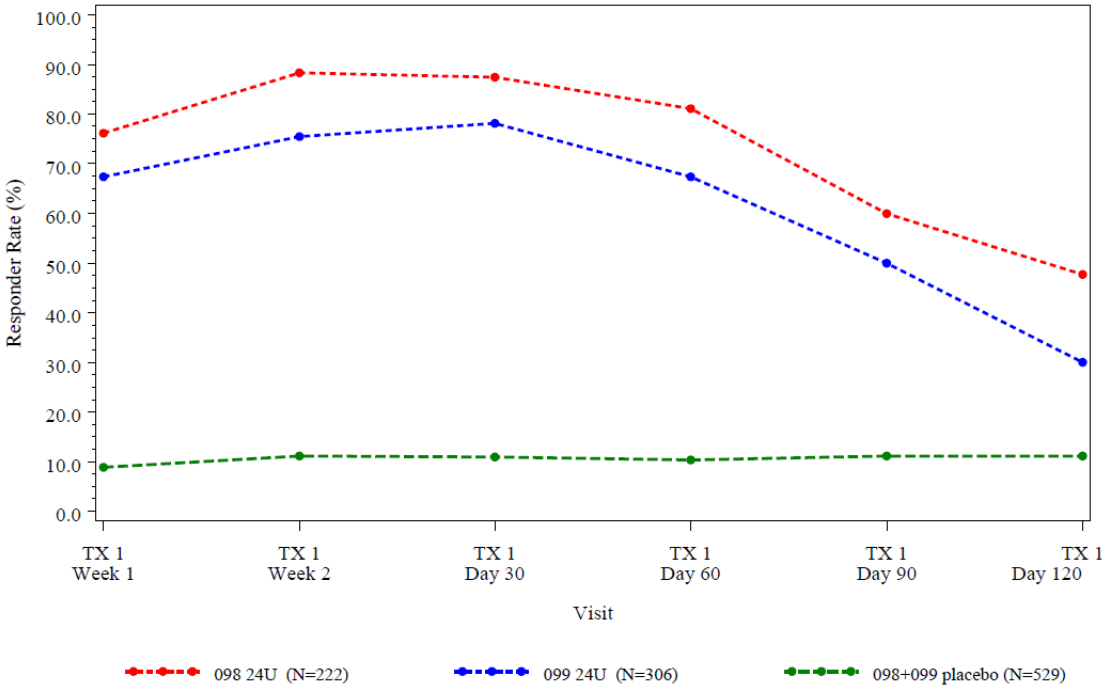
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-4、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-25、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-25

図 3.2.2.1-1 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 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）
（治療サイクル 1、114 試験、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；TX 1 = 治療サイクル 1；U = 単位
来院スケジュール：2=TX 1 の 1 週目、3=TX 1 の 2 週目、4=TX 1 の 30 日目、5=TX 1 の 60 日目、6=TX 1 の 90 日目
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-2

図 3.2.2.1-2 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、098 試験及び 099 試験；ITT 解析対象集団及び併合 ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；U = 単位
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：5.3.5.3、ISE Figure 3-3

本剤 24 単位群は、国内 114 試験並びに海外 098 試験及び 099 試験の各試験を通して一貫した結果を示していた。海外試験では、主要評価時点におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群（098 試験及び 099 試験でそれぞれ 87.4%［194/222 例］及び 78.1%［239/306 例］）でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.1-1）。本剤 24 単位とプラセボとの比較では、098 試験では 150 日目（治験終了）まで、099 試験では 120 日目（治療サイクル 1 の終了）までに、統計学的に有意な差が認められた（図 3.2.2.1-2；5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25）。

3.2.2.2　平静時の CFL の程度の少なくとも 1 段階の改善

平静時の CFL の程度がベースラインから 1 段階以上改善したレスポンダーの割合を FWS-A（国内 114 試験）及び FWS（海外 098 試験及び 099 試験）を用いて評価した。114 試験、098 試験及び 099 試験では、平静時に治療に対する反応を示すことが可能な被験者の部分集団は ITT 解析対象集団全体とは異なっていた。ベースライン時の平静時の CFL の程度が「なし」の被験者は、1 段階の改善はあり得ないので対象から除外した。

国内 114 試験では、主要評価時点におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 61.6%［61/99 例］及び 43.6%［41/94 例］）はプラセボ群（17.3%［14/81 例］）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.2-1 及び図 3.2.2.2-1）。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位及び 12 単位はプラセボ群に比べて治療サ

イクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点で統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.002$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-5）。治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点において、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大きかった。

本剤 24 単位群の治療サイクル 1 の結果は、国内 114 試験並びに海外 098 試験及び 099 試験の各試験において一貫していた。海外試験では、主要評価時点におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群（098 試験及び 099 試験でそれぞれ 67.3%［144/214 例］及び 61.3%［182/297 例］）がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.2-1）。本剤 24 単位とプラセボの比較では、098 試験では 150 日目（治験終了）まで、099 試験では 120 日目（治療サイクル 1 の終了）までに、統計学的に有意な差が認められた（図 3.2.2.2-2；5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-30、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-30）。

表 3.2.2.2-1　FWS-A／FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が治療サイクル 1 に 1 段階以上改善したレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、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]
1 週目 レスポンダーの割合（n/N）	46.5%（46/99）	38.3%（36/94）	13.6%（11/81）	< 0.001	< 0.001	< 0.251	51.9%（111/214）	9.8%（21/215）	<0.001	52.9%（157/297）	11.1%（33/298）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	32.9%（20.5、45.2）	24.7%（12.4、37.1）	-				42.1%（34.3,49.9）	-		41.8%（35.1,48.5）	-	
2 週目 レスポンダーの割合（n/N）	56.6%（56/99）	43.6%（41/94）	16.0%（13/81）	< 0.001	< 0.001	< 0.074	64.0%（137/214）	12.6%（27/215）	<0.001	59.9%（178/297）	11.4%（34/298）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	40.5%（27.9、53.1）	27.6%（14.7、40.4%	-				51.5%（43.7,59.3）	-		48.5%（41.9,55.2）	-	
30 日目 レスポンダーの割合（n/N）	61.6%（61/99）	43.6%（41/94）	17.3%（14/81）	< 0.001	< 0.001	< 0.013	67.3%（144/214）	13.5%（29/215）	<0.001	61.3%（182/297）	13.4%（40/298）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	44.3%（31.7、57.0）	26.3%（13.4、39.3）	-				53.8%（46.0,61.6）	-		47.9%（41.1,54.6）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；Pct Diff = %差

注：程度評価の尺度は、0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度である。欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

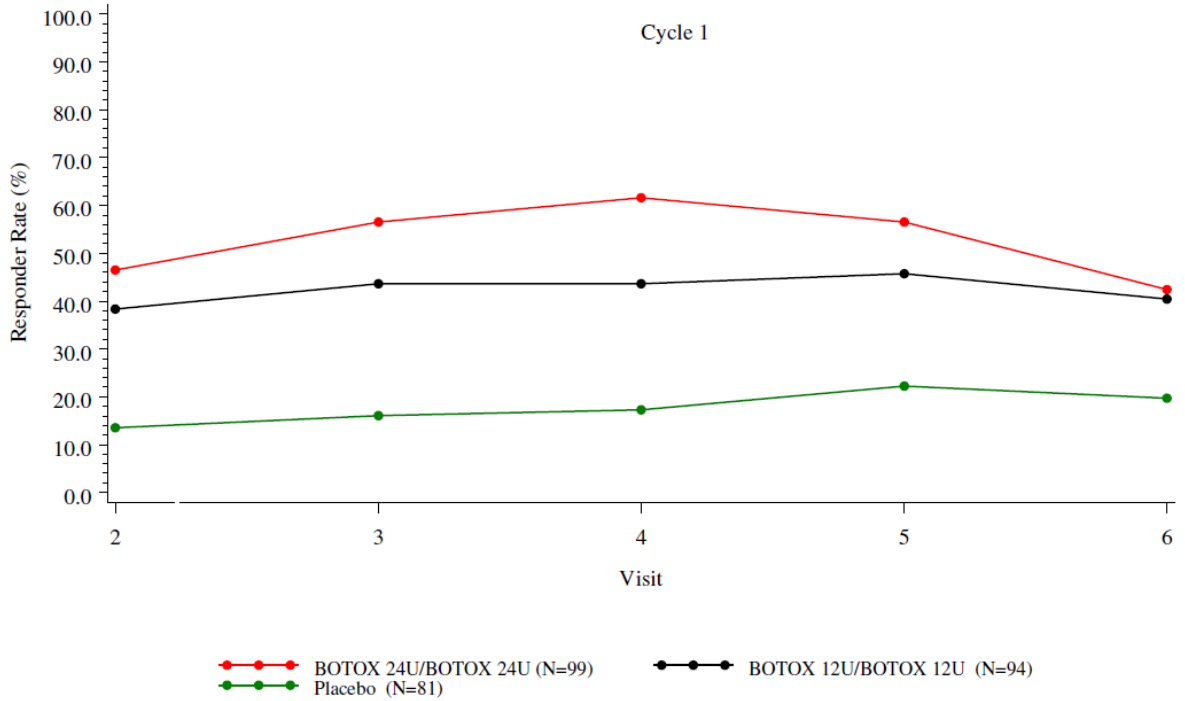
[a] 投与群間比較の p 値は、ベースライン時に FWS-A を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により算出した。

[b] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

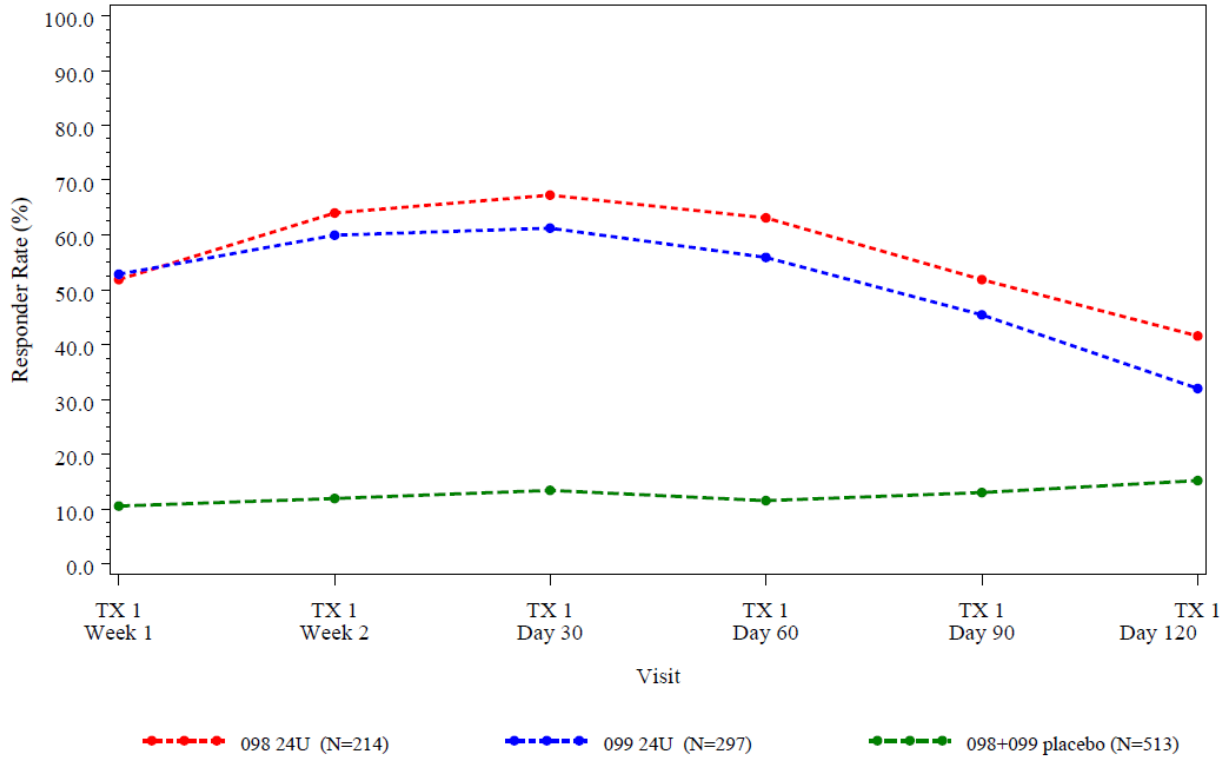
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-5、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-30 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-30

図 3.2.2.2-1 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、114 試験、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；TX 1 = 治療サイクル 1；U = 単位
来院スケジュール：2=TX 1 の 1 週目、3=TX 1 の 2 週目、4=TX 1 の 30 日目、5=TX 1 の 60 日目、6=TX 1 の 90 日目
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Figure 14.2-3

図 3.2.2.2-2 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群及びプラセボ群）（治療サイクル 1、098 試験及び 099 試験；ITT 解析対象集団及び併合 ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 治療サイクル 1 の被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；U = 単位
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典： ISE （5.3.5.3）Figure 3-5

3.2.2.3　目尻の皺の変化に関する被験者による総合的評価（SGA-CFL）

国内 114 試験では、主要評価時点のレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 49.0%［51/104 例］及び 39.4%［39/99 例］）がプラセボ群（1.0%［1/97 例］）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.3-1）。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群は治療サイクル 1 の 90 日目まで、本剤 12 単位群は治療サイクル 1 の 60 日目までの全ての評価時点でプラセボ群に比べてが統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-33）。治療サイクル 1 の 90 日目までのほとんどの評価時点で本剤 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。

本剤 24 単位群の結果は海外試験の結果と一致していた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.5-26、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.5-26）。

表 3.2.2.3-1 治療サイクル 1 の 30 日目において SGA-CFL で CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告したレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、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]
1 週目 レスポンダーの割合（n/N）	21.2%（22/104）	24.2%（24/99）	5.2%（5/97）	< 0.001	< 0.001	0.601	38.3%（85/222）	4.0%（9/223）	< 0.001	29.4%（90/306）	2.0%（6/306）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	16.0%（7.0、25.0）	19.1%（9.6、28.6）	-				34.3%（27.4、41.1）	-		27.5%（22.1,32.8）	-	
2 週目 レスポンダーの割合（n/N）	39.4%（41/104）	32.3%（32/99）	6.2%（6/97）	< 0.001	< 0.001	0.293	61.3%（136/222）	5.8%（13/223）	< 0.001	46.7%（143/306）	2.9%（9/306）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	33.2%（22.7、43.8）	26.1%（15.8、36.5）	-				55.4%（48.3、62.5）	-		43.8%（37.9,49.7）	-	
30 日目 レスポンダーの割合（n/N）	49.0%（51/104）	39.4%（39/99）	1.0%（1/97）	< 0.001	< 0.001	0.166	64.9%（144/222）	5.8%（13/223）	< 0.001	52.0%（159/306）	3.9%（12/306）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	48.0%（38.2、57.8）	38.4%（28.5、48.2）	-				59.0%（52.0、66.0）	-		48.0%（42.0,54.0）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数／総被験者数；Pct Diff = %差；SGA-CFL = CFL の変化に関する被験者による総合的評価

注：レスポンダーとは、SGA-CFL において CFL の外見が 「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と回答した被験者とした。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　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。

c　レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-33、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-26 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-26

スコアの解析において、平均スコアが低い（1～< 4）場合は CFL の外見が改善したと認識していることを示し、高い（5～7）場合は CFL の外見が悪化したと認識していることを示す。有効性の主要評価時点における本剤 24 単位群の平均 SGA-CFL スコアは、2.5（国内 114 試験）、2.2（海外 098 試験）及び 2.5（海外 099 試験）であった。各試験で本剤群とプラセボとの間に統計学的有意差が認められ（$p < 0.001$）（表 3.2.2.3-2）、本剤 24 単位群はプラセボに比べ、大きな CFL の改善を認識していることが示唆された。

国内 114 試験では、主要評価時点の平均 SGA-CFL スコアは本剤 24 単位群に比べて本剤 12 単位群で統計学的に有意に高く（$p = 0.044$）、本剤 24 単位により大きな CFL の改善を認識していることが示唆された。治療サイクル 1 の本剤 24 単位群の SGA-CFL 解析結果は、国内 114 試験並びに海外 098 試験及び 099 試験の各試験を通して一貫していた。全ての試験で、本剤とプラセボの間に統計学的有意差（$p < 0.001$）が認められ、国内 114 試験は治療サイクル 1 の 90 日目まで（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-32）、098 試験は 150 日目（治験終了）まで、099 試験は 120 日目（治療サイクル 1 の終了）まで（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-71、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-81）の全ての評価時点まで持続した。本剤の投与を受けた被験者は、CFL の外見の改善をより大きく認識し、この認識は持続した。この反応は第 3 相試験の治療サイクル 1 が終了するまで持続した。

表 3.2.2.3-2 治療サイクル 1 の 30 日目の SGA-CFL スコアの要約（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、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
評価時点 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）	24 単位群対 プラセボ群 [a]	12 単位群対 プラセボ群 [a]	24 単位群対 12 単位群 [a]	本剤 24 単位群 （N = 222）	プラセボ群 （N = 223）	24 単位群対 プラセボ群 [b]	本剤 24 単位群 （N = 306）	プラセボ群 （N = 306）	24 単位群対 プラセボ群 [b]
30 日目												
LS 平均	2.5	2.8	3.7	< 0.001	< 0.001	0.044	2.2	3.8	< 0.001	2.6	3.8	< 0.001
平均値（SD）	2.5（0.87）	2.8（0.86）	3.7（0.50）				2.2（1.06）	3.8（0.67）		2.5（1.05）	3.8（0.54）	
中央値	3.0	3.0	4.0				2.0	4.0		2.0	4.0	
最小値、最大値	1、4	1、4	2、4				1、4	1、6		1、7	2、6	
Diff[c]（95% CI）	-1.1（-1.3、-0.9）	-0.9（-1.1、-0.7）	-				-1.6（-1.8、-1.4）	-		-1.3（-1.4、-1.1）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = 差；ITT = intent-to-treat；LS = 最小二乗；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数／総被験者数；SGA-CFL = CFL の変化に関する被験者による総合的評価

注：評価の尺度は、1=非常に良くなった、2=かなり良くなった、3=わずかに良くなった、4=変わらない、5=わずかに悪くなった、6=かなり悪くなった、7=非常に悪くなった、である。スコア自体の統計量であり、ベースラインからの変化の統計量ではない。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、分散分析（ANOVA）により算出した。ANOVA における効果は、治療、FWS-A に基づき評価した最大緊張時でのベースラインの CFL の程度両者の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[b] 投与群間比較の p 値は、ANOVA により算出した。ANOVA における効果は、治療、治験責任（分担）医師及び両者の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-32、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-71、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-81

3.2.2.4　　年齢の自己認識（SPA）

レスポンダーとは、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、ベースライン時と比較して若い区分を回答した被験者とした。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。

国内 114 試験では、主要評価時点のレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 32.0%［32/100 例］及び 30.5%［29/95 例］）がプラセボ群（7.6%［7/92 例］）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.4-1）。本剤投与のプラセボを上回る結果は、本剤 24 単位群とプラセボ群の差が統計学的に有意ではなかった 1 週目（$p = 0.423$）を除き、治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての評価時点で持続した（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-34）。

同様の結果が海外試験でもみられた（表 3.2.2.4-1）。本剤 24 単位群とプラセボ群の比較においては、098 試験では 150 日目（治験終了）まで、099 試験では 120 日目（治療サイクル 1 の終了）までに、統計学的に有意な差が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-73、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-85）。

表 3.2.2.4-1 治療サイクル 1 の年齢の自己認識（SPA）に基づくレスポンダーの割合：ベースライン時より若い年齢カテゴリーを回答した被験者（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、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]
1 週目レスポンダーの割合（n/N）	16.0%（16/100）	24.2%（23/95）	12.0%（11/92）	0.423	0.030	0.152	29.0%（53/183）	9.7%（18/185）	<0.001	24.5%（65/265）	6.1%（16/263）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	4.0%（-5.7、13.8）	12.3%（1.4、23.1）	-				19.2%（11.4,27.1）	-		18.4%（12.5,24.4）	-	
2 週目レスポンダーの割合（n/N）	26.0%（26/100）	25.3%（24/95）	10.9%（10/92）	0.007	0.011	0.910	41.5%（76/183）	9.7%（18/185）	<0.001	30.9%（82/265）	8.7%（23/263）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	15.1%（4.4、25.8）	14.4%（3.6、25.2）	-				31.8%（23.5,40.1）	-		22.2%（15.7,28.7）	-	
30 日目レスポンダーの割合（n/N）	32.0%（32/100）	30.5%（29/95）	7.6%（7/92）	< 0.001	< 0.001	0.826	45.4%（83/183）	10.8%（20/185）	<0.001	33.6%（89/265）	9.1%（24/263）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	24.4%（13.8、35.0）	22.9%（12.2、33.6）	-				34.5%（26.1,43.0）	-		24.5%（17.8,31.1）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数／総被験者数；Pct Diff = %差；SPA = 年齢の自己認識

注：レスポンダーとは、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、ベースライン時と比較して若い区分を回答した被験者とした。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] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-34、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-73 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-85

ベースラインからの変化の解析において、負の値はベースライン時より若く見えると認識していることを示し、正の値はベースライン時より老けて見えると認識していることを示す。有効性の主要評価時点で、本剤 24 単位群の被験者はベースライン時より 1.8 歳（国内 114 試験）、2.4 歳（海外 098 試験）及び 1.9 歳（海外 099 試験）若く見えると認識していた（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-36、191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-76、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-88）。国内 114 試験では、本剤 12 単位群の被験者はベースライン時より 1.4 歳若く見えると認識しており、これは同試験の本剤 24 単位群における結果と統計学的に同等であった（$p = 0.286$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-36）。各試験の主要評価時点で本剤投与群とプラセボとの間に統計学的有意差（$p < 0.001$）が認められ、本剤投与群はプラセボに比べ、若く見えるという認識が大きかったことを示していた。

国内 114 試験では、両本剤群ともプラセボとの間に治療サイクル 1 の 2 週目から 90 日目まで統計学的有意差が認められた（$p \leq 0.041$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-36）。この結果は海外試験と一致していた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-76、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-88）。

3.2.2.5　FWS-A／FWS のベースラインからの変化量

本剤 24 単位群では、有効性の主要評価時点において、治験責任（分担）医師が FWS-A/FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、-1.1（国内 114 試験）、-1.3（海外 098 試験）及び-1.2（海外 099 試験）であった。国内 114 試験では、本剤 12 単位群のベースラインからの平均変化量は-1.0 で、24 単位群と統計学的に同等であった（$p = 0.127$）。各試験の本剤投与群とプラセボ群との比較は統計学的に有意であった（$p < 0.001$、表 3.2.2.5-1）。

平静時では、主要評価時点における本剤 24 単位群の CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、-0.7（国内 114 試験）、-0.8（海外 098 試験）及び-0.7（海外 099 試験）であった。国内 114 試験では、本剤 12 単位群のベースラインからの平均変化量は-0.5 で、本剤 24 単位群の平均変化量-0.7 との統計学的有意差（$p = 0.043$）が認められた。主要評価時点における各試験の本剤投与群とプラセボ群との比較は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

国内 114 試験では、本剤 24 単位群及び 12 単位群はプラセボに比べ、最大緊張時及び平静時の FWS-A スコアのベースラインからの平均変化量が、治療サイクル 1 の 120 日目まで統計学的に有意に大きかった（$p \leq 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-6 及び 14.2-7）。海外試験でも同様の結果であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-39 及び 14.2-41、191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-47 及び 14.2-49）。

表 3.2.2.5-1 本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群における、FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時及び平静時の CFL の程度のベースライン値及び治療サイクル 1 の 30 日目におけるベースラインからの変化の要約（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 098 試験			海外 099 試験		
				p 値[a]					p 値[a]			p 値[a]
評価時点 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）	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	本剤 24 単位群 （N = 222）	プラセボ群 （N = 223）	24 単位 対 プラセボ	本剤 24 単位群 （N = 306）	プラセボ群 （N = 306）	24 単位 対 プラセボ
最大緊張時												
ベースライン												
平均値（SD）	2.5（0.50）	2.5（050）	2.5（0.50）	0.934	0.885	0.945	2.5（0.50）	2.5（0.50）	0.813	2.6（0.49）	2.6（0.48）	0.867
中央値	3.0	3.0	3.0				3.0	2.0		3.0	3.0	
最小値、最大値	2、3	2、3	2、3				2、3	2、3		2、3	2、3	
Diff[b]（95% CI）	0.0（-0.1、0.1）	0.0（-0.2、0.1）	-				0.0（-0.1、0.1）	-		0.0（-0.1、0.1）	-	
30 日目												
平均値（SD）	-1.1（0.73）	-1.0（0.71）	-0.2（0.45）	< 0.001	< 0.001	0.127	-1.3（0.73）	-0.1（0.46）	< 0.001	-1.2（0.81）	-0.1（0.36）	< 0.001
中央値	-1.0	-1.0	0.0				-1.0	0.0		-1.0	0.0	
最小値、最大値	-3、0	-3、0	-2、1				-3、0	-2、1		-3、1	-1、1	
Diff[b]（95% CI）	-1.0（-1.1、-0.8）	-0.8（-1.0、-0.7）	-				-1.2（-1.3、-1.1）	-		-1.1（-1.2、-1.0）	-	
平静時												
ベースライン												
平均値（SD）	1.4（0.67）	1.4（0.67）	1.3（0.82）	0.271	0.239	0.925	1.7（0.78）	1.7（0.78）	0.937	1.9（0.81）	2.0（0.77）	0.284
中央値	1.0	1.0	1.0				2.0	2.0		2.0	2.0	
最小値、最大値	0、3	0、3	0,3				0、3	0、3		0、3	0、3	
Diff[b]（95% CI）	0.1（-0.1、0.3）	0.1（-0.1、0.3）	-				0.0（-0.2、0.1）	-		-0.1（-0.2、0.1）	-	
30 日目												
平均値（SD）	-0.7（0.60）	-0.5（0.64）	-0.1（0.48）	< 0.001	< 0.001	0.043	-0.8（0.67）	-0.0（0.47）	< 0.001	-0.7（0.69）	-0.1（0.46）	< 0.001
中央値	-1.0	0.0	0.0				-1.0	0.0		-1.0	0.0	
最小値、最大値	-2、0	-2、1	-2,1				-3、1	-1、1		-3、0	-2、2	
Diff[b]（95% CI）	-0.6（-0.7、-0.4）	-0.4（-0.5、-0.2）	-				-0.7（-0.8、-0.6）	-		-0.6（-0.7、-0.5）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = 差；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；SD = 標準偏差

注：回答の尺度は、0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度である。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、不等分散の t 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-6 及び 14.2-7、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-39 及び 14.2-41 並びに 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-47 及び 14.2-49

3.2.2.6　FLO-11

国内 114 試験の有効性の主要評価時点において、FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.018$、表 3.2.2.6-1）。FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 のそれぞれについて、レスポンダーの割合は本剤 24 単位群、12 単位群で同等であった（$p \geq 0.708$）。国内 114 試験の結果は海外 098 試験及び 099 試験と一致していた。FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 における本剤投与群のレスポンダーの割合は、国内 114 試験及び海外 099 試験に比べ、海外 098 試験でわずかに高かった。これらの結果は、本剤 24 単位又は 12 単位投与被験者は、プラセボ投与被験者に比べ、CFL が外見の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼす心理的影響のより大きな改善を認識していることを示していた。

表 3.2.2.6-1 治療サイクル 1 の 30 日目に FLO-11 質問 2 又は 5 が 2 ポイント以上改善或いは FLO-11 質問 8 が 3 ポイント以上改善したレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 098 試験			海外 099 試験		
				p 値[a]					p 値[b]			p 値[b]
	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	12 単位対プラセボ	24 単位対 12 単位	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	24 単位 対プラセボ	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）	24 単位 対プラセボ
FLO-11 質問 2：顔のしわのせいで、自分が望むよりも老けて見える												
レスポンダーの割合（n/N）	57.3%（59/103）	54.6%（53/97）	32.6%（31/95）	< 0.001	0.002	0.708	70.0%（149/213）	28.4%（60/211）	<0.001	54.4%（162/298）	24.6%（72/293）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	24.6%（11.2,38.1）	22.0%（8.3,35.7）	-				41.5%（32.9、50.2）	-		29.8%（22.3、37.3）	-	
FLO-11 質問 5：顔のしわのせいで、自分が望むほど魅力的に見えない												
レスポンダーの割合（n/N）	51.0%（52/102）	50.0%（48/96）	21.1%（20/95）	< 0.001	< 0.001	0.892	66.8%（135/202）	22.8%（46/202）	< 0.001	48.6%（137/282）	18.6%（52/280）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	29.9%（17.2,42.6）	28.9%（16.0,41.9）	-				44.1%（35.4、52.8）	-		30.0%（22.6,37.4）	-	
FLO-11 質問 8：顔のしわのせいで、疲れているように見える												
レスポンダーの割合（n/N）	40.0%（40/100）	41.1%（37/90）	23.6%（21/89）	0.018	0.012	0.865	55.8%（111/199）	16.3%（33/203）	< 0.001	40.7%（114/280）	14.9%（42/282）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	16.4%（3.4,29.4）	17.5%（4.1,31.0）	-				39.5%（31.0、48.1）	-		25.8%（18.7、32.9）	-	

CI = 信頼区間；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；Pct Diff = %差

注：質問 2 及び 5 はベースラインスコアが 2 以上の被験者のみを対象とした。質問 8 はベースラインスコアが 3 以上の被験者のみを対象とした。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] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-9、14.2-12 及び 14.2-15、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-45、14.2-49 及び 14.2-53 並びに 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-55、14.2-59 及び 14.2-63

3.2.2.7　外見の満足度に関する被験者の評価

国内 114 試験では、30 日目において、外見に「満足」又は「非常に満足」していると回答した被験者の割合が、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 40.4%［42/104 例］及び 28.3%［28/99 例］）はプラセボ群（4.1%［4/97 例］）に比べ、統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 3.2.2.7-1）。114 試験では、レスポンダーの割合は、各治療サイクルの 90 日目までのほとんどの評価時点で、本剤 24 単位群は 12 単位群に比べて数値的に大きかった。同様の結果が海外第 3 相 098 試験及び 099 試験でもみられた。本剤投与群におけるレスポンダーの割合は、098 試験が国内 114 試験及び海外 099 試験に比べて高かった。

表 3.2.2.7-1 「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づく治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「非常に満足」又は「満足」と報告した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 098 試験			海外 099 試験		
				p 値[a]					p 値[b]			p 値[b]
	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	12 単位対 プラセボ	24 単位対 12 単位	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	24 単位対 プラセボ	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）	24 単位対 プラセボ
レスポンダーの割合（n/N）	40.4%（42/104）	28.3%（28/99）	4.1%（4/97）	< 0.001	< 0.001	0.071	60.1%（131/218）	7.5%（16/214）	< 0.001	48.5%（144/297）	6.8%（20/296）	<0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	36.3%（26.0、46.5）	24.2%（14.4、33.9）	-				52.6%（45.2,60.0）	-		41.7%（35.4,48.1）	-	

CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；n/N = レスポンダー数／総被験者数；Pct Diff = %差

レスポンダーとは、「外見の満足度に関する被験者の評価」で「非常に満足」又は「満足」と報告した被験者とした。ベースライン時に「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。

欠測値は、各治療サイクル終了までの来院については次回の治療又は治験終了まで、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] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-38、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-27 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-27

「CFL の外見の満足度に関する被験者の評価」の回答の選択肢は、1（「非常に不満」）から 5（「非常に満足」）までの 5 段階の数値スケールであった。したがって、ベースラインからの変化量が正の場合は改善を示した。国内 114 試験では、有効性の主要評価時点において、「CFL の外見の満足度に関する被験者の評価」スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 1.2 及び 0.9）がプラセボ群（0.4）に比べて統計学的に有意に大きかった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-39）。海外第 3 相 098 試験及び 099 試験においても、同様の統計学的に有意な結果が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-78 及び 191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-90）。全ての第 3 相試験で、本剤 24 単位又は 12 単位を投与した被験者は、プラセボ投与被験者と比べてより CFL の外見に満足していた。

3.2.2.8　顔の皺に関する満足度についての質問票 – 総合的満足度（114 試験のみ）

有効性の主要評価時点で、治療に「非常に満足」又は「かなり満足」していた被験者は、本剤 24 単位及び本剤 12 単位投与被験者がそれぞれ 51.0%（53/104 例）及び 41.4%（41/99 例）であったのに対し、プラセボ投与被験者は 7.2%（7/97 例）であった（表 3.2.2.8-1）。本剤群とプラセボ群のレスポンダーの割合について、全ての評価時点（治療サイクル 1 の 90 日目以降を除く）で統計学的に有意な差が認められた（$p \leq 0.002$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-41）。

これは、本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、CFL の外見に対する治療効果への満足度が高いことを示している。レスポンダーの割合は各治療サイクルの 90 日目までのほとんどの評価時点で本剤 24 単位群が 12 単位群を数値的に上回った。

表 3.2.2.8-1 「顔の皺に関する満足度についての質問票-総合的満足度」に基づくレスポンダー（治療サイクル 1 の 30 日目に「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験、ITT 解析対象集団）

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 [a] 24 単位 対 プラセボ	p 値 [a] 12 単位 対 プラセボ	p 値 [a] 24 単位 対 12 単位
レスポンダーの割合（n/N）	51.0%（53/104）	41.4%（41/99）	7.2%（7/97）	< 0.001	< 0.001	0.174
95% CI	41.4、60.6	31.7、51.1	2.1、12.4			
Pct Diff[b]（95% CI）	43.7%（32.8、54.6）	34.2%（23.2、45.2）	- -			

CI = 信頼区間、Diff = 差、ITT = intent-to-treat、Pct Diff = %差、SD = 標準偏差
注：レスポンダーとは、「顔の皺に関する満足度についての質問票」で「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者とした。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、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 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] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-41

FLSQ–総合的満足度の回答の選択肢は、-2（「非常に不満」）から+2（「非常に満足」）までの 5 段階のリッカート型尺度であった。したがって、投与群の平均値が正の場合は満足を、負の場合は不満を示した。有効性の主要評価時点における FLSQ-総合的満足度の平均スコアは、本剤 24 単位群及び 12 単位群（それぞれ 0.5 及び 0.2）がプラセボ群（−0.2）に比べてが統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報

告書 Table 14.2-42）。本剤 24 単位群は 12 単位群に比べ平均スコアが高かったが、群間差は統計学的に有意ではなかった。

3.2.2.9　被験者の知覚による効果発現時期

被験者の知覚による効果発現時期の結果を表 3.2.2.9-1 にまとめる。国内 114 試験では、本剤投与被験者の被験者の知覚による効果発現までの時間の中央値は、本剤 24 単位群、12 単位群とも 3.0 日であった。海外試験でも同様の結果で、海外 098 試験及び 099 試験の本剤 24 単位投与被験者でそれぞれ 4.0 日及び 3.0 日であった。

表 3.2.2.9-1 本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群における、Kaplan-Meier 法による治療サイクル 1 の被験者の知覚による効果発現時期（日数）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

効果発現時期（日数）	国内 114 試験			海外 098 試験		海外 099 試験	
	本剤 24 単位群（N = 104）	本剤 12 単位群（N = 99）	プラセボ群（N = 97）	本剤 24 単位群（N = 222）	プラセボ群（N = 223）	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）
N（レスポンダー）	90	74	32	184	43	228	59
中央値（日数）	3.0	3.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0
SD	3.33	2.93	3.63	2.46	2.74	2.97	3.15
最小値、最大値	0、13	0、13	1、14	1、14	1、11	1、14	0、12
中央値の 95% CI	NA、NA	2.0、3.0	3.0、7.0	3.0、4.0	2.0、5.0	3.0、4.0	3.0、5.0

CI = 信頼区間、ITT = intent-to-treat、NA = 該当せず、SD = 標準偏差
注：治療後 1 週目又は 2 週目に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか？」という質問に対して「はい」と回答した被験者のみを表に含めた。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-44、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-80 及び 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-94

3.3　部分集団における結果の比較

以下の項では、国内 114 試験（本剤 24 単位群、12 単位群及びプラセボ群）並びに海外 098 試験及び 099 試験の併合群（本剤 24 単位群及びプラセボ群）のプラセボを対照とする最初の治療サイクルにおける単回投与の有効性データに基づく部分集団解析を示す。年齢（≤ 50 歳又は> 50 歳）、性別（男性又は女性）及び治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価したベースライン時の CFL の程度（中等度又は高度）に基づく部分集団のデータを表形式で示す。海外 098 試験と 099 試験を併合した部分集団の有効性データも米国／欧州連合の有効性統合概要（US/EU ISE）の一部として示し、5.3.5.3、ISE Tables 及び ISE Figures に示す。

3.3.1　年齢別の解析

有効性の主要評価時点で最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合は、114 試験の全ての投与群及び海外 098 試験と 099 試験の併合群において、若年層の被験者（≤ 50 歳）で高齢層の被験者（> 50 歳）に比べて高かった（表 3.3.1-1）。しかし、副次的な FWS-A／FWS レスポンダーの定義（最大緊張時及び平静時の CFL

の程度が 1 段階以上改善）、SGA-CFL スコア及び SPA におけるレスポンダーに基づく、年齢群別のその他の有効性解析では、これらの年齢部分集団の治療効果の差はごくわずかであった。

国内 114 試験（$p \leq 0.019$）及び海外 098 試験と 099 試験の併合解析において、有効性の主要評価時点及び治療サイクル 1 のほとんどの来院時に、本剤とプラセボの間に統計学的有意差（$p < 0.001$）が、若年層の部分集団、高齢層の部分集団とも認められた。唯一の例外は SPA レスポンダーの割合で、50 歳を超える被験者では本剤 12 単位群はプラセボ群を上回ったものの、統計学的有意差は認められなかった（$p = 0.060$）。国内 114 試験では、主要評価時点における本剤 24 単位群と 12 単位群の差はいずれの評価項目についても、いずれの年齢部分集団でも、統計学的に有意ではなかった。唯一の例外として、本剤 24 単位群の若年層の被験者は、12 単位群の若年層の被験者に比べ、平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーの割合が統計学的に有意に高かった（$p = 0.026$）。

有効性の主要評価項目の解析では、若年層の被験者は高齢層の被験者に比べ、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合が高かった。これは、ベースライン時の CFL の程度がより高度であった高齢層の被験者と比較して、若年層の被験者ではベースライン時の CFL の程度が比較的軽く、各部分集団の被験者がレスポンダーとなる可能性に影響を与えたものと考えられる。国内 114 試験では、ベースライン時に最大緊張時の CFL の程度が中等度であった被験者は、若年層の被験者が 59.2%（100/169 例）であったのに対し、高齢層の被験者は 35.9%（47/131 例）であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1）。海外 098 試験と 099 試験を併合した集団では、ベースライン時に最大緊張時の CFL の程度が中等度であった被験者は、若年層の被験者が 51.4%（329/640 例）であったのに対し、高齢層の被験者は 28.8%（120/416 例）であった（5.3.5.3：US/EU ISE Table 1-16.1 及び 1-16.2）。

表 3.3.1-1 治療サイクル 1 の 30 日目における年齢別の部分集団解析の要約（114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合、ITT 解析対象集団）

		国内 114 試験									海外 098 試験と 099 試験の併合				
		本剤 24 単位群		本剤 12 単位群		プラセボ群		p 値[a] ≤50 歳/>50 歳			本剤 24 単位群		プラセボ群		p 値[b] ≤50 歳/>50 歳
評価項目	統計量	≤ 50 歳 (N = 53)	> 50 歳 (N = 51)	≤ 50 歳 (N = 58)	> 50 歳 (N = 41)	≤ 50 歳 (N = 58)	> 50 歳 (N = 39)	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	≤ 50 歳 (N = 323)	> 50 歳 (N = 205)	≤ 50 歳 (N = 318)	> 50 歳 (N = 211)	24 単位 対 プラセボ
アジア人用顔面皺尺度／顔面皺尺度解析															
CFL の程度が「なし」又は「軽度」															
最大緊張時	レスポンダーの割合 (n/N)	75.5% (40/53)	60.8% (31/51)	65.5% (38/58)	43.9% (18/41)	10.3% (6/58)	5.1% (2/39)	< 0.001	< 0.001	0.219	71.2% (230/323)	42.0% (86/205)	6.6% (21/318)	1.9% (4/211)	< 0.001
	Pct Diff[c] (95% CI)	65.1% (51.1、79.1)	55.7% (40.6、70.7)	55.2% (40.6、69.7)	38.8% (22.1、55.5)	-	-	< 0.001	< 0.001	0.101	64.6% (59.0、70.2)	40.1% (33.1、47.1)	-	-	< 0.001
CFL の程度が 1 段階以上改善															
最大緊張時	レスポンダーの割合 (n/N)	83.0% (44/53)	78.4% (40/51)	75.9% (44/58)	75.6% (31/41)	17.2% (10/58)	17.9% (7/39)	< 0.001	< 0.001	0.350	87.9% (284/323)	72.7% (149/205)	12.6% (40/318)	8.5% (18/211)	< 0.001
	Pct Diff[c] (95% CI)	65.8% (51.8、79.8)	60.5% (44.0、77.0)	58.6% (43.9、73.3)	57.7% (39.8、75.5)	-	-	< 0.001	< 0.001	0.761	75.3% (70.3、80.4)	64.2% (57.0、71.3)	-	-	< 0.001
平静時[d]	レスポンダーの割合 (n/N)	62.7% (32/51)	60.4% (29/48)	40.7% (22/54)	47.5% (19/40)	18.2 (8/44)	16.2% (6/37)	< 0.001	0.019	0.026	65.8% (202/307)	60.8% (124/204)	13.6% (41/302)	13.3% (28/211)	< 0.001
	Pct Diff[c] (95% CI)	44.6% (27.1、62.1)	44.2% (26.0、62.4)	22.6% (5.2、39.9)	31.3% (11.8、50.8)	-	-	< 0.001	0.003	0.233	52.2% (45.7、58.8)	47.5% (39.4, 55.6)	-	-	< 0.001

被験者の報告によるアウトカム解析													
SGA-CFL[e]													
スコア	平均値（SD） 中央値 最小値、最大値	2.5（0.85） 3.0 1、4	2.5（0.90） 3.0 1、4	2.7（0.93） 3.0 1、4	2.8（0.75） 3.0 1、4	3.7（0.47） 4.0 3、4	3.6（0.54） 4.0 2、4	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001	0.072 0.131	2.2（1.01） 2.0 1、4	2.6（1.10） 3.0 1、7	3.8（0.58） 4.0 1、6	3.8（0.63） 4.0 1、6	< 0.001[f] < 0.001[f]
	Diff[c]（95% CI）	-1.3 （-1.5、-1.0）	-1.0 （-1.4、-0.7）	-1.0 （-1.2、-0.7）	-0.8 （-1.1、-0.5）	-	-				-1.5 （-1.7、-1.4）	NA （NA）	-	-	
年齢の自己認識													
ベースライン時よりも若く見えると回答した被験者[g]	レスポンダーの割合（n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	26.9%（14/52） 21.7%（8.3、35.0）	37.5%（18/48） 26.1%（8.8、43.4）	30.9%（17/55） 25.6%（12.1、39.2）	30.0%（12/40） 18.6%（0.9、36.3）	5.3%（3/57） -	11.4%（4/35） -	0.002 0.012	< 0.001 0.060	0.646 0.483	38.4%（111/289） 29.8%（23.3、36.3）	38.4%（61/159） 26.5%（17.5、35.5）	8.6%（24/280） -	11.9%（20/168） -	< 0.001 < 0.001

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = 差；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；Pct Diff =%差；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

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 FWS-A 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。

c レスポンダーの割合（FWS-A／FWS 評価及び SPA 評価）又はスコア（SGA-CFL）の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

d 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。50 歳以下の被験者については、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 32 例（本剤 24 単位 16 例、プラセボ 16 例）は解析から除外したので、症例数は本剤 24 単位群 N = 307、プラセボ群 N = 302 であった。50 歳を超える被験者については、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した本剤 24 単位群の 1 例は解析から除外したので、症例数は本剤 24 単位群 N = 204、プラセボ群 N = 211 であった。

e 回答の選択肢は、1=非常に良くなった、2=かなり良くなった、3=わずかに良くなった、4=変わらない、5=わずかに悪くなった、6=かなり悪くなった、7=非常に悪くなった。

f 投与群間比較の p 値は、分散分析（ANOVA）により算出した。

g 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表に含めた。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：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-45.1、14.2-45.2、14.2-48.1、14.2-48.2、14.2-51.1、14.2-51.2、14.2-54.1、14.2-54.2、14.2-57.1 及び 14.2-57.2；ISE Table (5.3.5.3) 4-31.1、4-31.2、4-51.1、4-51.2、4-61.1、4-61.2、4-71.1、4-71.2、4-91.1 及び 4-91.2

3.3.2　男女別の解析

有効性の主要評価時点における FWS-A／FWS 解析でのレスポンダー（3 種類のレスポンダーの定義の全て）の割合は、114 試験の全ての本剤投与群及び海外第 3 相 098 試験と 099 試験の併合群において、女性は男性に比べて高かった（表 3.3.2-1）。SGA-CFL スコア及び SPA レスポンダーに基づく男女別のその他の有効性解析では、治療効果に著しい男女差は認められなかった。

国内 114 試験（$p \leq 0.007$）及び海外試験の併合解析のほとんどの評価項目について、有効性の主要評価時点及び治療サイクル 1 のほとんどの来院時において、本剤とプラセボの間に統計学的有意差（$p < 0.001$）が男女ともに認められた。国内 114 試験の男性部分集団における平静時に 1 段階以上改善したレスポンダーの解析（本剤 24 単位群及び 12 単位群とプラセボとの比較、$p \geq 0.121$）及び SPA の解析（本剤 24 単位とプラセボとの比較、$p = 0.118$）に例外が認められた。国内 114 試験では、評価項目及び男女別の本剤 24 単位群と 12 単位群の差は多くの場合統計学的に有意ではなかった。各試験とも男性の被験者数が少なかったので、性別による比較には限界があった。

表 3.3.2-1 治療サイクル 1 の 30 日目における男女別の部分集団解析の要約（114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	国内 114 試験									海外 098 試験と 099 試験の併合				
		本剤 24 単位群		本剤 12 単位群		プラセボ群		p 値[a] 女性/男性			本剤 24 単位群		プラセボ群		p 値[b] 女性/男性
		女性（N = 84）	男性（N = 20）	女性（N = 70）	男性（N = 29）	女性（N = 70）	男性（N = 27）	24 単位対プラセボ	12 単位対プラセボ	24 単位対 12 単位	女性（N = 466）	男性（N = 62）	女性（N = 454）	男性（N = 75）	24 単位対プラセボ
アジア人用顔面皺尺度/顔面皺尺度解析															
CFL の程度が「なし」又は「軽度」															
最大緊張時	レスポンダーの割合（n/N）	75.0%（63/84）	40.0%（8/20）	65.7%（46/70）	34.5%（10/29）	8.6%（6/70）	7.4%（2/27）	< 0.001	< 0.001	0.091	62.2%（290/466）	41.9%（26/62）	5.3%（24/454）	1.3%（1/75）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	66.4%（55.1, 77.8）	32.6%（9.0, 56.2）	57.1%（44.2, 70.1）	27.1%（7.2、47.0）	-	-	0.007	0.005	0.950	56.9%（52.1、61.8）	40.6%（28.0、53.2）	-	-	< 0.001
CFL の程度が 1 段階以上改善															
最大緊張時	レスポンダーの割合（n/N）	89.3%（75/84）	45.0%（9/20）	81.4%（57/70）	62.1%（18/29）	21.4%（15/70）	7.4%（2/27）	< 0.001	< 0.001	0.183	82.6%（385/466）	77.4%（48/62）	11.5%（52/454）	8.0%（6/75）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	67.9%（56.2、79.5）	37.6%（13.7、61.5）	60.0%（46.8、73.2）	54.7%（34.4、74.9）	-	-	0.003	< 0.001	0.171	71.2%（66.6、75.7）	69.4%（57.3、81.5）	-	-	< 0.001
平静時[d]	レスポンダーの割合（n/N）	67.5%（54/80）	36.8%（7/19）	49.2%（32/65）	31.0%（9/29）	17.5%（10/57）	16.7%（4/24）	< 0.001	< 0.001	0.030	64.6%（292/452）	57.6%（34/59）	13.3%（59/442）	14.1%（10/71）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	50.0%（35.7、64.2）	20.2%（-6.1、46.5）	31.7%（16.0、47.3）	14.4%（-8.1、36.9）	-		0.121	0.246	0.681	51.3%（45.8、56.7）	43.5%（28.6、58.5）	-	-	< 0.001

被験者の報告によるアウトカム解析														
SGA-CFL[e]														
スコア	平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	2.5（0.80） 2.0 1、4 -1.2 （-1.4、-1.0）	2.7（1.14） 3.0 1、4 -0.8 （-1.4、-0.3）	2.7（0.88） 3.0 1、4 -1.0 （-1.3、-0.8）	3.0（0.76） 3.0 2、4 -0.7 （-1.1、-0.3）	3.7（0.50） 4.0 2、4 -	3.6（0.49） 4.0 3、4 -	< 0.001 0.003	< 0.001 <0.001	0.191 0.685	2.4（1.07） 2.0 1、7 -1.4 （-1.5、-1.3）	2.6（0.98） 3.0 1、4 NA （NA）	3.8（0.63） 4.0 1、6 -	3.9（0.43） 4.0 3、5 -	< 0.001 < 0.001
年齢の自己認識														
ベースライン時より若く見えると回答した被験者[g]	レスポンダーの割合（n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	33.8%（27/80） 26.4%（14.3、38.5）	25.0%（5/20） 16.7%（-5.3、38.6）	30.9%（21/68） 23.5%（10.9、36.1）	29.6%（8/27） 21.3%（0.8、41.8）	7.4%（5/68） -	8.3%（2/24） -	< 0.001 0.118	< 0.001 0.050	0.730 0.732	38.8%（155/399） 28.6%（22.9、34.2）	34.7%（17/49） 27.9%（13.1、42.7）	10.3%（40/389） -	6.8%（4/59） -	< 0.001 0.001

CFL = 目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尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = 差；FWS = 面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；Pct Diff =%差；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価

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 FWS-A 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

[d] 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。50 歳以下の被験者については、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 32 例（本剤 24 単位 16 例、プラセボ 16 例）は解析から除外したので、症例数は本剤 24 単位群 N = 307、プラセボ群 N = 302 であった。50 歳を超える被験者については、治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した本剤 24 単位群の 1 例は解析から除外したので、症例数は本剤 24 単位群 N = 204、プラセボ群 N = 211 であった。

[e] 評価尺度は、1=非常に良くなった、2=かなり良くなった、3=わずかに良くなった、4=変わらない、5=わずかに悪くなった、6=かなり悪くなった、7=非常に悪くなった。

[f] 投与群間比較の p 値は、分散分析（ANOVA）により算出した。

[g] 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表に含めた。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：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-46.1、14.2-46.2、14.2-49.1、14.2-49.2、14.2-52.1、14.2-52.2、14.2-55.1、14.2-55.2、14.2-58.1 及び 14.2-58.2；ISE （5.3.5.3） Table 4-33.1、4-33.2、4-53.1、4-53.2、4-63.1、4-63.2、4-73.1、4-73.2、4-93.1 及び 4-93.2

3.3.3　ベースライン時の CFL の程度別の解析

主要評価時点に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合は、114 試験の全ての投与群及び海外第 3 相 098 試験と 099 試験の併合群において、ベースライン時の CFL の程度が中等度であった被験者が高度であった被験者に比べて高かった（表 3.3.3-1）。しかし、副次的な FWS-A／FWS レスポンダーの定義（最大緊張時及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善）、SGA-CFL スコア及び SPA レスポンダーに基づく、ベースライン時の CFL の程度別のその他の有効性解析では、ベースライン時の CFL の程度が中等度であった部分集団と高度であった部分集団の治療効果の差はごくわずかであった。

国内 114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合解析において、有効性の主要評価時点及び治療サイクル 1 のほとんどの来院時に、本剤とプラセボの間に統計学的有意差（114 試験：$p \leq 0.039$、098 と 098 試験：$p < 0.001$）が、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が中等度であった部分集団、及び高度であった部分集団ともに認められた。国内 114 試験では、いずれの評価項目についても、ベースライン時の CFL の程度別の両部分集団ともに、本剤 24 単位群と 12 単位群の間に統計学的有意差は認められなかった。例外として、本剤 24 単位群のベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が高度であった被験者は、12 単位群のベースライン時の CFL の程度が高度であった被験者に比べ、FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーの割合及び SGA-CFL 平均スコアが統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.049$）。

有効性の主要評価項目の解析では、ベースライン時の CFL の程度が中等度であった被験者は、ベースライン時の程度が高度であった被験者に比べて、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった割合が高かった。これは、「CFL の程度が『なし』又は『軽度』」というレスポンダーの定義が、ベースライン時の CFL の程度が中等度であった被験者（評価項目の達成には 1 段階のみの改善が必要であった）はベースライン時の程度が高度であった被験者（評価項目の達成には 2 段階の改善が必要であった）に比べて達成しやすかったためであり、予測されていたことである。

表 3.3.3-1 治療サイクル 1 の 30 日目におけるベースライン時の FWS-A／FWS 程度別の部分集団解析の要約
（114 試験及び海外 098 試験と 099 試験の併合、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	国内 114 試験 本剤 24 単位群 中等度（N = 51）	国内 114 試験 本剤 24 単位群 高度（N = 53）	国内 114 試験 本剤 12 単位群 中等度（N = 49）	国内 114 試験 本剤 12 単位群 高度（N = 50）	国内 114 試験 プラセボ群 中等度（N = 47）	国内 114 試験 プラセボ群 高度（N = 50）	国内 114 試験 p 値[a] 中等度/高度 24 単位 vs プラセボ	国内 114 試験 p 値[a] 中等度/高度 12 単位 対 プラセボ	国内 114 試験 p 値[a] 中等度/高度 24 単位対 12 単位	海外 098 試験と 099 試験の併合 本剤 24 単位群 中等度（N = 224）	海外 098 試験と 099 試験の併合 本剤 24 単位群 高度（N = 304）	海外 098 試験と 099 試験の併合 プラセボ群 中等度（N = 225）	海外 098 試験と 099 試験の併合 プラセボ群 高度（N = 304）	海外 098 試験と 099 試験の併合 p 値[b] 中等度/高度 24 単位 対 プラセボ
アジア人用顔面皺尺度/顔面皺尺度解析															
CFL の程度が「なし」又は「軽度」															
最大緊張時	レスポンダーの割合（n/N）	86.3%（44/51）	50.9%（27/53）	79.6%（39/49）	34.0%（17/50）	14.9%（7/47）	2.0%（1/50）	< 0.001	< 0.001	0.376	83.5%（187/224	42.4%（129/304）	9.8%（22/225）	1.0%（3/304）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	71.4%（57.5、85.3）	48.9%（34.9、63.0）	64.7%（49.5、79.9）	32.0%（18.3、45.7）	-	-	< 0.001	< 0.001	0.084	73.7%（67.5、79.9	41.4%（35.8、47.1）	-	-	< 0.001
CFL の程度が 1 段階以上改善															
最大緊張時	レスポンダーの割合（n/N）	86.3%（44/51）	75.5%（40/53）	79.6%（39/49）	72.0%（36/50）	14.9%（7/47）	20.0%（10/50）	< 0.001	< 0.001	0.376	83.5%（187/224）	80.9%（246/304）	9.8%（22/225）	11.8%（36/304）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	71.4%（57.5、85.3）	55.5%（39.4、71.5）	64.7%（49.5、79.9）	52.0%（35.3、68.7）	-	-	< 0.001	< 0.001	0.690	73.7%（67.5、79.9）	69.1%（63.4、74.8）	-	-	< 0.001
平静時[d]	レスポンダーの割合（n/N）	61.7%（29/47）	61.5%（32/52）	45.5%（20/44）	42.0%（21/50）	9.4%（3/32）	22.4%（11/49）	< 0.001	< 0.001	0.122	68.4%（143/209）	60.6%（183/302）	15.6%（33/211）	11.9%（36/302）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	52.3%（35.1、69.5）	39.1%（21.4、56.7）	36.1%（18.2、53.9）	19.6%（1.6、37.5）	-	-	< 0.001	0.039	0.049	52.8%（44.8、60.8）	48.7%（42.1、55.3）	-	-	< 0.001

被験者の報告によるアウトカム解析													
SGA-CFL[e]													
スコア	平均値（SD） 中央値 最小値、最大値 Diff[c]（95% CI）	2.5（0.78） 3.0 1、4 -1.0 （-1.3、-0.8）	2.5 （0.95） 3.0 1、4 -1.2 （-1.5、-1.0）	2.7 （0.86） 3.0 1、4 -0.9 （-1.2、-0.6）	2.9 （0.86） 3.0 1、4 -0.9 （-1.2、-0.6）	3.6 （0.50） 4.0 3、4 -	3.7 （0.49） 4.0 2、4 -	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.452 0.042	2.1（0.94） 2.0 1,4 NA （NA）	2.6（1.10） 3.0 1、7 -1.3 （-1.5,-1.1）	3.8 （0.67） 4.0 1、6 -	3.9 （0.55） 4.0 1、6 -	<0.001[f] <0.001[f]
年齢の自己認識													
ベースライン時より若く見えると回答した被験者[g]	レスポンダーの割合（n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	29.2% （14/48） 24.6% （10.4、38.9）	34.6% （18/52） 24.2% （8.6、39.8）	32.6% （15/46） 28.1% （13.2、42.9）	28.6% （14/49） 18.2% （2.8、33.5）	4.5% （2/44） -	10.4% （5/48） -	0.002 0.004	<0.001 0.025	0.719 0.516	39.9% （75/188） 27.9% （19.4、36.3）	37.3% （97/260） 29.0% （22.3、35.8）	12.0% （22/183） -	8.3% （22/265） -	<0.001 <0.001

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = 差；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；Pct Diff =%差；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する被験者の総合的評価
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 FWS-A 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。
[c] レスポンダーの割合又は LS 平均の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
[d] 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。治験責任（分担）医師がベースライン時の平静時の程度を「なし」と評価した 33 例（本剤 24 単位 17 例、プラセボ 16 例）は解析から除外した。
[e] 回答の尺度は、1=非常に良くなった、2=かなり良くなった、3=わずかに良くなった、4=変わらない、5=わずかに悪くなった、6=かなり悪くなった、7=非常に悪くなった。
[f] 投与群間比較の p 値は、分散分析により算出した。
[g] 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表に含めた。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：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-47.1、14.2-47.2、14.2-50.1、14.2-50.2、14.2-53.1、14.2-53.2、14.2-56.1、14.2-56.2、14.2-59.1 及び 14.2-59.2；ISE （5.3.5.3） Table 4-35.1、4-35.2、4-55.1、4-55.2、4-65.1、4-65.2、4-75.1、4-75.2、4-95.1 及び 4-95.2

3.3.4　部分集団の有効性に関する全般的な結論

FWS-A／FWS レスポンダー、SGA-CFL スコア及び SPA レスポンダーに基づく効果反応の解析では、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。国内 114 試験の有効性の主要評価項目（最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成）について、若年層の被験者（≤50 歳）は高齢層の被験者（>50 歳）に比べ、またベースライン時の最大緊張時の CFL の程度が中等度であった被験者は高度であった被験者に比べ、レスポンダーの割合が高かった。しかし、これらの知見は、レスポンダーの定義をベースライン時の CFL の程度が中等度であった被験者の方が高度であった被験者より達成しやすい、「最大緊張時で『なし』又は『軽度』になった被験者」とした場合に限られた。ベースライン時の人口統計学的特性を見ると、若年層の部分集団はベースライン時の 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、そのために若年層の部分集団は CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合が大きかったと考えられる。

男性に比較して女性においてより大きな治療効果が認められたものの、全体としては男女とも本剤にプラセボと比べて統計学的に有意な治療効果が認められた。全般に、男性は女性に比べ試験に参加した被験者の数が少なかったため、男女別の解析には限界があった。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CFL に対する本剤の海外臨床試験で検討した用量は、海外第 2 相試験が 6～36 単位、海外第 3 相試験が 24 単位であった。本剤による CFL 治療の承認用量は、全ての既承認国で 24 単位である。

CFL に対する本剤の国内臨床試験で検討した用量は、第 3 相 114 試験が 24 単位及び 12 単位、第 3 相 122 試験が CFL と GL の同時治療に対して 44 単位及び 32 単位（CFL に 12 単位又は 24 単位及び GL に 20 単位）であった。本剤による CFL 治療の有効性は、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 治療をプラセボとの比較によって検討した 114 試験結果により示された。122 試験では、プラセボ群の設定がなく、主要評価項目及び副次的評価項目の設定もなかったが、本剤の単回投与及び反復投与による CFL と GL の同時治療の安全性及び有効性が裏付けられた。

海外第 2 相試験では、本剤 36 単位が CFL 治療として安全かつ有効であることが示されている。しかし、被験者の満足度データの解析結果は、より低用量の方が審美的に望ましい結果が得られるとする医学文献（Fagien 及び Carruthers、2008）を支持するものであった。36 単位が 24 単位に比べさらなるベネフィットをもたらすということはなく、12 単位は 24 単位に比べ、ほとんどの評価項目についてレスポンダーの割合が一貫して低かった（5.3.5.1：191622-512 試験及び 191622-514 試験 治験総括報告書）。これらのデータより、24 単位が海外第 3 相試験の用量として適切であると判断した。しかし、これら第 2 相用量決定試験の対象は主に白人であった。日本人における適切な用量を調べるために、国内試験では CFL に対する用量として本剤 24 単位及び 12 単位を検討した。

本剤投与はプラセボに比べ、24 単位（国内 114 試験並びに海外 098 試験、099 試験及び 104 試験）、12 単位（国内 114 試験）ともに、第 3 相試験で検討した全ての有効性評価項

目について、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるな改善が認められた。本剤 24 単位は 12 単位に比べ、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点で、FWS-A に基づく有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について、レスポンダーの割合が数値的に大きかった。これらの有効性に関する結果は、CFL の治療用量として本剤 24 単位が妥当であることを示している。

国内 114 試験では、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目である最大緊張時におけるレスポンダーの定義（CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者又は 1 段階以上改善した被験者）に基づく効果持続時間の中央値は、本剤 12 単位群（12.1～13.1 週）より 24 単位群（13.6～16.9 週）の方が長かった。企業中核データシート（第 17 版）及びボトックスビスタ®注用 50 単位の添付文書（適応：GL、2015）で推奨されている本剤の最小投与間隔は 3 箇月であることから、効果持続時間は臨床的に重要な事項である。114 試験の結果では、本剤 12 単位の効果持続時間の中央値は一貫して 3 箇月未満であったのに対し、本剤 24 単位の効果持続時間の中央値は一貫して 3 箇月以上であった。治療効果が最小治療間隔の 3 箇月間持続しない場合、本剤 12 単位は CFL 治療を求める多くの患者にとって至適用量ではない可能性が考えられる。

さらに、122 試験及び GL を適応とする臨床試験の結果にみられたように、GL における効果持続時間は CFL における効果持続時間に比べて長い傾向にある。CFL に対する 24 単位と 10 単位から 20 単位の間の GL への適量を組み合わせることにより、最適な治療効果が得られる、すなわち CFL 領域、GL 領域とも効果持続時間をほぼ同様にし、再治療スケジュールを一致させることができると考えられる。

以上、国内第 3 相試験の結果及びそれを裏付ける海外試験の結果から、本剤 24 単位による CFL 治療は、成人における中等度から高度の CFL の外見の改善に有効であることが示された。国内 114 試験では、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点で、FWS-A に基づく有効性の主要評価項目及び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一貫して数値的に高かった。また、本剤 24 単位は 12 単位に比べ、効果持続時間の中央値が長かった。本剤の全有効性データを考慮すると、本剤の CFL 治療には最小投与間隔を 3 箇月として本剤 12～24 単位が推奨される。

5　効果の持続、耐薬性

本項では、プラセボ対照第 3 相試験（国内 114 試験並びに海外 098 試験及び 099 試験）の治療サイクル 1 のデータに基づき、本剤による CFL 治療の効果持続時間について考察する。また、本剤反復投与の CFL に対する有効性について、2 回以上の治療サイクルを設定した試験（国内 114 試験並びに海外 099 試験及び 104 試験）のデータに基づき考察する。

5.1　効果持続時間

国内 114 試験では、効果持続時間は、主要評価時点においてレスポンダーであった被験者の最大緊張時の CFL の程度が「中等度」又は「高度」に戻るまでの時間の中央値を Kaplan-Meier 法によって推定した。次の 3 種類のレスポンダーの定義について、効果持続時間を解析した：1） 最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、2）最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者、3） 平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者。効果持続時間の推定には、治験薬投与から被験者が最初に効果消失

基準に合致した来院日までの日数を用いた。海外 098 試験及び 099 試験においても、これらの 3 種類のレスポンダーの定義を用いて、同様の解析を実施した。いずれの試験でも、「最大緊張時」に基づくレスポンダーの定義は、顔に皺が現れる原因になる筋肉の動きを低下させる本剤の作用機序と直接関連する。「最大緊張時」での CFL の程度の改善は「平静時」の CFL の程度にも影響すると考えられるため、これらのデータは本剤の治療効果の追加情報として示す。

国内 114 試験と海外 098 試験及び 099 試験では治療サイクル 1 後の追跡期間が異なり、治験デザインが異なったため、解析に影響があった。国内 114 試験では、被験者は治療サイクル 2～5 を受けるためにはあらかじめ規定された再治療基準を満たさなければならなかった。再治療基準の主な項目は、最大緊張時の CFL の程度が中等度以上であること、並びに最終投与から 3 箇月以上経過していることであった。効果持続時間の評価期間は、390 日目の最終治験来院までとした。海外 098 試験では、この評価期間は 150 日目の最終治験来院までとし、海外 099 試験では 120 日目に予定された再治療（CFL の程度は問わず）とした。その結果、各試験とも再治療又は治験終了により効果持続時間の評価期間が、特に平静時の CFL の程度について短くなった。

国内 114 試験では、本剤 24 単位群の効果持続時間の中央値は、レスポンダーを最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義した場合は 95.0 日、1 段階以上改善した被験者と定義した場合は 118 日（それぞれ 13.6 週及び 16.9 週に相当）と推定された（表 5.1-1）。本剤 12 単位群の効果持続時間の中央値は本剤 24 単位群より短く、レスポンダーの定義を CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義した場合は 85.0 日、1 段階以上改善した被験者と定義した場合は 92.0 日（それぞれ 12.1 週及び 13.1 週に相当）と推定された。

海外 099 試験の結果は、3 種類のレスポンダーの定義を用いたいずれの解析でも、国内 114 試験の本剤 24 単位群における結果と同様であった。海外 098 試験の本剤 24 単位群において、3 種類のレスポンダーのいずれの定義でも、効果持続時間の中央値が国内 114 試験及び海外 099 試験に比べわずかに長かった（表 5.1-1）。これらの試験を通して、効果持続時間（最小値、最大値、標準偏差）の被験者間の差は大きかったが、中央値の信頼区間より、最大緊張時の CFL の解析で効果持続時間が最も短かったのは国内 114 試験の本剤 12 単位群であった。

表 5.1-1 Kaplan-Meier 法による治療サイクル 1 の効果持続時間の中央値（本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群）（114 試験、098 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験		海外 098 試験	海外 099 試験
レスポンダーの定義	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）
最大緊張時で「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
SD	47.22	30.07	34.96	25.60
最小値、最大値（日数）	54、267	53、176	28、164	22、128
中央値の 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
最大緊張時で 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
SD	42.75	28.09	33.01	24.11
最小値、最大値（日数）	54、267	53、209	28、164	22、149
中央値の 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
平静時に 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
SD	36.92	29.10	35.65	24.42
最小値、最大値（日数）	56、239	57、209	28、164	22、149
中央値の 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

CI = 信頼区間、ITT = intent-to-treat、NA = 該当せず、SD = 標準偏差
持続時間 = 治験薬投与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。
治療サイクルの 30 日目来院までに治験を終了した被験者は、当該サイクルから除外した。
[a] 治療サイクル 1 の終了に至り、治療サイクル 1 の 90 日目以降の値が欠測している又はノンレスポンダーになる前に治験を終了したレスポンダーは打ち切りとした。
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-43.1、14.2-43.2 及び 14.2-43.3、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-79.1、14.2-79.3 及び 14.2-79.8 並びに 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-93.1、14.2-93.3 及び 14.2-93.8

5.2 CFL 領域への反復投与の有効性

国内 114 試験で CFL に対して 13 箇月間に最大 5 回の治療サイクルを受ける投与群に無作為に割り付けられた被験者、及び海外 104 試験で CFL に対して 1 年間に最大 4 回の治療サイクルを受ける投与群に無作為に割り付けられた被験者のデータを示す。

国内 114 試験では、本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 12 単位／12 単位群に割り付けられた被験者は、再治療基準に基づいて最大 5 回の治療サイクルを受けることができた。114 試験の第 1 期（6 箇月間）にプラセボ群に割り付けられた被験者は、最大 2 回の治療サイクルでプラセボの投与を受け、その後第 2 期には最大 3 回の治療サイクルで本剤の投与を受けることができた。

海外 104 試験では、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群及びプラセボ／プラセボ群に割り付けられた被験者は、CFL 又は CFL 及び GL に対して最大 4 回の治療サイ

クルを受けた（海外 099 試験における 2 回の治療を含む）。プラセボ／本剤 44 単位群に割り付けられた被験者は、CFL 及び GL に対して最大 2 回本剤の投与を受けた。099 試験を完了し 104 試験に登録された被験者のみが最大 4 回の治療サイクルを受けることができたため、104 試験の被験者のみ各治療サイクルの解析対象とした。本項の図表では、「海外 104 試験」と表示する。

国内 114 試験及び海外 104 試験において 1 回、2 回、3 回、4 回又は 5 回の治療サイクルを受けた被験者数を表 5.2-1 にまとめる。

表 5.2-1 CFL 領域への治療サイクルを受けた被験者数（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験			海外 104 試験	
	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	本剤 24 単位群	プラセボ群
1 回の治療サイクル	104	99	97	227	197[a]
2 回の治療サイクル	97	97	93	227	197[a]
3 回の治療サイクル	89	95	NA[b]	223	95[c]
4 回の治療サイクル	73	82	NA[b]	149	73[c]
5 回の治療サイクル	40	42	NA[b]	NA[d]	NA[d]

ITT = intent to treat ; NA = 該当せず
注：国内 114 試験では、全ての被験者が 1 日目に治療サイクル 1 を受け、再治療基準を基づいて治療サイクル 2、3、4 及び 5 を受けることができた。099 試験（104 試験の治療サイクル 1 及び 2）では、全ての投与群に治験実施計画書に従って 1 日目及び 120 日目にそれぞれ治療サイクル 1 及び 2 が実施された。104 試験では、再治療基準に基づいて治療サイクル 3 及び 4 が実施された。
[a] 治療サイクル 1 及び 2 では CFL 領域にプラセボを投与するプラセボ／プラセボ群及びプラセボ／本剤 44 単位群（099 試験の「プラセボ群」）の被験者を含む
[b] 国内 114 試験では、治療サイクル 3、4 及び 5 は本剤投与のみであった。
[c] プラセボ／プラセボ群の被験者のみ
[d] 099 試験と 104 試験を合わせると、最大 4 回の治療サイクルを受けることができた。
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-2.1 及び 191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1

国内 114 試験（本剤 24 単位及び 12 単位）並びに海外 098 試験及び 099 試験（24 単位）のデータより、本項で示す評価項目のほとんどについて、本剤 24 単位及び 12 単位は、プラセボに比べて統計学的に優位であることが示された。114 試験では、FWS-A に基づく主要評価項目及び副次的評価項目について、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点において本剤 24 単位群は 12 単位群に比べて有効性の反応が大きい傾向が認められた。

5.2.1 FWS-A／FWS を用いて評価した CFL の程度の改善

国内 114 試験及び海外 104 試験の各治療サイクルの 30 日目におけるレスポンダーの割合を、治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価したデータに基づく次の 3 種類のレスポンダーの定義を用いて要約した：最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者（表 5.2.1-1）、最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者（表 5.2.1-2）及び 平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者（表 5.2.1-3）。

国内 114 試験の全てのレスポンダーの定義について、治療サイクル 1 及び 2 を通して、本剤 24 単位群及び 12 単位群にプラセボに比べて統計学的に有意に大きな CFL の程度の改善がみられた（$p < 0.001$）（表 5.2.1-1）。治療サイクル 1 及び 2 に比べ、プラセボ対照ではない治療サイクル 3、4 及び 5 の最長 13 箇月にわたる治療では、本剤 24 単位群及び 12

単位群のレスポンダーの割合は同程度又はわずかに低かった。各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点で、FWS-A に基づく全てのレスポンダーの定義において、本剤 24 単位群は 12 単位群に比べてレスポンダーの割合が数値的に高かった。

104 試験の全てのレスポンダーの定義について、プラセボに比べて統計学的に有意に大きな CFL の程度の改善が、全ての治療サイクルの 30 日目に本剤 24 単位群に認められた（$p < 0.001$）。

治療サイクル 1、2、3 及び 4 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合は、海外 104 試験の本剤 24 単位群に比べて国内 114 試験の本剤 24 単位群及び 12 単位群で大きかった。治療サイクル 1 の結果（3.2.1 項を参照）と同様に、この傾向は、114 試験と 104 試験では全体集団のベースライン時の CFL の程度に差があり、114 試験の被験者は 104 試験の被験者に比べ、ベースライン時の CFL が比較的軽度であったことによるものと考えられる（表 3.1.2.2-1 を参照）。ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者をより多く有する集団は、高度の被験者が多い集団に比べ、CFL の程度が「なし」又は「軽度」になる被験者の割合が大きいと予測された。

レスポンダーを最大緊張時の程度が 1 段階以上改善した被験者と定義した場合、本剤 24 単位群におけるレスポンダーの割合は治療サイクル 3 及び 4 において、また国内 114 試験が海外 104 試験に比べてわずかに高かった。

レスポンダーを平静時の程度が 1 段階以上改善した被験者と定義した場合、本剤 24 単位群における国内 114 試験の治療サイクル 1、2、3 及び 4 のレスポンダーの割合は、海外 104 試験と同等であった。いずれの試験のいずれの投与群においても、治療サイクル 1 に比べそれ以降の治療サイクル（治療サイクル 2、3、4 及び 5）でレスポンダーの割合が高かった。

表 5.2.1-1　治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が各治療サイクルの 30 日目に「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値[a]					p 値[b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位 対 プラセボ
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	68.3%（71/104）	56.6%（56/99）	8.2%（8/97）	< 0.001	< 0.001	0.056	58.6%（133/227）	2.0%（4/197）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	60.0%（49.5、70.5）	48.3%（37.1、59.5	-				56.6%（49.9、63.3）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	68.0%（66/97）	59.8%（58/97）	7.7%（7/91）	< 0.001	< 0.001	0.133	59.0%（134/227）	3.6%（7/197）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	60.3%（49.6、71.1）	52.1%（40.9、63.3）	-				55.5%（48.6、62.4）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	71.9%（64/89）	63.2%（60/95）	NA	NA	NA	NA	56.5%（126/223）	1.1%（1/95）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					55.4%（48.6、62.3）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	67.1%（49/73）	61.0%（50/82）	NA	NA	NA	NA	45.6%（68/149）	4.1%（3/73）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					41.5%（32.3、50.7）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	65.0%（26/40）	42.9%（18/42）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；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；n/N = レスポンダー数/総被験者数；Pct Diff = %差

注：114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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。

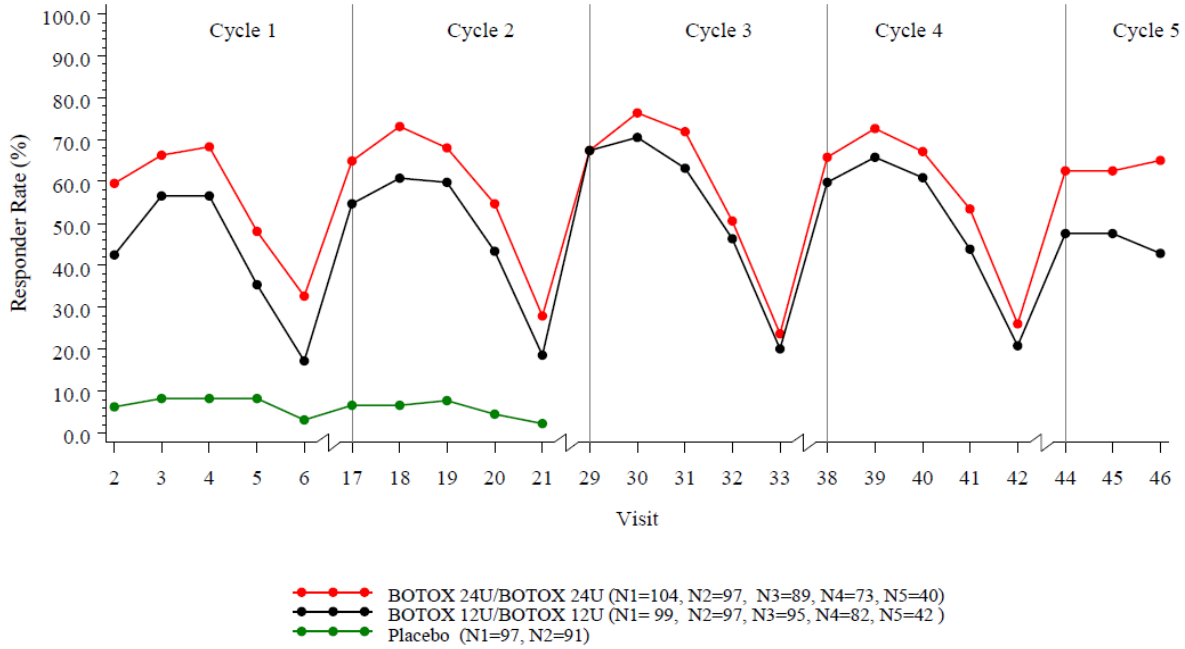
[b] 投与群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により算出した。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1.1 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-7.1

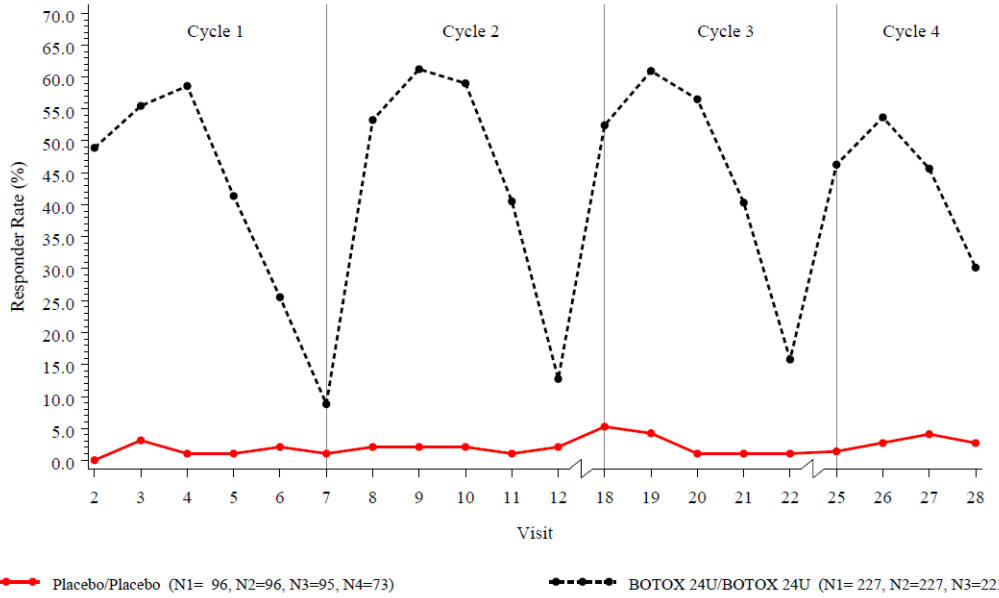
国内 114 試験及び海外 104 試験の全ての治療サイクルにおける治療に対する反応（FWS-A／FWS を用いた評価で最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」）をそれぞれ図 5.2.1-1 及び図 5.2.1-2 に示す。

図 5.2.1-1 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群、本剤 12 単位/12 単位群及びプラセボ群）（全ての治療サイクル、114 試験、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 ; 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
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。
注：被験者によって再治療基準を満たした時期が異なるので、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 日目までのデータを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-1

図 5.2.1-2　治験責任（分担）医師が FWS 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」になった被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群及びプラセボ/プラセボ群）（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 = 治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；N3 = 治療サイクル 3 の被験者数；N4 = 治療サイクル 4 の被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；TX 2 = 治療サイクル 2；TX 3 = 治療サイクル 3；TX 4 = 治療サイクル 4；U = 単位
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、7 回目の来院=TX 1 120 日目、8 回目の来院= TX 2 の 1 週目、9 回目の来院=TX 2 の 2 週目、10 回目の来院=TX 2 の 30 日目、11 回目の来院=TX 2 の 60 日目、12 回目の来院=TX 2 の 90 日目、18 回目の来院=TX 3 の 1 週目、19 回目の来院=TX 3 の 2 週目、20 回目の来院=TX 3 の 30 日目、21 回目の来院=TX 3 の 60 日目、22 回目の来院=TX 3 の 90 日目、25 回目の来院=TX 4 の 1 週目、26 回目の来院=TX 4 の 2 週目、27 回目の来院=TX 4 の 30 日目、28 回目の来院=TX 4 の 60 日目
欠測値は、各治療サイクル終了までの来院については次回の治療又は治験終了まで、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-4

表 5.2.1-2 治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が各治療サイクルの 30 日目に 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値 [a]					p 値 [b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位 対 プラセボ
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	80.8%（84/104）	75.8%（75/99）	17.5%（17/97）	< 0.001	< 0.001	0.382	78.9%（179/227）	8.1%（16/197）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	63.2%（52.5、73.9）	58.2%（46.9、69.6）	-				70.7%（64.2、77.3）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	82.5%（80/97）	79.4%（77/97）	19.8%（18/91）	< 0.001	< 0.001	0.550	79.7%（181/227）	13.2%（26/197）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	62.7%（51.5、73.8）	59.6%（48.1、71.1）	-				66.5%（59.5、73.6）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	89.9%（80/89）	87.4%（83/95）	NA	NA	NA	NA	79.4%（177/223）	14.7%（14/95）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					64.6%（55.7、73.5）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	90.4%（66/73）	76.8%（63/82）	NA	NA	NA	NA	73.8%（110/149）	13.7%（10/73）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					60.1%（49.5、70.7）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	80.0%（32/40）	71.4%（30/42）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；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；n/N = レスポンダー数/総被験者数；NA = 該当せず；Pct Diff = %差

注：114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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。

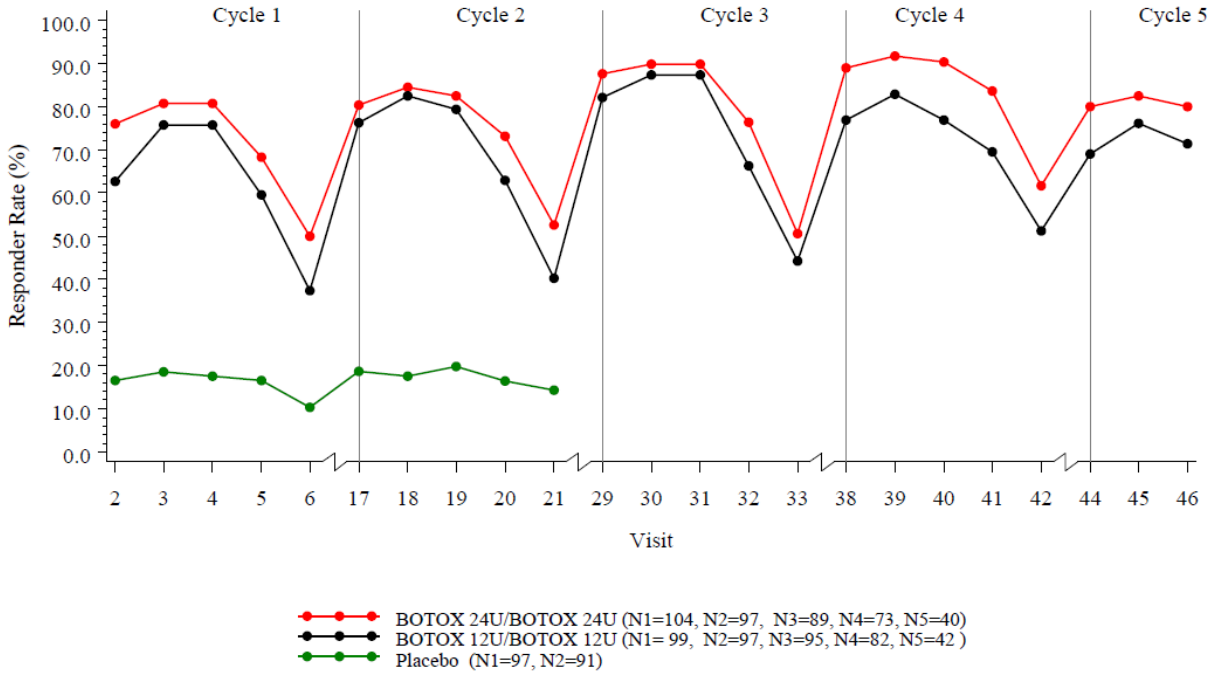
[b] 投与群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により算出した。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-4 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-14

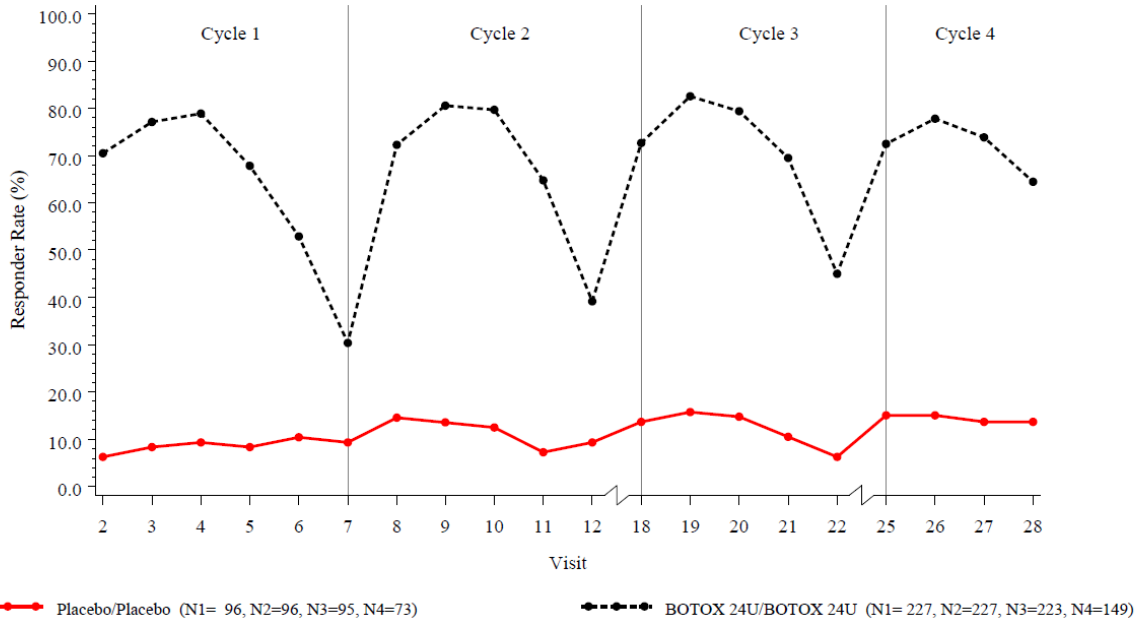
国内 114 試験及び海外 104 試験の全ての治療サイクルにおける治療に対する反応（最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善）をそれぞれ図 5.2.1-3 及び図 5.2.1-4 に示す。

図 5.2.1-3 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 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群、本剤 12 単位/12 単位群及びプラセボ群）（全ての治療サイクル、114 試験、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；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
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。
注：被験者によって再治療基準を満たした時期が異なるので、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 日目までのデータを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Figure 14.2-2

図 5.2.1-4 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群及びプラセボ/プラセボ群）（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 = 治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；N3 = 治療サイクル 3 の被験者数；N4 = 治療サイクル 4 の被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；TX 2 = 治療サイクル 2；TX 3 = 治療サイクル 3；TX 4 = 治療サイクル 4；U = 単位
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、7 回目の来院=TX 1 120 日目、8 回目の来院=TX 2 の 1 週目、9 回目の来院=TX 2 の 2 週目、10 回目の来院=TX 2 の 30 日目、11 回目の来院=TX 2 の 60 日目、12 回目の来院=TX 2 の 90 日目、18 回目の来院=TX 3 の 1 週目、19 回目の来院=TX 3 の 2 週目、20 回目の来院=TX 3 の 30 日目、21 回目の来院=TX 3 の 60 日目、22 回目の来院=TX 3 の 90 日目、25 回目の来院=TX 4 の 1 週目、26 回目の来院=TX 4 の 2 週目、27 回目の来院=TX 4 の 30 日目、28 回目の来院=TX 4 の 60 日目
欠測値は、各治療サイクル終了までの来院については次回の治療又は治験終了まで、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-6

表 5.2.1-3 治験責任（分担）医師が FWS-A／FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が各治療サイクルの 30 日目に 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値[a]					p 値[b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/ プラセボ群	24 単位 対 プラセボ
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	61.6%（61/99）	43.6%（41/94）	17.3%（14/81）	< 0.001	< 0.001	0.013	64.1%（141/220）	14.2%（27/190）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	44.3%（31.7、57.0）	26.3%（13.4、39.3）	-				49.9%（41.8、57.9）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	67.7%（63/93）	56.5%（52/92）	23.4%（18/77）	< 0.001	< 0.001	0.113	69.1%（152/220）	18.9%（36/190）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	44.4%（31.0、57.8）	33.1%（19.3、47.0）	-				50.1%（41.9、58.4）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	72.9%（62/85）	60.0%（54/90）	NA	NA	NA	NA	71.3%（154/216）	28.6%（26/91）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					42.7%（31.7、53.8）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	73.2%（52/71）	63.6%（49/77）	NA	NA	NA	NA	65.1%（95/146）	15.9%（11/69）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					49.1%（37.5、60.7）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	79.5%（31/39）	60.0%（24/40）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；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；n/N = レスポンダー数/総被験者数；NA = 該当せず；Pct Diff = %差

注：ベースライン時に FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度が「軽度」以上の被験者のみを平静時の 1 段階以上改善の解析対象とした。114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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。

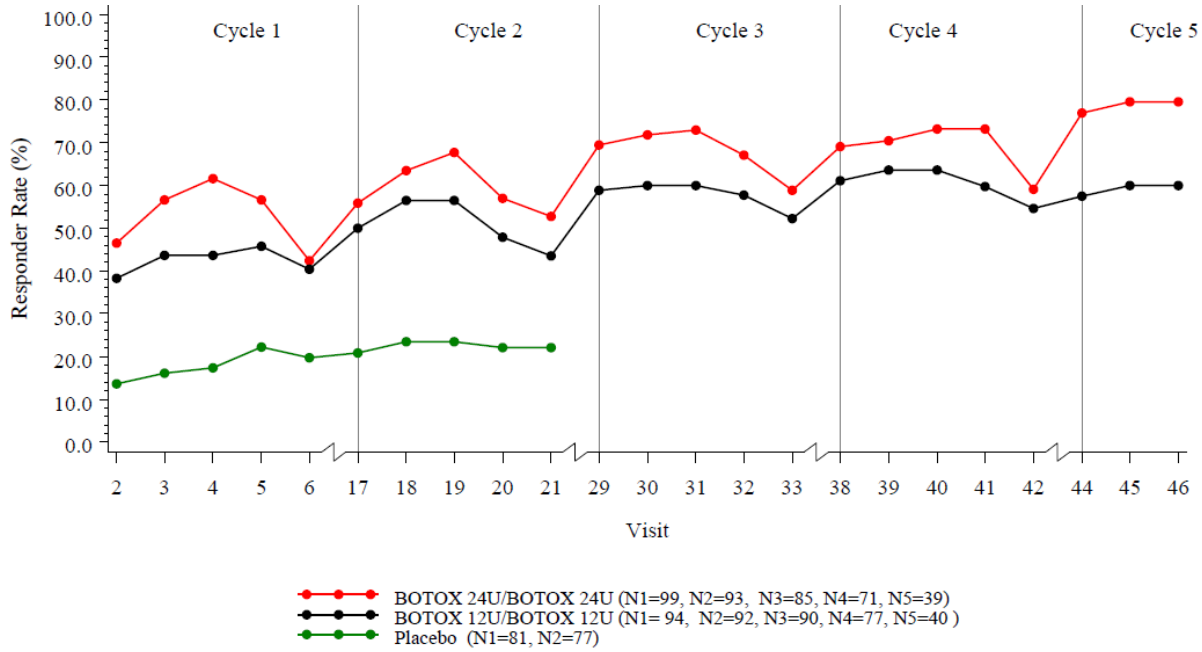
[b] 投与群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により算出した。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-5 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-18

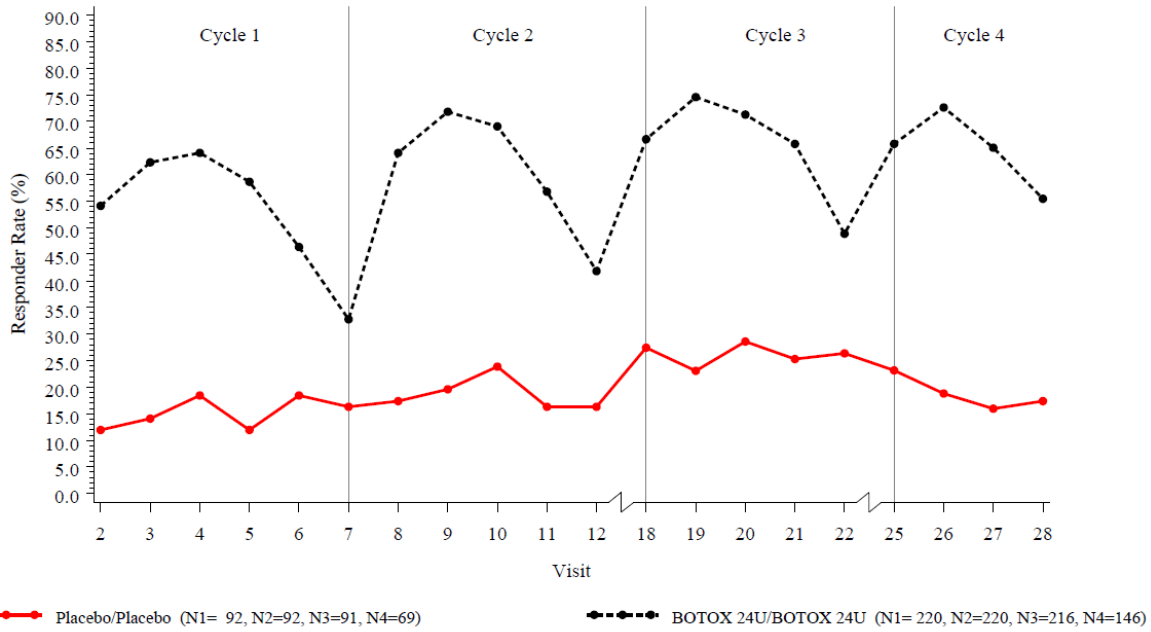
国内 114 試験及び海外 104 試験の全ての治療サイクルにおける治療に対する反応（平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善）をそれぞれ図 5.2.1-5 及び図 5.2.1-6 に示す。

図 5.2.1-5 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群、本剤 12 単位/12 単位群及びプラセボ群）（全ての治療サイクル、114 試験、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；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
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。
注：被験者によって再治療基準を満たした時期が異なるので、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 日目までのデータを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-3

図 5.2.1-6 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（本剤 24 単位/24 単位群及びプラセボ/プラセボ群）（全ての治療サイクル、104 試験、ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 = 治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；N3 = 治療サイクル 3 の被験者数；N4 = 治療サイクル 4 の被験者数；TX 1 = 治療サイクル 1；TX 2 = 治療サイクル 2；TX 3 = 治療サイクル 3；TX 4 = 治療サイクル 4；U = 単位
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、7 回目の来院=TX 1 120 日目、8 回目の来院=TX 2 の 1 週目、9 回目の来院=TX 2 の 2 週目、10 回目の来院=TX 2 の 30 日目、11 回目の来院=TX 2 の 60 日目、12 回目の来院=TX 2 の 90 日目、18 回目の来院=TX 3 の 1 週目、19 回目の来院=TX 3 の 2 週目、20 回目の来院=TX 3 の 30 日目、21 回目の来院=TX 3 の 60 日目、22 回目の来院=TX 3 の 90 日目、25 回目の来院=TX 4 の 1 週目、26 回目の来院=TX 4 の 2 週目、27 回目の来院=TX 4 の 30 日目、28 回目の来院=TX 4 の 60 日目
欠測値は、各治療サイクル終了までの来院については次回の治療又は治験終了まで、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典： 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-8

5.2.2 被験者の報告によるアウトカム評価における改善

本剤反復投与の有効性は、国内 114 試験及び海外 104 試験において SGA-CFL、SPA、FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8、「外見の満足度に関する被験者の評価」及び FLSQ - 総合的満足度（国内 114 試験のみ収集）に基づき検討した。各評価項目におけるレスポンダーの定義（及び、その他の解析を実施した場合はその方法）は 1.3.2 項に記載する。

5.2.2.1 CFL の変化に関する被験者の総合的評価

国内 114 試験では、本剤 24 単位群及び 12 単位群は治療サイクル 1 及び 2 のレスポンダーの割合がプラセボに比べて統計学的に有意に大きかった（$p < 0.001$）（表 5.2.2.1-1）。治療サイクル 1 及び 2 と比較して、本剤 24 単位群及び 12 単位群におけるレスポンダーの割合は、プラセボ対照ではない治療サイクル 3、4 及び 5 の最長 13 箇月の治療にわたり同程度であった。本剤 24 単位群におけるレスポンダーの割合は、各治療サイクルの 90 日目までのほとんどの評価時点で、本剤 12 単位群を数値的に上回った。

104 試験では、4 回の治療サイクル全てにおいて、30 日目のレスポンダーの割合は本剤 24 単位群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。

本剤 24 単位群のレスポンダーの割合は、国内 114 試験の治療サイクル 1、2、3 及び 4 において海外 104 試験と同等であった。

表 5.2.2.1-1 CFL の変化に関する被験者の総合的評価（SGA-CFL）に基づくレスポンダー（CFL の外見が「かなり良くなった」又は「非常に良くなった」と回答した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値[a]					p 値[b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位対 プラセボ	12 単位対 プラセボ	24 単位対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位対 プラセボ
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	49.0%（51/104）	39.4%（39/99）	1.0%（1/97）	< 0.001	< 0.001	0.166	52.4%（119/227）	4.1%（8/197）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	48.0%（38.2、57.8）	38.4%（28.5、48.2）	-				48.4%（41.3、55.4）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	52.6%（51/97）	46.4%（45/97）	8.8%（8/91）	< 0.001	< 0.001	0.383	51.1%（116/227）	3.0%（6/197）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	43.8%（32.3、55.3）	37.6%（26.1、49.1）	-				48.1%（41.1、55.0）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	46.1%（41/89）	47.4%（45/95）	NA	NA	NA	NA	56.5%（126/223）	5.3%（5/95）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					51.2%（43.3、59.1）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	46.6%（34/73）	48.8%（40/82）	NA	NA	NA	NA	51.0%（76/149）	4.1%（3/73）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					46.9%（37.7、56.1）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	47.5%（19/40）	38.1%（16/42）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；NA = 該当せず；Pct Diff = %差；SGA-CFL = CFL の変化に関する被験者の総合的評価

注：レスポンダーとは、SGA-CFL に基づいて CFL の外見が 「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と回答した被験者とした。114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-33 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-26

国内 114 試験では、治療サイクル 1 及び 2 の 30 日目の平均 SGA-CFL スコアは、本剤 24 単位群及び 12 単位群がプラセボに比べて統計学的に有意に低かった（CFL の外見が改善したと認識していることを示す）（$p < 0.001$）。プラセボ対照ではない治療サイクル 3、4 及び 5 の 30 日目の平均スコアは、プラセボ対照サイクルと同等であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-32）。同様に、104 試験では 4 回の治療サイクルを通して、本剤 24 単位群がプラセボを統計学的に有意に上回る結果が認められた。したがって、国内及び海外の第 3 相試験において本剤の投与を受けた被験者は、プラセボの投与を受けた被験者に比べ、CFL の外見の改善をより大きく認識し、この認識は持続したことが示唆された。

5.2.2.2　年齢の自己認識

国内 114 試験では、本剤 24 単位群及び 12 単位群は治療サイクル 1 及び 2 のレスポンダーの割合がプラセボに比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 5.2.2.2-1）。治療サイクル 1 及び 2 と比較して、本剤 24 単位群及び 12 単位群におけるレスポンダーの割合は、プラセボ対照ではない治療サイクル 3、4 及び 5 の最長 13 箇月の治療にわたって同程度であった。104 試験では、4 回の治療サイクル全てにおいて、30 日目のレスポンダーの割合は本剤 24 単位群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。

本剤 24 単位群のレスポンダーの割合は、国内 114 試験の治療サイクル 1 から 4 において海外 104 試験と同等であった。

表 5.2.2.2-1 自己認識の年齢が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（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値[a]					p 値[b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位対プラセボ	12 単位対プラセボ	24 単位対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位対プラセボ
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	32.0%（32/100）	30.5%（29/95）	7.6%（7/92）	< 0.001	< 0.001	0.826	34.8%（69/198）	9.8%（16/163）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	24.4%（13.8、35.0）	22.9%（12.2、33.6）	-				25.0%（17.0、33.1）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	36.2%（34/94）	41.5%（39/94）	12.8%（11/86）	< 0.001	< 0.001	0.458	33.3%（66/198）	8.6%（14/163）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	23.4%（11.4、35.4）	28.7%（15.6、40.9）	-				24.7%（16.9、32.6）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	40.2%（35/87）	37.0%（34/92）	NA	NA	NA	NA	38.7%（75/194）	5.1%（4/79）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					33.6%（25.2、42.0）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	39.4%（28/71）	43.2%（35/81）	NA	NA	NA	NA	40.8%（53/130）	6.7%（4/60）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					34.1%（23.6、44.6）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	37.5%（15/40）	28.6%（12/42）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；NA = 該当せず；Pct Diff = %差；SPA = 年齢の自己認識

注：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表に含めた。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。114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-34 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-63

国内 114 試験では、各治療サイクルの 30 日目において、本剤投与被験者はベースライン時より（5 回の治療サイクルを通して）平均 1.8～2.6 歳（本剤 24 単位群）又は 1.4～2.2 歳（本剤 12 単位群）若く見えると認識していたのに対し、プラセボ投与被験者はベースライン時より（2 回の治療サイクルを通して）平均 0.3～0.4 歳若く見えると認識していた（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-36）。海外 104 試験では、各治療サイクルの 30 日目に、本剤 24 単位の投与を受けた被験者がベースライン時より平均 1.7～2.5 歳若く見えると認識していたのに対し、プラセボを投与した被験者はベースライン時より（4 回の治療サイクルを通して）平均 0.0 歳若く見える～0.4 歳老けて見えると認識していた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-65）。

5.2.2.3　顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票

国内 114 試験では、治療サイクル 1 及び 2 の FLO-11 質問 2、5 及び 8 におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群がプラセボに比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.018$）（表 5.2.2.3-1）。治療サイクル 1 及び 2 と比較して、本剤 24 単位群及び 12 単位群におけるレスポンダーの割合は、プラセボ対照ではない治療サイクル 3、4 及び 5 の最長 13 箇月の治療にわたって同程度であった。本剤 24 単位群におけるレスポンダーの割合は、各治療サイクルの 90 日目までのほとんどの評価時点で、本剤 12 単位群を数値的に上回った。全般に、治療サイクル 1 に比べそれ以降の治療サイクルにおいてレスポンダーの割合が高かった。104 試験では、各治療サイクルの 30 日目において、FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 におけるレスポンダーの割合は本剤 24 単位群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.005$）。

FLO-11 質問票の質問 2 及び 8（質問 2「老けて見える」及び質問 8「疲れたように見える」）については、国内 114 試験と海外 104 試験における本剤 24 単位群の結果は同様であった。FLO-11 質問票の質問 5（「魅力的に見えない」）については、国内 114 試験の本剤投与被験者（24 単位及び 12 単位）は治療サイクル 2、3 及び 4 の 30 日目のレスポンダーの割合が海外 104 試験の本剤 24 単位群に比べて高かった。

これらの結果は、国内 114 試験及び海外 104 試験において、本剤の投与を受けた被験者は、顔の皺が外見の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼす心理的影響のより大きな改善を認識し、その認識が最長 13 箇月にわたる複数の治療サイクルで一貫して得られたことを示している。

表 5.2.2.3-1 治療サイクル別の FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 に基づく 30 日目のレスポンダーの割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値 [a]					p 値 [b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位対プラセボ	12 単位対プラセボ	24 単位対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位対プラセボ
FLO-11 質問 2：鏡を見ると、顔のしわのせいで、自分が望むよりも老けて見える									
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	57.3%（59/103）	54.6%（53/97）	32.6%（31/95）	< 0.001	0.002	0.708	54.1%（120/222）	25.0%（47/188）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	24.6%（11.2、38.1）	22.0%（8.3、35.7）	-				29.1%（20.0、38.1）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	61.5%（59/96）	70.5%（67/95）	33.7%（30/89）	< 0.001	< 0.001	0.193	59.0%（131/222）	26.6%（50/188）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	27.8%（13.9、41.6）	36.8%（23.4、50.3）	-				32.4%（23.4、41.5）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	63.6%（56/88）	73.1%（68/93）	NA	NA	NA	NA	63.3%（138/218）	32.6%（30/92）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					30.7%（19.2、42.2）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	72.2%（52/72）	73.2%（60/82）	NA	NA	NA	NA	65.8%（96/146）	28.6%（20/70）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					37.2%（24.1、50.3）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	66.7%（26/39）	76.2%（32/42）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値 [a]					p 値 [b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位 対 プラセボ
FLO-11 質問 5：顔のしわのせいで、自分が望むほど魅力的に見えない									
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	51.0%（52/102）	50.0%（48/96）	21.1%（20/95）	< 0.001	< 0.001	0.892	49.3%（104/211）	19.8%（36/182）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	29.9%（17.2、42.6）	28.9%（16.0、41.9）	-				29.5%（20.6、38.4）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	64.2%（61/95）	60.6%（57/94）	27.0%（24/89）	< 0.001	< 0.001	0.603	50.7%（107/211）	24.7%（45/182）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	37.2%（23.9、50.6）	33.7%（20.2、47.2）	-				26.0%（16.8、35.2）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	63.2%（55/87）	66.7%（62/93）	NA	NA	NA	NA	52.7%（109/207）	26.7%（24/90）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					26.0%（14.6、37.4）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	64.8%（46/71）	66.7%（54/81）	NA	NA	NA	NA	52.6%（72/137）	23.5%（16/68）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					29.0%（15.9、42.1）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	57.9%（22/38）	63.4%（26/41）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値 [a]					p 値 [b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位 対 プラセボ	12 単位 対 プラセボ	24 単位 対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位 対 プラセボ
FLO-11 質問 8：顔のしわのせいで、疲れているように見える									
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	40.0%（40/100）	41.1%（37/90）	23.6%（21/89）	0.018	0.012	0.865	42.7%（91/213）	14.8%（27/182）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	16.4%（3.4、29.4）	17.5%（4.1、31.0）	-				27.9%（19.5、36.3）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	50.5%（47/93）	53.4%（47/88）	31.3%（26/83）	0.011	0.004	0.708	46.0%（98/213）	22.0%（40/182）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	19.2%（5.0、33.5）	22.1%（7.7、36.5）	-				24.0%（15.0、33.0）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	48.2%（41/85）	60.9%（53/87）	NA	NA	NA	NA	49.3%（103/209）	27.3%（24/88）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					22.0%（10.5、33.5）	-	
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	54.3%（38/70）	55.3%（42/76）	NA	NA	NA	NA	48.9%（67/137）	25.8%（17/66）	0.005
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					23.1%（9.7、36.6）	-	
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	45.9%（17/37）	57.5%（23/40）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FLO-11 = 顔の皺による影響（11 項目）についての質問票；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；NA = 該当せず；Pct Diff = %差

注：ベースライン時のスコアが 2 以上（質問 2 及び 5）及び 3 以上（質問 8）の被験者のみを本表に含めた。114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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] 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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-9、14.2-12 及び 14.2-15 並びに 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-37、14.2-40 及び 14.2-43

5.2.2.4　外見の満足度に関する被験者の評価

国内 114 試験では、治療サイクル 1 及び 2 において、レスポンダーの割合は本剤 24 単位群及び 12 単位群がプラセボに比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 5.2.2.4-1）。治療サイクル 2 と同程度のレスポンダーの割合が、プラセボ対照ではない治療サイクル 3 及び 4 で本剤 24 単位群及び 12 単位群にみられた。104 試験では、4 回の治療サイクルを通して、30 日目のレスポンダーの割合は本剤 24 単位群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。

国内 114 試験における本剤群（24 単位及び 12 単位）の治療サイクル 2、3 及び 4 のレスポンダーの割合は、海外 104 試験と同程度であった。

表 5.2.2.4-1 「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づくレスポンダー（「満足」又は「非常に満足」と回答した被験者）の割合（本剤 24 単位群、本剤 12 単位群及びプラセボ群）（114 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

	国内 114 試験						海外 104 試験		
				p 値 [a]					p 値 [b]
	本剤 24 単位/24 単位群	本剤 12 単位/12 単位群	プラセボ群	24 単位対プラセボ	12 単位対プラセボ	24 単位対 12 単位	本剤 24 単位/24 単位群	プラセボ/プラセボ群	24 単位 対プラセボ
治療サイクル 1									
レスポンダーの割合（n/N）	40.4%（42/104）	28.3%（28/99）	4.1%（4/97）	< 0.001	< 0.001	0.071	49.3%（110/223）	6.9%（13/189）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	36.3%（26.0、46.5）	24.2%（14.4、33.9）	-				42.4%（35.0、49.9）	-	
治療サイクル 2									
レスポンダーの割合（n/N）	53.6%（52/97）	50.5%（49/97）	9.9%（9/91）	< 0.001	< 0.001	0.634	47.5%（106/223）	6.9%（13/189）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	43.7%（32.1、55.4）	40.6%（28.9、52.3）	-				40.7%（33.2、48.1）	-	
治療サイクル 3									
レスポンダーの割合（n/N）	49.4%（44/89）	47.4%（45/95）	NA	NA	NA	NA	52.5%（115/219）	7.5%（7/93）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					45.0%（36.5、53.5）		
治療サイクル 4									
レスポンダーの割合（n/N）	46.6%（34/73）	50.0%（41/82）	NA	NA	NA	NA	49.0%（72/147）	5.6%（4/71）	< 0.001
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA					43.3%（33.6、53.0）		
治療サイクル 5									
レスポンダーの割合（n/N）	40.0%（16/40）	35.7%（15/42）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pct Diff[c]（95% CI）	NA	NA							

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；N = 被験者数；n/N = レスポンダー数/総被験者数；NA = 該当せず；Pct Diff = %差
注：レスポンダーとは、「外見の満足度に関する被験者の評価」で「非常に満足」又は「満足」と回答した被験者とした。ベースライン時に「どちらでもない」又はそれ以下と回答した被験者のみを解析対象とした。国内 114 試験のベースライン時には、全ての被験者（100%［300/300 例］）が CFL の外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-37）。104 試験のベースライン時には、本剤 24 単位群の 98.2%（223/227 例）、プラセボ群の 95.9%（189/197 例）が CFL の外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-66）。114 試験では、欠測値は、各治療サイクルの 90 日目までのみ Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、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] 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。
[c] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-38 及び 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-27

国内 114 試験では、各治療サイクルの 30 日目における CFL の外見の満足度に関する被験者の評価のベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群が 1.2～1.5、本剤 12 単位群が 0.9～1.5（5 回の治療サイクル）であったのに対し、プラセボ群は 0.4～0.6（2 回の治療サイクル）であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-39）。プラセボ対照 治療サイクル 1 及び 2 では、各本剤群（24 単位及び 12 単位）とプラセボ群の差は 30 日目において統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。海外 104 試験では、各治療サイクルの 30 日目における CFL の外見の満足度に関する被験者の評価のベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群が 1.2～1.3 であったのに対し、プラセボ群は 0.1 であった（4 回の治療サイクル）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-67）。

いずれの解析結果も、国内第 3 相試験及び海外試験において、本剤の投与を受けた被験者は CFL の外見に満足しており、その認識が複数の治療サイクルにわたり、また国内第 3 相試験及び海外試験の最長 13 箇月の治療期間で持続したことを示している。

5.2.2.5　顔の皺に関する満足度についての質問票 – 総合的満足度（114 試験のみ）

「FLSQ–総合的満足度」の質問について、国内 114 試験のプラセボ対照治療サイクル 1 及び 2 の 30 日目において、レスポンダーの割合は本剤 24 単位群（治療サイクル 1 及び 2 の 30 日目にそれぞれ 51.0%［53/104 例］及び 61.9%［60/97 例］）及び 12 単位群（治療サイクル 1 及び 2 の 30 日目にそれぞれ 41.4%［41/99 例］及び 53.6%［52/97 例］）がプラセボ群（治療サイクル 1 及び 2 の 30 日目にそれぞれ 7.2%［7/97 例］及び 13.2%［12/91 例］）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-41）。本剤 24 単位群、12 単位群とも、治療サイクル 2 の 30 日目は治療サイクル 1 の 30 日目に比べ、治療に満足していた被験者の割合が増加した。本剤 24 単位群は、プラセボ対照ではない治療サイクル 3、4 及び 5 のレスポンダーの割合が、治療サイクル 1 及び 2 と同等であった。本剤 12 単位群は、プラセボ対照ではない治療サイクル 3 及び 4 のレスポンダーの割合が、治療サイクル 2 と同等であった。

5.2.2.6　被験者の報告による本剤反復投与時の有効性の改善に関する総体的結論

国内 114 試験及び海外 104 試験の全ての有効性評価項目について、全てのプラセボ対照治療サイクルの 30 日目において、本剤 24 単位及び 12 単位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。本剤投与により、全体的な CFL の程度（FWS-A／FWS 及び SGA-CFL に基づく）の統計学的に有意で臨床的に意義のある改善がみられ、顔の皺が及ぼす心理的影響（FLO-11）の認識が改善し、被験者がより若い年齢を自己認識する（SPA による評価）可能性が高くなり、CFL の外見に対する満足度（「外見の満足度に関する被験者の評価」）が高くなった。FLSQ–総合的満足度について、国内 114 試験においても、本剤 24 単位及び 12 単位にプラセボを上回る統計学的に有意な結果が認められた。

これらの結果より、本剤による治療に対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある反応が、治験責任（分担）医師及び被験者による全ての有効性評価の解析により示された、複数の治療サイクルにわたる最長 13 箇月の治療期間における一貫した治療への反応とともに示された。本剤の投与を受けた被験者は、複数の治療サイクルで、一貫して CFL の程度が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と回答し（SGA-CFL）、自己認識の年齢がベースライン時より若くなったと回答し（SPA）、外見に対する満足度が高く（「外

見の満足度に関する被験者の評価」）、顔の皺が外見の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼす心理的影響が改善した（FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8）。

本剤の反復投与による反応は全ての治療サイクルを通して一貫しており、プラセボ対照治療サイクルでは、本剤にプラセボを上回る CFL の程度の統計学的並びに臨床的に有意な改善が認められた。

6　CFL 領域と GL 領域の同時治療による CFL の反応の解析

本項では、GL 領域と同時に投与した場合の CFL 領域の治療（単回治療及び反復治療）としての本剤の有効性を、第 3 相 122 試験、099 試験及び 104 試験のデータに基づき要約する。

国内 122 試験では、本剤 24 単位又は 12 単位の CFL 領域への投与の有効性を、本剤 20 単位の GL 領域への投与との同時治療（計 44 単位又は 32 単位）において検討した。海外 099 試験及び 104 試験では、本剤 24 単位の CFL 領域への投与の有効性を、GL 領域への本剤 20 単位投与との同時治療（計 44 単位）において検討した。いずれの国内第 3 相試験も最大 5 回の治療サイクルが予定されたが、122 試験では 5 回の治療サイクルを受けた被験者はいなかった。したがって、治療サイクル 1～4 のデータのみを示し、104 試験の治療サイクル 1～4（104 試験の最初の 2 回の治療サイクルは 099 試験のサイクル 1 及び 2）と比較する。

国内及び海外の第 3 相試験では FWS-A／FWS が有効性の主要評価指標であったため、ここでは各試験の FWS-A／FWS に基づく有効性評価のデータを示す。国内 122 試験は主に安全性を検討するための試験であったため、いずれの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。以下の項で記載する各試験では、CFL の程度の解析は FWS-A／FWS に基づく以下の定義（CFL 領域に関する）を基にレスポンダーの割合を算出するために実施した：

1. 最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者
2. 最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者
3. ベースライン時の平静時の CFL の程度が「軽度」以上の被験者のうち、平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者

FWS-A／FWS に基づく評価項目の統計解析に関する詳細は 1.3.1 項に示す。治療サイクル 1 の 30 日目（主要評価時点）が単回治療の結果の解析の主な時点であり、反復治療の有効性解析はそれ以降の各治療サイクルの 30 日目に焦点を置く。

6.1　CFL 領域及び GL 領域への単回投与及び反復投与

国内 122 試験では、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」になった被験者の割合（治験責任[分担]医師による FWS-A を用いた評価）は、本剤 44 単位群が 89.6%（43/48 例）、本剤 32 単位群が 84.9%（45/53 例）で、両本剤群で同様であった（$p = 0.453$）（表 6.1-1）。国内 122 試験の本剤 44 単位群に比べ、海外 099 試験の本剤 44 単位群は 30 日目のレスポンダーの割合が低かった（59.0%、180/305 例）が、

プラセボとの間には統計学的有意差（p＜0.001）が認められた。この傾向は、122 試験と 099/-104 試験では被験者集団全体のベースライン時の CFL の程度に差があり、099/-104 試験は 122 試験に比べ、ベースライン時の CFL が比較的高度であったことによるものと考えられる（表 3.1.2.2-1 を参照）。ベースライン時の CFL が高度の集団は、いずれの治療サイクルでも FWS-A／FWS で評価した CFL の程度が「なし」又は「軽度」になる被験者の割合が低いと予測される。同様の結果が複数の治療サイクルでみられた（表 6.1-2）。

「最大緊張時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善」したレスポンダーの解析でも同様の傾向が認められたが、レスポンダー「CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった」を定義した場合に比べ、レスポンダーの割合が高かった。国内 122 試験の本剤群の結果は統計学的に同等で（p＝0.497）、海外 099 試験の本剤 44 単位群は国内 122 試験の本剤 44 単位群に比べ、レスポンダーの割合が低かった。同様の結果が複数の治療サイクルで認められた（表 6.1-2）。

国内 122 試験の「平静時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善した」レスポンダーの解析では、レスポンダーの割合は、本剤 44 単位群が 70.0%（28/40 例）、32 単位群が 75.0%（33/44 例）で、各本剤群とも統計学的に同等で（p＝0.624）、最大緊張時におけるレスポンダーの解析の結果に比べて低かった。「平静時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善した」レスポンダーの割合は、国内 122 試験及び海外 104 試験の本剤 44 単位群で同等で、同様の結果が複数の治療サイクルで認められた（表 6.1-1 及び表 6.1-2）。

国内 122 試験の 3 種類の CFL のレスポンダーの定義のそれぞれについて、各治療サイクルの少なくとも 60 日目又は 90 日目まで、本剤群のレスポンダーの割合が高かった。投与群間差は、治療サイクル 1 は全ての評価時点で、その他の治療サイクルは大半の評価時点で、統計学的に有意ではなく、本剤 44 単位及び 32 単位ともに、CFL 領域と GL 領域への同時単回投与又は同時反復投与で同様で良好であることが示された。海外 099 試験の本剤 44 単位群のデータでは、3 種類のレスポンダーの定義の全てについて、120 日目（治療サイクル 1 の終了）まで本剤 44 単位群とプラセボの間に統計学的有意差（p ＜ 0.001）が認められ、CFL 領域と GL 領域の同時治療における本剤 44 単位の CFL 領域の治療の有効性が示された。

表 6.1-1 本剤の CFL 領域と GL 領域への同時投与後、治療サイクル 1 の 30 日目に FWS-A／FWS を用いた評価でレスポンダーになった被験者の割合（122 試験及び 099 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目	統計量	国内 122 試験 本剤 44 単位群（N = 48）	国内 122 試験 本剤 32 単位群（N = 53）	国内 122 試験 p 値 [a]	海外 099 試験 本剤 44 単位群（N = 305）	海外 099 試験 プラセボ群（N = 306）	海外 099 試験 p 値 [b]
CFL の程度が「なし」又は「軽度」							
最大緊張時	レスポンダーの割合（n/N）	89.6%（43/48）	84.9%（45/53）	0.453	59.0%（180/305）	3.3%（10/306）	<0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	4.7%（-8.3、17.6）	-		55.7%（49.9,61.6）	-	
CFL の程度が 1 段階以上改善							
最大緊張時	レスポンダーの割合（n/N）	95.8%（46/48）	98.1%（52/53）	0.497	87.9%（268/305）	10.1%（31/306）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	-2.3%（-9.0、4.5）	-		77.7%（72.8、82.7）	-	
平静時 [d]	レスポンダーの割合（n/N）	70.0%（28/40）	75.0%（33/44）	0.624	75.1%（220/293）	13.4%（40/298）	< 0.001
	Pct Diff[c]（95% CI）	-5.0%（-24.1、14.%）	-		61.7%（55.4、67.9）	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 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；Pct Diff = %差

[a] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 本剤 32 単位）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] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 プラセボ）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。

[c] レスポンダーの割合の治療間差を、国内 122 試験は本剤 44 単位群−本剤 32 単位群、海外 099 試験は本剤 44 単位群−プラセボ群として算出した。

[d] FWS-A／FWS を用いて評価した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「平静時に 1 段階以上改善した被験者」の解析対象とした。

出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table14.2-1、14.2-2 及び 14.2-3 並びに 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-13.1、14.2-25 及び 14.2-30

表 6.1-2 本剤の CFL 領域と GL 領域への同時投与後、各治療サイクルの 30 日目に FWS-A／FWS を用いた評価でレスポンダーになった被験者の割合（122 試験及び 104 試験、ITT 解析対象集団）

評価項目 サイクル　統計量	国内 122 試験 本剤 44 単位群 （N = 48）	国内 122 試験 本剤 32 単位群 （N = 53）	国内 122 試験 p 値 [a]	海外 104 試験 本剤 44 単位/44 単位群 （N = 260）	海外 104 試験 プラセボ/プラセボ群 （N = 197）	海外 104 試験 p 値 [b]
最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」						
サイクル 1 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	89.6% （43/48） 4.7% （-8.3、17.6）	84.9% （45/53） -	0.453	62.7% （163/260） 60.7% （54.5、66.9）	2.0% （4/197） -	<0.001
サイクル 2 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	95.3% （41/43） 8.8% （-2.4、20.0）	86.5% （45/52） -	0.199	65.8% （171/260） 62.2% （55.9、68.5）	3.6% （7/197） -	< 0.001
サイクル 3 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	90.6% （29/32） -2.2% （-15.%、10.5）	92.9% （39/42） -	0.798	65.5% （163/249） 64.4% （58.2、70.7）	1.1% （1/95） -	NA[d]
サイクル 4 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	87.5% （7/8） 0.0% （-32.4、32.4）	87.5% （7/8） -	0.823	48.0% （59/123） 43.9% （33.9、53.8）	4.1% （3/73） -	NA[d]
最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善						
サイクル 1 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	95.8% （46/48） -2.3% （-9.0、4.5）	98.1% （52/53） -	0.497	91.2% （237/260） 83.0% （77.9、88.2）	8.1% （16/197） -	< 0.001
サイクル 2 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	100.0% （43/43） 1.9% （-1.8、5.7）	98.1% （51/52） -	0.340	87.3% （227/260） 74.1% （67.9、80.3）	13.2% （26/197） -	< 0.001
サイクル 3 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	100.0% （32/32） 0.0% （0.0、0.0）	100.0% （42/42） -	NA	86.3% （215/249） 71.6% （63.3、79.9）	14.7% （14/95） -	NA[d]
サイクル 4 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	87.5% （7/8） -12.5% （-35.4、10.4）	100.0% （8/8）	0.386	75.6% （93/123） 61.9% （51.0、72.9）	13.7% （10/73） -	NA[d]
平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善 [e]						
サイクル 1 レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	70.0% （28/40） -5.0% （-24.1、14.1）	75.0% （33/44） -	0.624	77.2% （193/250） 63.0% （55.8、70.2）	14.2% （27/190） -	< 0.001

評価項目 サイクル　統計量	国内 122 試験 本剤 44 単位群 （N = 48）	国内 122 試験 本剤 32 単位群 （N = 53）	国内 122 試験 p 値 [a]	海外 104 試験 本剤 44 単位/44 単位群 （N = 260）	海外 104 試験 プラセボ/プラセボ群 （N = 197）	海外 104 試験 p 値 [b]
サイクル 2　レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	72.2% （26/36） -7.3% （-26.2、11.5）	79.5% （35/44） -	0.513	78.8% （197/250） 59.9% （52.3、67.4）	18.9% （36/190） -	< 0.001
サイクル 3　レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	77.8% （21/27） -2.2% （-22.8、18.3）	80.0% （28/35） -	0.843	80.0% （192/240） 51.4% （40.9、62.0）	28.6% （26/91） -	NA[d]
サイクル 4　レスポンダーの割合 （n/N） Pct Diff[c]（95% CI）	87.5% （7/8） 1.8% （-32.8、36.4）	85.7% （6/7） -	> 0.999	75.0% （90/120） 59.1% （47.5、70.7）	15.9% （11/69） -	NA[d]

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 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；NA = 該当せず；Pct Diff = %差

注：国内 122 試験では、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。104 試験では、欠測値は、各治療サイクル終了までの来院について次回の治療又は治験終了まで、LOCF 法を用いて補完した。

[a] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 本剤 32 単位）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] 投与群間比較（本剤 44 単位 対 プラセボ）の p 値は、治験実施施設によって層別化した CMH 検定によりにより算出した.

[c] レスポンダーの割合の治療間差を、国内 122 試験は本剤 44 単位群−本剤 32 単位群、海外 104 試験は本剤 44 単位群−プラセボ群として算出した。

[d] 治療サイクル 3 及び 4 については、本剤 44 単位/44 単位群とプラセボを比較する p 値は算出しなかった。

[e] FWS-A／FWS を用いて評価した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「平静時に 1 段階以上改善した被験者」の解析対象とした。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1、14.2-2 及び 14.2-3 並びに及び 191622-104 試験治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-7.1、14.2-14 及び 14.2-18

6.2　CFL 領域のみの治療と CFL 領域と GL 領域の同時治療における CFL に対する有効性の比較

この比較は、CFL 領域のみを治療した被験者と CFL 領域と GL 領域を同時に治療した被験者における有効性の傾向（FWS-A を用いた 3 種類のレスポンダーの定義に基づく）を検討する目的で実施され、それは、CFL と GL の同時治療が、CFL（及び GL）領域の美容治療の臨床現場において一般的になる可能性があることによる。ただし、114 試験及び 122 試験の結果を評価する際は、以下の点に留意した。

- 両試験とも二重盲検であったが、国内 114 試験のみがプラセボ対照試験であった。国内 122 試験は主に安全性を検討するために実施したためプラセボを対照とせず、したがって全ての被験者及び治験責任（分担）医師が各被験者に本剤が投与されていることを知っていた。このことにより有効性の結果に偏りが生じた可能性がある。
- 国内 114 試験の被験者は国内 122 試験の被験者に比べて平均として年齢が高く、年齢分布から予測されるように、ベースライン時の CFL がより高度であった（表 3.1.2.1-2 及び表 3.1.2.2-2 を参照）。ベースライン時の CFL が高度の集団は、FWS-A による評

価で CFL の程度が「なし」又は「軽度」になるという評価項目を達成しにくいと予測される。

- 試験間の比較のため、統計的な検定は実施しなかった。

治療サイクル 1～4 の 30 日目（主要評価時点）の本剤 44 単位又は 32 単位投与後（CFL 領域に本剤 24 単位又は 12 単位及び GL 領域に 20 単位）又は本剤 24 単位又は 12 単位投与後（CFL 領域のみ）の FWS-A によるレスポンダーの解析結果を表 6.2-1 にまとめる。CFL 領域と GL 領域の同時治療（本剤 44 単位及び 32 単位）、CFL 領域のみの治療（本剤 24 単位及び 12 単位）にかかわらず、高いレスポンダーの割合（> 84%）が、各治療サイクルの 30 日目に 3 種類のレスポンダーの定義の全てについてみられた。ほとんどの治療サイクルの 30 日目において、本剤 44 単位の投与を受けた被験者は本剤 32 単位の投与を受けた被験者に比べ、レスポンダーの割合が数値的に高かった。これらの結果は、本剤 24 単位を投与した被験者が本剤 12 単位を投与した被験者に比べて、レスポンダーの割合が数値的に高かったことと一致する（国内 114 試験）。国内 114 試験の結果と同様に、122 試験で CFL 領域と GL 領域の同時治療を受けた被験者における反応は、複数の治療サイクルを通じて一貫していた。

表 6.2-1 本剤 24 単位又は 12 単位の CFL 領域への投与後、治療サイクル 1～4 の 30 日目に FWS-A を用いた評価でレスポンダーになった国内試験の被験者の割合（本剤 20 単位の GL 領域への同時投与あり／なし）（国内 122 試験及び 114、ITT 解析対象集団）

評価項目 サイクル	国内 122 試験 本剤 44 単位群 （N = 48）	国内 114 試験 本剤 24 単位/24 単位群 （N = 104）	国内 122 試験 本剤 32 単位群 （N = 53）	国内 114 試験 本剤 12 単位/12 単位群 （N = 99）
最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」				
サイクル 1	89.6%（43/48）	68.3%（71/104）	84.9%（45/53）	56.6%（56/99）
サイクル 2	95.3%（41/43）	68.0%（66/97）	86.5%（45/52）	59.8%（58/97）
サイクル 3	90.6%（29/32）	71.9%（64/89）	92.9%（39/42）	63.2%（60/95）
サイクル 4	87.5%（7/8）	67.1%（49/73）	87.5%（7/8）	61.0%（50/82）
最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善				
サイクル 1	95.8%（46/48）	80.8%（84/104）	98.1%（52/53）	75.8%（75/99）
サイクル 2	100.0%（43/43）	82.5%（80/97）	98.1%（51/52）	79.4%（77/97）
サイクル 3	100.0%（32/32）	89.9%（80/89）	100.0%（42/42）	87.4%（83/95）
サイクル 4	87.5%（7/8）	90.4%（66/73）	100.0%（8/8）	76.8%（63/82）
平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善 [a]				
サイクル 1	70.0%（28/40）	61.6%（61/99）	75.0%（33/44）	43.6%（41/94）
サイクル 2	72.2%（26/36）	67.7%（63/93）	79.5%（35/44）	56.5%（52/92）
サイクル 3	77.8%（21/27）	72.9%（62/85）	80.0%（28/35）	60.0%（54/90）
サイクル 4	87.5%（7/8）	73.2%（52/71）	85.7%（6/7）	63.6%（49/77）

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat

注：122 試験はプラセボ対照ではなかった。全ての被験者が自分に本剤が投与されていることを知っていたが、用量は知らされていなかった。一方、114 試験の治療サイクル 1 及び 2 はプラセボ対照であった。両試験とも、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。

[a] FWS-A を用いて評価した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「平静時に 1 段階以上改善した被験者」の解析対象とした。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1.1、14.2-4 及び 14.2-5 並びに 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-1、14.2-2 及び 14.2-3

以上の結果から、本剤 24 単位及び 12 単位は、全ての有効性評価項目について、日本人における中等度から高度の CFL 及び CFL と GL の同時治療に有効であることが示された。国内第 3 相 114 試験では、本剤 24 単位に対する反応は、FWS-A に基づく主要評価項目及び副次的評価項目について、各治療サイクルの 90 日目までの全ての評価時点で、本剤 12

単位に対する反応と比べて一貫して数値的に高かった。本剤 24 単位は、12 単位に比べて効果持続時間が長かった。本剤の CFL に対する国内臨床試験の結果は、本剤の CFL に対する海外臨床試験の結果と一致する。全ての有効性データを考慮すると、本剤の CFL 治療に対する用量は、再投与期間を 3 箇月以上として本剤 12～24 単位を推奨する。

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 1
目次 1
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧表 6
1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性解析対象集団 11
1.1.2 安全性解析の概要 12
1.1.3 安全性の評価及び解析方法 12
1.1.3.1 治験治療下で発現した有害事象 12
1.1.3.2 毒素事象及び神経学的事象拡散の可能性 14
1.1.3.3 バイタルサイン 16
1.1.3.4 妊娠検査 16
1.1.3.5 免疫原性 16
1.1.3.6 曝露状況 16
1.2 全般的な曝露状況 17
1.2.1 被験者の内訳 17
1.2.2 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量 17
1.2.2.1 国内試験において治験薬が投与された被験者数、期間及び用量 19
1.2.2.2 海外試験において治験薬が投与された被験者数、期間及び用量 20
1.2.2.3 国内試験と海外試験における治験薬が投与された被験者数、期間及び用量の比較 21
1.3 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 21
1.3.1 国内試験における人口統計学的特性 21
1.3.2 海外試験における人口統計学的特性 23
1.3.3 国内試験と海外試験の人口統計学的特性の比較 23
1.3.4 既往歴 24
1.4 曝露に関する全般的結論 24
2 治験治療下で発現した有害事象 24
2.1 TEAE の解析 25
2.1.1 多くみられた TEAE 25
2.1.1.1 国内試験で多くみられた TEAE 25
2.1.1.2 海外試験で多くみられた TEAE 33

2.1.2 治療との因果関係が否定できない TEAE 36
2.1.2.1 国内試験における治療との因果関係が否定できない TEAE 36
2.1.2.2 海外試験における治療との因果関係が否定できない TEAE 39
2.1.3 治療サイクル別の TEAE（反復投与） 41
2.1.3.1 国内試験における治療サイクル別 TEAE 41
2.1.3.2 海外試験における治療サイクル別の TEAE 46
2.1.4 投与群別の TEAE 48
2.1.5 投与レジメン（CFL 治療及び CFL と GL の同時治療）別の TEAE の解析 49
2.1.6 死亡 50
2.1.7 その他の重篤な TEAE 50
2.1.7.1 国内試験における重篤な TEAE 50
2.1.7.2 海外試験における重篤な TEAE 52
2.1.8 その他の重要な TEAE 54
2.1.8.1 中止に至った TEAE 54
2.1.9 器官又は症状別の有害事象の解析 55
2.1.9.1 毒素遠隔拡散の可能性 55
2.1.9.2 免疫原性 60
2.1.9.3 特に注目すべき TEAE 61
2.2 国内試験で報告された TEAE と海外試験で報告された TEAE の比較 63
2.3 叙述 78
2.4 TEAE に関する全般的結論 78
3 臨床検査値の評価 78
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 78
4.1 バイタルサイン 78
4.2 神経学的検査 79
4.3 バイタルサイン及び神経学的検査に関する全般的結論 79
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
5.1 内因性要因 80
5.2 外因性要因 83
5.3 薬物相互作用 83
5.4 妊娠及び授乳時の使用 83
5.5 過量投与 84
5.6 薬物乱用 85
5.7 離脱症状及び反跳現象 85
5.8 自動車運転又は機械操作に対する影響又は精神機能の障害 85
6 市販後データ 85
6.1 承認／登録試験 85
6.2 定期的安全性最新報告提出歴 85

6.3　販売数 85
6.4　重要な市販後所見の概要 86
7　付録 94

表一覧

表 1.1-1　CFL に対する本剤の臨床開発プログラムにおける安全性を裏付ける臨床試験 8
表 1.1.1-1　各安全性解析対象集団の被験者数 11
表 1.1.3.2-1　毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）について評価した MedDRA バージョン 17.0 の基本語 15
表 1.2.2-1　試験別治療サイクル 17
表 1.2.2.1-1　国内試験における治験薬投与期間（安全性解析対象集団） 19
表 1.2.2.2-1　海外試験における治験薬投与期間（安全性解析対象集団） 20
表 1.3.1-1　国内試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 22
表 1.3.2-1　海外試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団） 23
表 2.1.1.1-1　国内試験における TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団） 25
表 2.1.1.1-2　国内試験で多くみられた（いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）TEAE：プライマリー器官別大分類別・基本語別（安全性解析対象集団） 26
表 2.1.1.2-1　海外試験における TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団） 33
表 2.1.1.2-2　海外試験で多くみられた（いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）プライマリー器官別大分類別・基本語別の TEAE（安全性解析対象集団） 34
表 2.1.2.1-1　国内試験でみられた治療との因果関係が否定できない全ての TEAE：プライマリー器官別大分類・基本語別（安全性解析対象集団） 37
表 2.1.2.2-1　海外試験でみられた（いずれかの投与群の 1%以上に発現）治療との因果関係が否定できない TEAE：プライマリー器官別大分類・基本語別（安全性解析対象集団） 40
表 2.1.3.1-1　国内試験における治療サイクル別の TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団） 42
表 2.1.3.1-2　国内試験で最も多くみられた治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団） .43
表 2.1.3.2-1　海外試験における治療サイクル別の TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団） 47
表 2.1.3.2-2　海外試験で最も多くみられた治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団） .48
表 2.1.5-1　国内試験と海外試験の本剤投与レジメン別の TEAE の比較（安全性解析対象集団） 49
表 2.1.7.1-1　国内試験における重篤な TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団） 51
表 2.1.7.2-1　海外試験における重篤な TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団） 53
表 2.1.9.1.1-1　国内試験における基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象（安全性解析対象集団） 56
表 2.1.9.1.1-2　毒素遠隔拡散の可能性がある事象が発現した被験者の一覧（安全性解析対象集団） 57

表 2.1.9.1.2-1　海外試験における基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象（安全性解析対象集団）.....58
表 2.1.9.1.2-2　海外試験における毒素の拡散の可能性がある事象及び神経学的事象が発現した被験者の一覧（安全性解析対象集団）.....59
表 2.1.9.3.1-1　国内及び海外試験でみられた過敏症反応の可能性がある TEAE（安全性解析対象集団）.....62
表 2.2-1　国内及び海外試験における TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）.....65
表 2.2-2　国内及び海外試験で多くみられた TEAE（本剤投与群の 2%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）.....66
表 2.2-3　国内及び海外試験における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）.....69
表 2.2-4　国内及び海外試験における治療サイクル別の TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）.....72
表 2.2-5　国内及び海外試験で多くみられた治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団）.....74
表 2.2-6　国内及び海外試験における重篤な TEAE（安全性解析対象集団）.....76
表 5.1-1　国内及び海外試験における年齢別の部分集団間の TEAE の比較（安全性解析対象集団）.....81
表 5.1-2　国内及び海外試験で多くみられた TEAE の部分集団間比較（安全性解析対象集団）.....82
表 5.4-1　CFL に対する試験における妊娠の転帰の要約.....84
表 6.3-1　販売バイアル数（発売から 2014 年 6 月まで）.....85
表 6.4-1　累積症例数（2012 年 7 月 1 日～2014 年 6 月 30 日）.....86
表 6.4-2　CFL のみに対して本剤を投与した症例の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象.....87
表 6.4-3　CFL と GL の同時治療として本剤を投与した症例の市販後データに最も多くみられた（10 件以上）有害事象.....88
表 6.4-4　皮膚しわに対して本剤を投与した 65 歳未満の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（100 件以上）有害事象.....89
表 6.4-5　皮膚しわに対して本剤を投与した 65 歳以上の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象.....89
表 6.4-6　CFL（のみ）に対して本剤を投与した 65 歳未満の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象.....90
表 6.4-7　CFL（のみ）に対して本剤を投与した 65 歳以上の患者の市販後データにおける全ての有害事象.....90
表 6.4-8　CFL と GL の同時治療として本剤を投与した 65 歳未満の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象.....91
表 6.4-9　CFL と GL の同時治療として本剤を投与した 65 歳以上の患者の市販後データにおける全ての有害事象.....92
表 7-1　MedDRA 標準検索式（狭域）及び基本語.....94

図一覧

図 1.2.2-1　CFL に対する臨床試験の期間及び治療時期の概要 18

略号一覧表

AE	有害事象
BoNT/A	A 型ボツリヌス毒素
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
CI	信頼区間
COSTART	有害事象用語集
CSR	治験総括報告書
ELISA	酵素免疫測定法
GL	眉間の表情皺
海外試験 (Population)	海外 CFL 試験中に治験薬（本剤［用量を問わない］又はプラセボ）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者から成り、191622-098 試験、191622-099 試験、191622-104 試験、191622- 512 試験及び 191622-514 試験で得られた全てのデータを含む。
ISS	安全性統合概要
国内試験 (Population)	国内 CFL 試験中に治験薬（本剤［用量を問わない］又はプラセボ）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者から成り、191622-114 試験及び 191622-122 試験で得られた全てのデータを含む。
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MPA	マウス防御試験
NEF	神経学的事象フォーム
PDSOT	毒素遠隔拡散の可能性
PSUR	定期的安全性最新報告
SCS	臨床的安全性の概要
SOC	器官別大分類
US	米国
Unit (U)	BOTOX® 1 単位は、溶解した BOTOX®注射剤のマウス腹腔内半数致死量算出値に相当する。

1　医薬品への曝露

国内第 3 相 191622-114 試験において、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素精製神経毒素複合体、以下「本剤」という）による目尻の表情皺（CFL）の治療について検討した。本試験では、中等度から高度の CFL を有する 65 歳未満の日本人被験者 300 例を対象に、CFL に対して本剤 24 単位及び 12 単位を投与した。13 箇月間の試験の間に、被験者は本剤による治療を最大 5 回受けた。第 1 期にプラセボの投与（最大 2 回の治療）を受けた被験者は、第 2 期に本剤 24 単位又は 12 単位の投与（最大 3 回の治療）を受けた。安全性解析対象集団全体のうち 151 例は本剤 24 単位、143 例は本剤 12 単位、97 例はプラセボの投与を受けた。

国内第 3 相 191622-122 試験から安全性を裏付けるデータを得た。本試験では CFL 及び既承認の適応症である眉間の表情皺（GL）との同時治療（CFL と GL の同時治療：CFL+GL）において本剤を評価した。本試験では、中等度から高度の CFL 及び中等度から高度の GL を有する 65 歳未満の日本人被験者 100 例が、本剤 44 単位又は 32 単位による治療を 13 箇月にわたり最大 4 回受けた。安全性解析対象集団全体のうち 47 例には本剤 44 単位、53 例には本剤 32 単位を投与した。本試験ではプラセボ対照は設定しなかった。

これらの国内試験の安全性の結果は、以前に実施された海外臨床試験の 1,720 例のデータによってさらに裏付けられた。第 2 相試験（本剤投与例 278 例、プラセボ投与例 81 例）において、CFL 領域に対する本剤の用量として 6 単位から 36 単位の複数の用量を評価した。第 3 相試験（本剤群 931 例、プラセボ群 529 例）において、12 箇月にわたり、本剤 24 単位（CFL 治療）及び 44 単位（CFL と GL の同時治療）の最大 4 回の治療サイクルを評価した。国内及び海外の CFL に対する本剤の試験の安全性解析対象集団を合わせると、2,120 例が含まれる（本剤群 1,604 例、プラセボ群 707 例。プラセボ群の一部は、国内 114 試験及び海外 104 試験の後期の治療サイクルで本剤の投与を受けた）。

国内試験では、本剤 24 単位及び 12 単位による CFL 治療及び、本剤 44 単位及び 32 単位による CFL と GL の同時治療において、同様の安全性プロファイルが認められ、それらは海外試験のデータと一致していた。全ての試験を通して、様々な評価項目による安全性解析の結果、CFL 及び CFL と GL の同時治療に対する本剤の長期投与による蓄積性に係る有害作用はないと結論付けられた。2 つの国内試験の結果、本剤は、65 歳未満の日本人成人における CFL 及び CFL と GL の同時治療として、安全で忍容性が高いことが十分に示された。

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本 2.7.4 に記載の本剤の安全性データの元となる CFL を対象とした 7 つの臨床試験について、表 1.1-1 にまとめる。各試験の試験デザインの詳細については 2.7.3 に示す。

表 1.1-1 CFL に対する本剤の臨床開発プログラムにおける安全性を裏付ける臨床試験

治験番号 対象 割り付けの比率 （投与群）	相	治療[a]内容	実際の被験者数（計画時） 実際の投与群別被験者数	治験期間	安全性評価項目	治験来院日
国内試験						
191622-114 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 2:2:1:1 （本剤 24 単位/24 単位、本剤 12 単位/12 単位、プラセボ/本剤 24 単位、プラセボ/本剤 12 単位）	3	CFL を最大 5 回治療：治験実施計画書の再治療基準に基づく治療 第 1 期（1～180 日目）は本剤 24 単位、本剤 12 単位又はプラセボにより最大 2 回治療 第 2 期（180～390 日目）は本剤 24 単位又は本剤 12 単位により最大 3 回治療	N = 300（300） 本剤 24 単位/24 単位 = 104 本剤 12 単位/12 単位 = 99 プラセボ/本剤 24 単位 = 48 プラセボ/本剤 12 単位 = 49	13 箇月	TEAE、PDSOT 解析、神経学的評価、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン その他の項目：免疫原性	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、各治療後 1 週目及び 2 週目、390 日目（又は中止時）まで毎月
191622-122 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 1:1 （本剤 44 単位、本剤 32 単位）	3	CFL+GL を最大 5 回治療：治験実施計画書の再治療基準に基づく治療 第 1 期（1～180 日目）は本剤 44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）又は本剤 32 単位（CFL 24 単位 +GL 20 単位）により最大 2 回治療 第 2 期（180～390 日目）は第 1 期と同様に最大 3 回治療	N = 100（100） 本剤 44 単位 = 47 本剤 32 単位 = 53	13 箇月	TEAE、PDSOT 解析、神経学的評価、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン その他の項目：免疫原性	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、各治療後 1 週目及び 2 週目、390 日目（又は中止時）まで毎月

治験番号 対象 割り付けの比率 （投与群）	相	治療[a]内容	実際の被験者数（計画時） 実際の投与群別被験者数	治験期間	安全性評価項目	治験来院日
海外試験						
191622-512[b] 最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する成人 1:1:1:1:1 （本剤 36 単位、本剤 24 単位、本剤 12 単位、本剤 6 単位、プラセボ）	2	CFL を単回治療	N = 162（140） 本剤 36 単位 = 33 本剤 24 単位 = 31 本剤 12 単位 = 33 本剤 6 単位 = 33 プラセボ = 32	6 箇月	TEAE、臨床検査、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン	0 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、7 日目、180 日目（又は中止時）まで毎月
191622-514[b] 最大緊張時で中等度から高度の CFL、最大緊張時で軽度、中等度又は高度の額の皺（FHL）及び最大緊張時で軽度、中等度又は高度の GL を有する成人 1:1:1:1 （本剤 36 単位、本剤 24 単位、本剤 12 単位、プラセボ）	2	CFL を単回治療	N = 197（196） 本剤 36 単位 = 49 本剤 24 単位 = 49 本剤 12 単位 = 50 プラセボ = 49	3 箇月	TEAE、臨床検査、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン	0 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、7 日目、90 日目（又は中止時）まで毎月
191622-098 最大緊張時で中等度から高度の CFL を有する成人 1:1 （本剤 24 単位、プラセボ）	3	CFL を単回治療	N = 440（444） 本剤 24 単位 = 220 プラセボ = 224	5 箇月	TEAE、PDSOT 解析、神経学的評価、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン その他の項目：免疫原性	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、1 週目及び 2 週目、150 日目（又は中止時）まで毎月

治験番号 対象 割り付けの比率 （投与群）	相	治療[a]内容	実際の被験者数（計画時） 実際の投与群別被験者数	治験期間	安全性評価項目	治験来院日
191622-099 最大緊張時で中等度から高度の CFL 又は最大緊張時で中等度から高度の GL を有する成人 1:1:1 （本剤 44 単位、本剤 24 単位、プラセボ）	3	CFL 又は CFL と GL の同時治療を 2 回：1 日目及び 120 日目に投与	N = 917（900） 本剤 44 単位 = 305 本剤 24 単位 = 306 プラセボ = 306	7 箇月	TEAE、PDSOT 解析、神経学的評価、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン その他の項目：免疫原性	1 日目（スクリーニング、無作為割り付け、初回治療）、各治療後 1 週目及び 2 週目、210 日目（又は中止時）まで毎月
191622-104 099 を完了した成人 （本剤 44 単位/44 単位、本剤 24 単位/24 単位、プラセボ/本剤 44 単位、プラセボ/プラセボ）	3	CFL 又は CFL と GL の同時治療を最大 2 回追加（099 で既に 2 回治療）： 治験実施計画書の再治療基準に基づく治療	N = 684 本剤 24 単位/24 単位 = 227 本剤 44 単位/44 単位 = 260 プラセボ/本剤 44 単位 = 101 プラセボ/プラセボ = 96	5 箇月	TEAE、PDSOT 解析、神経学的評価、身体検査、妊娠検査、バイタルサイン その他の項目：免疫原性	104 試験の 1 日目（099 試験の終了時来院）；各治療後 1 週目及び 2 週目、150 日目（又は中止時）まで毎月

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；PDSOT = 毒素遠隔拡散の可能性；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

注：　本剤 24 単位/24 単位 = 114 試験の第 1 及び第 2 期で本剤 24 単位又は 099 及び 104 試験で本剤 24 単位
本剤 12 単位/12 単位 = 114 試験の第 1 及び第 2 期で本剤 12 単位
プラセボ/本剤 24 単位 = 114 試験の第 1 期でプラセボ及び第 2 期で本剤 24 単位
プラセボ/本剤 12 単位 = 114 試験の第 1 期でプラセボ及び第 2 期で本剤 12 単位
本剤 44 単位/44 単位 = 099 試験及び 104 試験で本剤 44 単位
プラセボ/本剤 44 単位 = 099 試験でプラセボ及び 104 試験で本剤 44 単位
プラセボ/プラセボ = 099 試験及び 104 試験でプラセボ

[a] CFL を治療した全ての試験では、CFL 領域の 3 部位/側、計 6 部位に投与した。GL（CFL+GL）も治療した全ての試験では、さらに GL 領域の 5 部位に投与した。本表に記載した用量は全ての顔面領域を合わせた総投与量である。

[b] 512 及び 514 試験の治験総括報告書では、用量は「片側」と記載されている。したがって、例えば、本表に記載した本剤 36 単位、24 単位及び 12 単位（総投与量）は、治験総括報告書 191622-512 及び 514 ではそれぞれ本剤 18 単位、12 単位及び 6 単位（/側）と記載されていた。

出典：191622-114、122、098、099、104、512 及び 514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）

1.1.1　安全性解析対象集団

CFL に対する本剤の 7 つの臨床試験から得られた安全性データを、以下のとおり 2 つの主要な安全性解析対象集団に分類する。

1. **国内試験対象集団：2 試験の個々の解析**

- 第 3 相：191622-114（114）及び 191622-122（122）

2. **海外試験対象集団（併合データベース）：5 試験の併合解析**

- 第 2 相：191622-512（512）及び 191622-514（514）、本剤 12 単位及び 6 単位を合わせて「12 単位以下」として表す
- 第 3 相：191622-098（098）、191622-099（099）及び 191622-104（104）

本 2.7.4 では、国内試験の安全性データは併合せず、用量別に並べて表示する。両試験において、CFL に対し本剤 24 単位及び 12 単位を投与したが、122 試験ではさらに GL に対し本剤 20 単位を投与したため、総投与量 44 単位及び 32 単位について安全性を評価した。CFL に対する本剤の開発プログラムで用いた安全性評価項目は、全ての試験を通して一貫した安全性評価を可能にするものであるが、CFL 治療に関連した事象を GL 治療に関連した事象と区別するようなデザインにはなっていない。

本 2.7.4 では、全ての試験を通じた全般的な安全性比較のため、「本剤全体」（用量を問わない）についても算出し「プラセボ全体」とともに表示する。CFL に対する本剤 36 単位は海外第 2 相 512 試験及び 514 試験でのみ評価しており、国内 114 試験及び 122 試験における CFL に対する本剤 24 単位及び 12 単位とは直接比較できない。このため、本 2.7.4 では、CFL に対する本剤 36 単位は、「本剤全体」のみに含める。CFL に対する本剤 36 単位の全ての安全性データを 191622-512 試験 治験総括報告書及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）に示す。

各安全性解析対象集団の被験者数を表 1.1.1-1 に示す。

表 1.1.1-1 各安全性解析対象集団の被験者数

投与部位	CFL + GL[a]			CFL				
安全性解析対象集団	本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤 36 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤群全体	プラセボ群全体
国内試験	47	53	-	151	143	-	394	97
114 試験[b]			-	151	143	-	294	97
122 試験	47	53	-	-	-	-	100	
海外試験[c,d]（098、099、104、512 及び 514）	405	-	82	606	228	117	1210	610
全ての試験	452	53	82	757	271	117	1604	707

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

[a] 本剤 44 単位及び 32 単位には、本剤の CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）に対する投与が含まれる。

[b] 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を本剤群（24 単位群又は 12 単位群）、本剤群全体及びプラセボ群全体に含める。

[c] 099 試験でプラセボ、継続 104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた 100 例を本剤 44 単位群、本剤群全体及びプラセボ群全体に含める。両試験への参加は試験デザインとして予定されていたため、これらの被験者は同じ被験者として扱った。

[d] 90 例が 512 及び 514 試験の両方に登録された。両試験への参加は試験デザインとして予定されていなかったため、これらの被験者は別の被験者として扱った。

出典：191622-114、122、098、099、104、512 及び 514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）

1.1.2　安全性解析の概要

本 2.7.4 の安全性の結論は、国内 114 及び 122 試験の対象集団（65 歳未満の日本人成人）の詳細な解析に基づく。両試験では、CFL に対する本剤 24 単位及び 12 単位を二重盲検下で評価する。CFL に対する本剤の安全性は、主にプラセボを対照とした 114 試験に基づく。122 試験では、本剤 44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）及び 32 単位（CFL 12 単位 + GL 20 単位）による CFL と GL の同時治療の安全性の裏付けとなるデータが示された。122 試験における GL に対する用量の 20 単位（国内における GL に対する最大承認用量）により、CFL と GL に対する曝露量が最大となる。

主に白人成人を対象として実施された 5 つの海外試験の併合データを用いて、さらに安全性を比較する。海外試験はいずれも二重盲検プラセボ対照試験である。第 3 相 098 試験では、CFL に対する本剤 24 単位を評価し、第 3 相 099 及び 104 試験（099 試験の継続試験）では CFL に対する本剤 24 単位及び CFL と GL の同時治療に対する本剤 44 単位を評価する。第 2 相 512 及び 514 試験では、CFL に対する本剤 36 単位、24 単位、12 単位及び 6 単位を評価する。併合データでは、これらの第 2 相試験での本剤 12 単位群及び 6 単位群を併合し、「本剤 12 単位以下群」として表す。本剤 12 単位以下群の被験者の大部分は本剤 12 単位の投与を受け（71.8%［84/117 例］）、一部が本剤 6 単位の投与を受けた（28.2%［33/117 例］）（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Section 11.1 及び 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Section 11.1）。

1.1.3　安全性の評価及び解析方法

全ての安全性解析は、1.1.1 項に記載した治験薬（本剤又はプラセボ）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者から成る安全性解析対象集団を対象に実施した。

1.1.3.1　治験治療下で発現した有害事象

TEAE とは、医薬品を投与された患者または被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上のできごとのことであり、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。したがって TEAE とは、医薬品（治験薬）の投与された際に生じる、好ましくない或いは意図しないあらゆる徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または疾患のことであり、当該医薬品（治験薬）との関係性は問われない。

TEAE の重症度は以下を指標として評価した。

- 軽度：徴候又は症状が認められるが十分に耐えられるもの。
- 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられるもの。
- 重度：身体を動かすことができず，仕事又は日常の活動も行うことができない。
- 該当なし：上記の規定に該当せず、重症度が評価できないもの。

TEAE と治験薬の因果関係については、以下の指標に基づいて評価した：「あり」（TEAE が治験薬により生じたとする合理的な可能性がある場合）又は「なし」（TEAE が治験薬により生じたとする合理的な可能性がない場合）。治験手順（注射）との因果関係の評価は、いずれの試験の試験デザインにも含めなかった。

重篤な TEAE とは、投与量にかかわらず、治験薬が投与された際に生じたあらゆる TEAE のうち、以下のいずれかの転帰に至るものと定義した：死亡、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は重大な障害／機能不全に陥るもの。死や生命を脅かしたり入院に至らなくとも、患者を危機にさらすおそれがあったり、または上記に定義された結果等に至らないような処置を含め適切に医学的判断された重要な医学的事象は、重篤な TEAE であるとみなしてもよいとした。

国内 114 及び 122 試験では、試験終了（390 日目／試験終了時）まで重篤な TEAE を追跡調査した。海外第 3 相試験（098、099 及び 104）では、治験薬最終投与後 8 週間以内に発現した重篤な TEAE を試験終了まで追跡調査した。海外第 2 相試験（512 及び 514）では、試験期間中に発現した事象について、重篤な TEAE の把握から、回復するまで（必要があれば、試験終了後も）追跡した。

TEAE の解析

TEAE の解析は実際に投与を受けた治験薬ごとに示す。各試験のデータベースロック時に、国内 114 及び 122 試験では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0、海外 098 及び 099 試験では MedDRA バージョン 14.0、海外 104 試験では MedDRA バージョン 14.1、海外 512 及び 514 試験ではアラガン社改訂有害事象用語集（COSTART）を用いて TEAE をコード化し、治験総括報告書に記載した。本 2.7.4 では試験間及び試験対象集団間の一貫性を保つため、海外の TEAE データを医師が記載した用語から MedDRA バージョン 17.0 の基本語及びプライマリー器官別大分類（SOC）へ読み替えた。元の用語集（MedDRA バージョン 14.0、MedDRA バージョン 14.1 及び COSTART）を用いた場合の TEAE のプロファイルと、新たな MedDRA バージョン 17.0 を用いた場合の TEAE プロファイルを比較した医学的検討において、意味のある差は認められなかった。

TEAE が発現した被験者の数及び割合を SOC 及び基本語別に示す。同一の被験者に同一の TEAE が複数回発現した場合は、各 TEAE について 1 回のみ集計した。その他の解析（集計）に関する方法の詳細について以下に示す。

- TEAE の重症度別解析

TEAE の重症度が変化した被験者については、当該 TEAE を最大重症度で 1 回集計した。

- TEAE の治療サイクル別解析

複数の治療サイクルで TEAE が発現した被験者については、当該 TEAE を事象が重症化したサイクルにつき 1 回カウントした。

- 複数の試験で投与を受けた被験者

約 90 例の被験者が海外第 2 相 512 試験及び 514 試験の両方に参加した。両試験への参加は治験デザインに含まれていなかったため、これらの被験者は別の被験者として集計した。このため、両試験で同じ基本語にコード化した TEAE が発現した場合は、当該基本語を 2 回集計した。一方、099 試験と 104 試験の両方に参加した被験者は、両試験への参加があらかじめ計画されていたため、同一被験者として集計した。このため、両試験で同じ基本語にコード化した TEAE が発現した場合は、本剤とプラセボの両方の投与を受けた被験者を除き、当該基本語は 1 回のみ集計した。

投与群への TEAE の割り付けは、TEAE の発現日に基づいて行った（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 及び 5.3.5.3：ISS Analysis Plan）。

1.1.3.2　毒素事象及び神経学的事象拡散の可能性

毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）は、注射部位と隣接していない部位及び投与部位から離れた遠隔筋におけるボツリヌス毒素の薬理作用として定義する。その他の事象で、毒素の隣接筋への拡散との関連が考えられるものは局所有害事象とみなした。

注射部位と隣接していない部位及び投与部位から離れた遠隔筋におけるボツリヌス毒素の薬理作用（毒素の遠隔拡散）、及び注射部位に隣接する筋肉における作用（毒素の局所拡散）の可能性がある事象を特定するため、2 つの方法を用いた。

1.　TEAE の検討

表 1.1.3.2-1 に挙げた 40 個の MedDRA 基本語の見出し検索によって、自然に発症したボツリヌス症の個々の症状報告（Beers, 2006）に一致する TEAE を前向きに特定した。これらの基本語は、症例を後に詳しく解析する予定であったことから、意図的に広く選択した。

MedDRA 基本語へ読み替えた 40 の TEAE を、全ての第 3 相試験について前向きに評価した。海外第 2 相試験における TEAE のデータを後向きに解析し、毒素拡散の可能性がある全ての事象を収集した。

2.　神経学的異常所見

治験責任（分担）医師が神経学的事象フォーム（NEF）に記録した神経異常所見を検討し、ボツリヌス毒素の拡散の可能性のある神経学的事象を特定した。全ての第 3 相試験について、治験実施施設は神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察から成る）の実施に関する訓練を受けた。1 日目の投与以降、これらの評価で特定された神経異常所見が、合併症、外傷、基礎疾患又は併用療法（治験薬による治療を除く）のいずれかの基準によって説明できない場合は、NEF に臨床的に重要として記録した。治験責任（分担）医師の判断で、専門医の診察（神経学的検査、眼科検査、神経眼科検査）を実施した。国内試験では、試験デザインの一部として、NEF に記録された全ての事象を TEAE としても記録した。海外第 3 相試験については、治験責任（分担）医師の判断で、NEF に記録した事象のみを TEAE として記録した。神経学的事象の収集は海外第 2 相試験では実施しなかったため、これらの試験では TEAE の後向きな解析を実施して、臨床的に重要な神経学的事象の可能性がある TEAE を特定した。

事象判定法

TEAE 及び NEF に記録された異常所見から特定された症例をアラガン社が検討し、当該事象が毒素の遠隔又は局所拡散の可能性に起因し得るか否かを以下の方法で判定した。

ステップ 1：アラガン社の臨床試験データベースの TEAE データセットを対象に、あらかじめ規定した 40 の MedDRA 基本語のうち 1 語以上を含む症例（重篤度、治験責任（分担）医師による因果関係の評価などを問わない）を検索した（表 1.1.3.2-1）。

表 1.1.3.2-1 毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）について評価した MedDRA バージョン 17.0 の基本語

心臓障害 　徐脈 眼障害 　調節障害 　複視 　外眼筋不全麻痺 　眼瞼機能障害 　眼瞼下垂 　瞳孔反射障害 　霧視 胃腸障害 　便秘 　口内乾燥 　嚥下障害 　麻痺性イレウス 感染症および寄生虫症 　ボツリヌス中毒	筋骨格系および結合組織障害 　筋力低下 神経系障害 　球麻痺 　多発性脳神経麻痺 　脳神経麻痺 　構語障害 　第 7 脳神経麻痺 　顔面不全麻痺 　反射減弱 　筋緊張低下 　麻痺 　弛緩性麻痺 　脳神経不全麻痺 　末梢神経麻痺 　末梢性麻痺 　会話障害 　声帯麻痺 　声帯不全麻痺	腎および尿路障害 　尿閉 生殖系および乳房障害 　骨盤底筋力低下 呼吸器、胸郭および縦隔障害 　誤嚥 　横隔膜麻痺 　発声障害 　呼吸困難 　誤嚥性肺炎 　呼吸停止 　呼吸抑制 　呼吸不全

ステップ 2：その後、ステップ 1 の基準を満たす報告と NEF に記録された神経異常所見を医学的に検討し、5 つのカテゴリーに分類した。複数のカテゴリーの要素を含んでいる症例については、当該症例で最も重要な要素を医学的に判断し、それに対応するカテゴリーに分類した。これらのカテゴリーを以下に示す。

a. 情報不十分：毒素の拡散の可能性について、医学的評価又は考察が十分に記録されていないと考えられる症例（筋力低下の部位が報告されていない場合など）は、それ以上検討しなかった。
b. ボツリヌス毒素の薬理作用と一致しない：ボツリヌス毒素の薬理作用と一致しない事象の臨床経過（急速に変動する徴候・症候など）が報告された症例については、本解析ではそれ以上検討しなかった。毒素遠隔拡散の可能性と臨床的に関連があるとは考えられない症例には、投与部位から離れた遠隔筋の神経学的徴候又は症状を伴わない発現などが含まれた。投与から数時間以内に報告された全身症状（Peters, 2005）に特に注目した。これらの全身症状には、全身疲労、インフルエンザ様症状、浮動性めまい、無力症及び悪心などがあったが、この神経学的症状の解析では、毒素の遠隔拡散の可能性とはみなされなかった。本剤の最新の企業中核データシートに詳しく記載されている過敏症の事象は薬理学的事象というより免疫学的事象と考えられ、毒素の遠隔拡散の可能性の定義とは一致しない。
c. 局所的な神経筋への作用：注射部位に局所的に発現したと報告された症例はそれ以上検討しなかった。
d. 複数の要因が考えられる症例： 他の薬剤又は基礎疾患あるいはその両方に起因する可能性の方が高い事象が報告された症例は、簡潔にまとめた。
e. 残りの症例：上記の基準に当てはまらない症例はさらに解析した。これらの残りの症例はステップ 3 に従って集積再評価 を行った。

ステップ 3：アラガン社は解析の精度を上げるため、残りの症例の評価に医学的見解を追加した。この評価において、食品媒介性又は創傷性ボツリヌス中毒の既知の臨床症状を踏まえた上で、個々の症例報告に神経学的症候を示す臨床所見の有無を検討した。毒素の遠隔拡散の可能性と臨床的に関連がないと判断された症例には、投与部位から離れた部位の神経学的症候を伴わない症状などが含まれたため、除外されていた。

ステップ 3 の解析後に残った症例については、症例の叙述（個々の試験の治験総括報告書［CSR］）を含め、さらに詳述する。

1.1.3.3　バイタルサイン

本 2.7.4 に記載した全ての試験で、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）を測定した。ベースラインからの変化量及びプラセボ（又は本剤の他の用量）との比較を個々の治験総括報告書にまとめた。

1.1.3.4　妊娠検査

本 2.7.4 に記載した全ての試験で、妊娠可能な女性に対し、各治療前に妊娠検査を実施した。結果は陰性又は陽性で報告され、治療を受けるには陰性である必要があった。試験期間中に妊娠を計画している場合又は妊娠可能であるが確実な避妊法を実施していない場合は試験に登録しなかった。

1.1.3.5　免疫原性

本剤は各種疾患の治療のために局所投与される生物学的製剤である。本剤は、ボツリヌス菌由来の外因性タンパク質であるため、ヒトにおいて、抗体産生を惹起する可能性がある。他の適応症に対する本剤の使用により、毒素中和（又は阻害）抗体産生として発現した免疫原性が報告されている（Naumann et al, 2010）。

文献によると、毒素中和抗体の産生は、A 型ボツリヌス毒素（BoNT/A）投与に対する有効性反応が不十分なことと関連がある。毒素中和抗体発現のリスクは、投与量が多く、曝露期間が長いほど高くなると考えられている。免疫原性は本剤投与による安全性上のリスクとはされていないが、その他の評価項目として本 2.7.4 に記載する。

CFL に対する本剤投与の第 3 相試験では、BoNT/A に対する結合抗体及び中和抗体の有無を調べるため、血清試料の採取及び分析を行った。2 段階のプロセスを用いて、ヒト血清中の BoNT/A に対する結合抗体及び中和抗体を検出した。第 1 段階では、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を用いて、血清試料の反応性をスクリーニングし、抗体価を測定して、抗体存在の程度を評価した。反応性を示した試料については、その後免疫枯渇し、反応が BoNT/A に特異的なものであることを確認した。データは毒素結合抗体陰性又は陽性として報告した。第 2 段階では、ELISA で陽性と判断された試料についてのみ、バリデートされたマウス防御試験（MPA）によって、本剤に対する中和抗体の有無を検査した。これらの試験を用いて、結合抗体の存在（スクリーニング及び免疫枯渇）、結合抗体産生の程度（抗体価）及びこれらの抗体の中和能の有無（MPA）を確認した。

1.1.3.6　曝露状況

本剤及びプラセボに対する曝露状況を期間別（12 週間未満、12～24 週間未満、24～36 週間未満、36～48 週間未満、48 週間以上）及び治療回数ごとにまとめる。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者の内訳

大部分の被験者（89%超）は治験実施計画書どおりに各試験を終了した（2.7.3：3.1.1 項）。中止理由として最も多かったのは「個人的な理由」であった。6 例（0.3%［6/2,032 例］）が TEAE により試験を中止した。これらの被験者については 2.1.8.1 項に記載する。被験者の内訳に関する詳細な情報を 2.7.3 の 3.1.1 項に示す。

1.2.2　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本 2.7.4 に記載された本剤の用量は顔面全体への総投与量である。CFL 治療が行われた全ての試験において、被験者は左右の眼輪筋の外側に 3 部位ずつ、合計 6 部位に投与を受けた。GL 治療も行われた全ての試験において、被験者は、既承認の用法・用量に従い、GL 領域に 5 部位（鼻根筋 1 部位及び左右皺眉筋各 2 部位））の投与を受けた。投与手順を 2.7.3 の 1.2 項に詳述する。

国内 114 及び 122 試験並びに海外 104 試験では、治験実施計画書において再治療間隔は、前回の治療以降少なくとも 3 箇月間と規定した。海外 099 試験では、治験実施計画書で規定された 2 回目の治療を 4 箇月目（120 日目）に実施した。その他の試験（098、512 及び 514 試験）では、被験者はいずれも本剤又はプラセボによる単回治療を受けた。治療回数及び治療後の評価期間は試験及び被験者によって異なっていた（表 1.2.2-1 及び図 1.2.2-1）。

表 1.2.2-1　試験別治療サイクル

実施可能な治療サイクル数	国内試験		海外試験				
	114	122[a]	098	099[a,b]	104[a,b]	512	514
1	X	X	X	X		X	X
2	X[c]	X		X			
3	X[c]	X			X[d]		
4	X	X			X		
5	X	X					

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

[a] 122、099 及び 104 試験では、CFL と GL の同時治療を実施した。

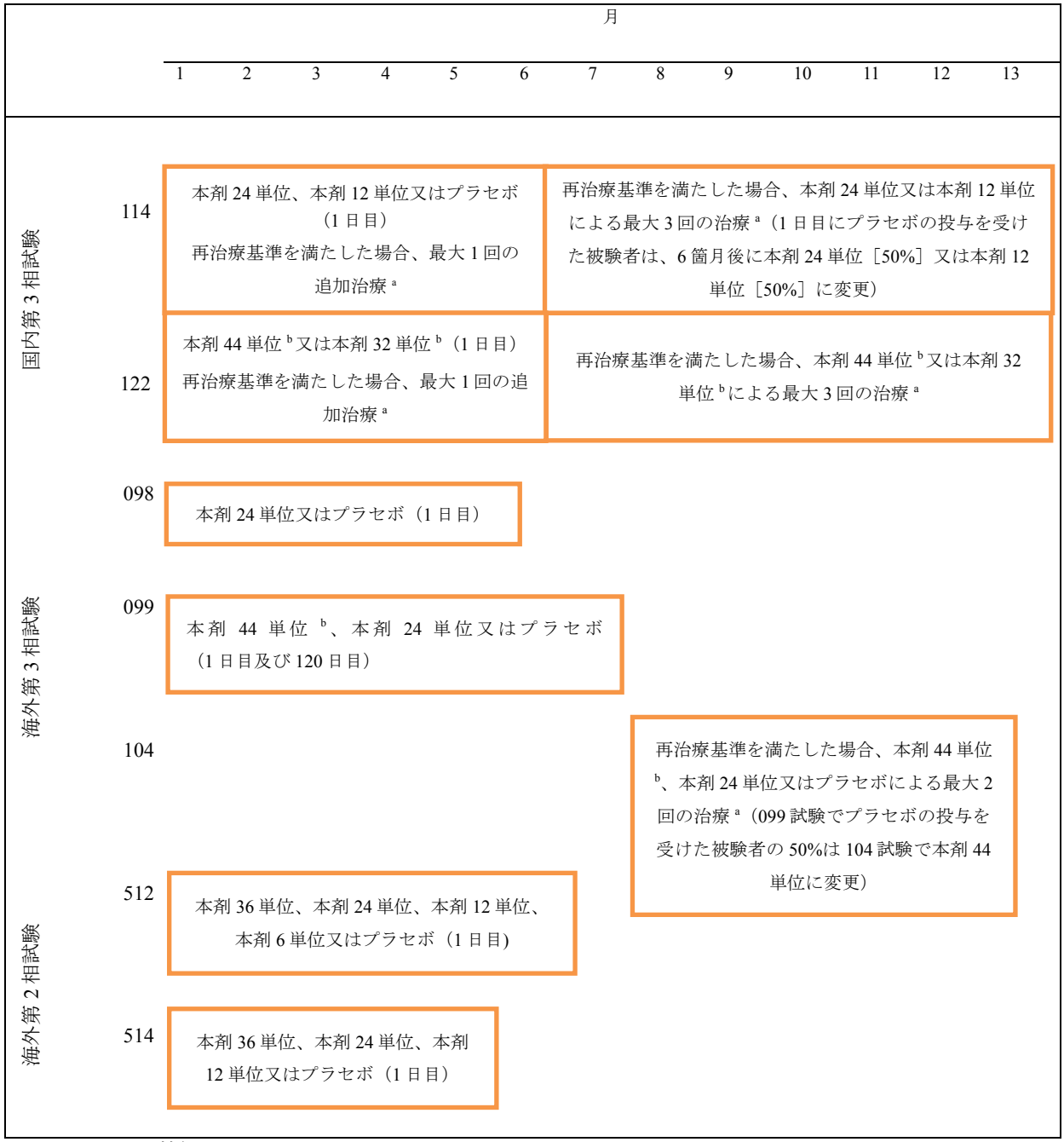
[b] 099 試験を終了し（治療サイクル 1 及び 2）、104 試験に参加した被験者は、再治療基準に従い、さらに最大 2 回の治療サイクル（治療サイクル 3 及び 4）を受けた。

[c] 114 試験では、治療サイクル 2 又は 3 が、以前にプラセボの投与を受けた被験者が受けた最初の本剤曝露であった。

[d] 104 試験では、治療サイクル 3 が、099 試験で以前にプラセボの投与を受けた被験者が受けた最初の本剤曝露であった。

出典：191622-114、191622-122、191622-098、191622-099、191622-104、191622-512 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）

図 1.2.2-1 CFL に対する臨床試験の期間及び治療時期の概要



CFL = 目尻の表情皺
注：本図では、（日目）は治療日を表す。
[a] 治療間の最短間隔は 84 日間。
[b] 本剤 44 単位及び 32 単位には、CFL（それぞれ 24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）への本剤の投与が含まれる。
出典：191622-114、191622-122、191622-098、191622-099、191622-104、191622-512 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）

1.2.2.1　国内試験において治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

114 及び 122 試験では、被験者は本剤 24 単位又は 12 単位による CFL 治療を 13 箇月にわたり、最大 5 回の治療サイクルで受けた。114 試験では、プラセボによる治療サイクルを最大 2 回受けた被験者は、その後、本剤 24 単位又は 12 単位の治療サイクルを最大 3 回受けた（図 1.2.2-1）。122 試験では、被験者は GL に対しても本剤 20 単位を投与し、総投与量は 44 単位又は 32 単位となり、プラセボは投与しなかった。

いずれの試験でも、再治療は被験者が以下の基準を満たした場合に実施した：最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）の CFL の程度が中等度以上、前回の治療から 3 箇月目（84 日目）経過している、妊娠検査が陰性（妊娠可能な女性）。122 試験の再治療基準では、最大緊張時（最大限に眉をひそめた状態）の GL の程度が中等度以上であることも要件とした。治療回数及び治療後の評価期間は被験者によって異なっていた。これらを表 1.2.2.1-1 にまとめる。

表 1.2.2.1-1 国内試験における治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）							
	国内 114 試験 [a]				国内 122 試験			114 及び 122 試験
投与期間／治療サイクル	本剤 24 単位 (N = 151)	本剤 12 単位 (N = 143)	本剤全体 (N = 294)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤 44 単位 [b] (N = 47)	本剤 32 単位 [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)
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)
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)
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)
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)
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

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

[b] 本剤 44 単位及び 32 単位には、本剤の CFL（24 単位又は 12 単位）及び GL（20 単位）への投与が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-1

これらの試験を通して、394 例が本剤の少なくとも 1 回の治療を、97 例がプラセボの少なくとも 1 回の治療を受けた。本剤投与群の大部分（71.3%［281/394 例］）は 48 週間以上にわたり評価を受けた。各試験において、本剤投与群間での本剤による治療回数及び初回治療後の評価期間は同様であった。114 試験では、27.9%（82/300 例）の被験者が CFL に対して本剤の治療サイクルを 5 回受けた。122 試験では、16.0%（16/100 例）の被験者が本剤による CFL と GL の同時治療の治療サイクルを 4 回受けた。

1.2.2.2　海外試験において治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

海外試験では、被験者は本剤 36 単位、24 単位、12 単位又は 6 単位による CFL 治療を受けた。099 及び 104 試験では、一部の被験者は GL に対する本剤 20 単位の投与と合わせ、計 44 単位の投与を受けた。本剤 24 単位（CFL 治療）及び 44 単位（CFL と GL の同時治療）について、反復投与を実施した 099 及び 104 試験において、12 箇月の最大 4 回の治療サイクルで評価した。

治療回数及び治療後の評価期間を表 1.2.2.2-1 に試験別に要約する。これらの試験を通して、1210 例が少なくとも 1 回の本剤の治療を受け、610 例が少なくとも 1 回のプラセボの治療を受けた。本剤投与群の大部分（97.9%［1,185/1,210 例］）は少なくとも 12 週間評価を受け、多く（38.3%［463/1,210 例］）は 48 週間以上の評価を受けた。本剤投与群の過半数（54.2%［656/1,210 例］）は本剤による治療を 2 回以上受けた。

表 1.2.2.2-1 海外試験における治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）					
	海外 098、099、104、512 及び 514[a] 試験					
投与期間／治療サイクル	本剤 44 単位[b] (N = 405)	本剤 36 単位 (N = 82)	本剤 24 単位 (N = 606)	本剤 ≤ 12 単位 (N = 117)	本剤全体 (N = 1210)	プラセボ全体 (N = 610)
< 12 週間	5 (1.2)	2 (2.4)	16 (2.6)	2 (1.7)	25 (2.1)	34 (5.6)
12～ < 24 週間	105 (25.9)	49 (59.8)	271 (44.7)	51 (43.6)	476 (39.3)	281 (46.1)
24 ～ < 36 週間	37 (9.1)	31 (37.8)	98 (16.2)	64 (54.7)	230 (19.0)	197 (32.3)
36～ < 48 週間	6 (1.5)	0 (0.0)	10 (1.7)	0 (0.0)	16 (1.3)	13 (2.1)
≥ 48 週間	252 (62.2)	0 (0.0)	211 (34.8)	0 (0.0)	463 (38.3)	85 (13.9)
1 回	43 (10.6)	82 (100.0)	312 (51.5)	117 (100.0)	554 (45.8)	343 (56.2)
2 回	113 (27.9)	0 (0.0)	71 (11.7)	0 (0.0)	184 (15.2)	172 (28.2)
3 回	126 (31.1)	0 (0.0)	74 (12.2)	0 (0.0)	200 (16.5)	22 (3.6)
4 回	123 (30.4)	0 (0.0)	149 (24.6)	0 (0.0)	272 (22.5)	73 (12.0)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[b] 本剤 44 単位には、本剤の CFL（24 単位）及び GL（20 単位）への投与が含まれる。

出典：ISS（5.3.5.3） Table 2-2

1.2.2.3　国内試験と海外試験における治験薬が投与された被験者数、期間及び用量の比較

本剤が投与された被験者数、期間及び用量は国内試験と海外試験で同様であった（それぞれ表 1.2.2.1-1　及び表 1.2.2.2-1　）。基準を満たせば再治療を可能とした試験（国内 114 及び 122 試験及び海外 104 試験）の再治療基準は同じであった（2.7.3、1.1 項）。国内 122 試験では、CFL と GL の同時治療に対する本剤 2 用量（44 単位及び 32 単位）を評価したが、海外 099 及び 104 試験では 44 単位のみを評価した。

全ての試験を通して、本剤投与群の大部分は、投与後 12 週間以上にわたり評価を受けた（98.3%［1,577/1,604 例］）。本剤投与群のうち評価期間が 48 週間以上の被験者の割合が、国内試験（71.3%［281/394 例］）では海外試験（38.3%［463/1,210 例］）と比べて高かった。これは 5 つの海外試験のうち 3 試験の試験期間が 6 箇月以下であったためである。

1.3　人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

1.3.1　国内試験における人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性は、国内試験の試験内及び試験間の投与群間で同様であった（表 1.3.1-1）。統計学的に有意な群間差はなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-3.1 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-2）。

被験者の年齢は 25～64 歳で、いずれも日本人であった。両試験とも被験者の大部分は女性で、50 歳以下であった。122 試験では、本剤群の女性の割合（92.0%［92/100 例］）及び 50 歳以下の割合（68.0%［68/100 例］）が 114 試験（それぞれ 74.5%［219/294 例］及び 56.1%［165/294 例］）と比べて高かった。これらの差の臨床的意義については、122 試験では 114 試験と比べて本剤群の被験者数が少ないため（それぞれ 100 例及び 294 例）解釈が困難であった。

ベースライン時の特性（CFL の程度）を 2.7.3 の 3.1.2.2 項に示す。

表 1.3.1-1 国内試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

特性	国内 114 試験					国内 122 試験			114 試験及び 122 試験
	本剤 24 単位[a]／本剤 24 単位群[b] (N = 104)	本剤 12 単位[a]／本剤 12 単位群[b] (N = 99)	プラセボ[a]／本剤 24 単位群[b] (N = 48)	プラセボ[a]／本剤 12 単位群[b] (N = 49)	本剤全体 (N = 294)	本剤 44 単位群[c] (N = 47)	本剤 32 単位群[c] (N = 53)	本剤全体 (N = 100)	本剤全体 (N = 394)
年齢（歳）									
平均値（SD）	50.2 (6.05)	50.0 (6.11)	49.3 (7.24)	48.3 (8.10)	49.7 (6.64)	48.5 (7.83)	45.8 (8.71)	47.1 (8.37)	49.0 (7.20)
中央値	50.0	49.0	49.0	48.0	49.0	49.0	44.0	47.0	49.0
最小値、最大値	36, 63	36, 64	26, 64	25, 64	25, 64	30, 64	31, 63	30, 64	25, 64
≤ 50、N (%)	53 (51.0)	58 (58.6)	28 (58.3)	30 (61.2)	165 (56.1)	28 (59.6)	40 (75.5)	68 (68.0)	233 (59.1)
> 50、N (%)	51 (49.0)	41 (41.4)	20 (41.7)	19 (38.8)	129 (43.9)	19 (40.4)	13 (24.5)	32 (32.0)	161 (40.9)
性別（%）									
男性、N (%)	20 (19.2)	29 (29.3)	12 (25.0)	15 (30.6)	75 (25.5)	3 (6.4)	5 (9.4)	8 (8.0)	83 (21.1)
女性、N (%)	84 (80.8)	70 (70.7)	36 (75.0)	34 (69.4)	219 (74.5)	45 (93.6)	48 (90.6)	92 (92.0)	311 (78.9)
人種、N (%)									
アジア人[d]	104 (100.0)	99 (100.0)	48 (100.0)	49 (100.0)	294 (100.0)	47 (100.0)	53 (100.0)	200 (100.0)	394 (100.0)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；SD = 標準偏差

[a] 第 1 期で無作為割り付けされた治験薬（試験開始から 6 箇月）

[b] 第 2 期で無作為割り付けされた治験薬（試験の残り 7 箇月）

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 電子症例報告書では、「アジア人」のみをカテゴリーとして収集した。治験実施施設からの連絡で、全ての被験者が日本人であったことがわかっている。

注： 本剤 24 単位／24 単位群 = 114 試験の第 1 期及び第 2 期で本剤 24 単位を投与
本剤 12 単位／12 単位群 = 114 試験の第 1 期及び第 2 期で本剤 12 単位を投与
プラセボ／本剤 24 単位群 = 114 試験の第 1 期でプラセボ、第 2 期で本剤 24 単位を投与
プラセボ／本剤 12 単位群 = 114 試験の第 1 期でプラセボ、第 2 期で本剤 12 単位を投与

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-2

1.3.2　海外試験における人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性は海外試験の投与群内及び投与群間で同様であった（表 1.3.2-1）。統計学的に有意な群間差はなかった（5.3.5.3：ISS Table 2-2）。

被験者の年齢は 22～85 歳で、大部分が女性（87.5%［1,059/1,210 例］）で、50 歳以下であり（58.5%［708/1,210 例］）かつ白人（90.7%［1,098/1,210 例］）であった。

被験者のベースラインの特性（CFL の程度）を 2.7.3 の 3.1.2.2 項に示す。

表 1.3.2-1 海外試験におけるベースライン時の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]					
特性	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 36 単位群 (N = 82)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤≤ 12 単位群 (N = 117)[c]	本剤全体 (N = 1210)	プラセボ (N = 610)
年齢（歳）						
平均値（SD）	49.5 (9.58)	46.8 (8.85)	48.3 (9.42)	47.4 (8.45)	48.6 (9.39)	47.4 (9.51)
中央値	50.0	46.0	48.0	48.0	48.0	47.0
最小値、最大値	24, 85	28, 64	22, 75	27, 65	22, 85	22, 74
≤ 50	214 (52.8%)	54 (65.9%)	370 (61.1%)	70 (59.8%)	708 (58.5)	377 (61.8%)
> 50	191 (47.2%)	28 (34.1%)	236 (38.9%)	47 (40.2%)	502 (41.5)	233 (38.2%)
性別、N (%)						
男性	50 (12.3%)	7 (8.5%)	76 (12.5%)	18 (15.4%)	151 (12.5)	86 (14.1%)
女性	355 (87.7%)	75 (91.5%)	530 (87.5%)	99 (84.6%)	1059 (87.5)	524 (85.9%)
人種、N (%)						
白人	358 (88.4%)	82 (100.0%)	543 (89.6%)	115 (98.3%)	1098 (90.7)	543 (89.0%)
白人以外	47 (11.6%)	0 (0.0%)	63 (10.4%)	2 (1.7%)	112 (9.3)	67 (11.0%)
黒人	4 (1.0%)	0 (0.0%)	11 (1.8%)	1 (0.9%)	16 (1.3)	10 (1.6%)
アジア人	6 (1.5%)	0 (0.0%)	9 (1.5%)	1 (0.9%)	16 (1.3)	11 (1.8%)
ヒスパニック系	3 (0.7%)	0 (0.0%)	16 (2.6%)	0 (0.0%)	19 (1.6)	17 (2.8%)
その他	34 (8.4%)	0 (0.0%)	27 (4.5%)	0 (0.0%)	61 (5.0)	29 (4.8%)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；SD = 標準偏差

[a] 104 試験は 099 試験の継続試験であるため、ベースライン時の特性は同一である。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.4.1、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.4.1、191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.4.1、191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.4.1

1.3.3　国内試験と海外試験の人口統計学的特性の比較

被験者の平均年齢は、国内試験と海外試験で同様であった。主な人口統計学的特性の違いとして、国内試験では全ての被験者が 65 歳未満の日本人の成人であったのに対し、海外試験の被験者の大部分は白人の成人で、一部は 65 歳以上であった。国内試験、海外試験ともに本剤投与群の大部分は女性であった。男性の割合は、国内 114 試験（25.5%［75/294 例］）が、国内 122 試験（8.0%［8/100 例］）及び海外試験（12.5%［151/1,210 例］）と比べて高かった。

1.3.4　既往歴

全ての被験者においてベースライン時の健康状態は良好であった。被験者の既往歴は投与群間、各試験内及び試験間（国内及び海外）で投与群を通して同様であった。

既往歴を個々の治験総括報告書にまとめる（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 10.4.6、191622-122 試験 治験総括報告書 Section 10.4.6、191622-098 試験 治験総括報告書 Section 10.4.6、191622-099 試験 治験総括報告書 Section 10.4.6、191622-104 試験 治験総括報告書 Section 10.4.6、191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-9.1 及び 191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-13）。

1.4　曝露に関する全般的結論

CFL に対する本剤投与の安全性プロファイルは、本剤 44 単位（CFL と GL の同時治療）、36 単位、32 単位（CFL と GL の同時治療）、24 単位、12 単位又は 6 単位の投与を少なくとも 1 回受けた 1,604 例（国内試験 394 例及び海外試験 1,210 例）の被験者の解析に基づいている。

国内 114 試験及び 122 試験並びに海外 104 試験の再治療基準は同一であったが、これらの試験での治療回数及び治療後の評価期間は被験者によって異なっていた。国内 114 試験及び 122 試験では、被験者の治療回数は最大 5 回で、評価期間は最大 13 箇月であった。海外 099 試験及び 104 試験をあわせると、治療回数は最大 4 回、評価期間は最大 12 箇月であった。

全ての試験を通して、被験者のベースライン時の健康状態は良好で、人口統計学的特性は均衡していた。被験者の年齢は 22～85 歳で、大部分は女性で、50 歳以下であった。全ての試験を通して、中止率は極めて低く、6 例（0.3%［6/2,032 例］）のみが TEAE により試験を中止した。

2　治験治療下で発現した有害事象

本項では、TEAE の解析結果を安全性解析対象集団ごとに示す。TEAE 解析では、全ての TEAE、治療との因果関係が否定できない TEAE、治療サイクル別の TEAE、用量群別の TEAE、投与レジメン（CFL 治療及び CFL と GL の同時治療）別の TEAE、重篤な TEAE、中止に至った TEAE、毒素遠隔拡散の可能性の事象及び特に注目すべきその他の TEAE を評価する。本剤の作用機序及びその他の様々な適応に対するこれまでの試験から得られた安全性プロファイルを考慮すると、本剤の投与との因果関係が否定できない TEAE は、通常、投与後 2 週間（14 日間）以内に発現する。

治療サイクル数及び治療後の評価期間は試験及び被験者によって異なっていたため、TEAE の解析は投与後 90 日以内に生じた事象を対象とした。

2.1　TEAE の解析

2.1.1　多くみられた TEAE

全ての試験を通して、最も多く報告された TEAE は、一般的な集団にも多く生じる疾患（例：鼻咽頭炎及び頭痛）又は注射によって血管部位によくみられる事象（例：注射部位出血及び注射部位内出血）であった。

2.1.1.1　国内試験で多くみられた TEAE

本剤投与後の TEAE の全体的な発現率は国内 114 及び 122 試験の試験内及び試験間で同様であった。いずれの試験でも臨床的に重要な新たな TEAE は特定されなかった。本剤投与後、計 54.6%（215/394 例）の被験者に少なくとも 1 件の TEAE が、プラセボ投与後、35.1%（34/97 例）の被験者に少なくとも 1 件の TEAE が報告された（表 2.1.1.1-1）。全体として、治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 又は中止に至った TEAE はほとんどなかった（それぞれ 2.1.2、2.1.7 及び 2.1.8 項に詳述）。

表 2.1.1.1-1 国内試験における TEAE の全体的概要（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
TEAE のカテゴリー	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)
全ての TEAE	71 (47.0)	85 (59.4)	156 (53.1)	34 (35.1)	29 (61.7)	30 (56.6)	59 (59.0)	215 (54.6)
治療との因果関係が否定できない TEAE	6 (4.0)	4 (2.8)	10 (3.4)	3 (3.1)	5 (10.6)	6 (11.3)	11 (11.0)	21 (5.3)
全ての重篤な TEAE	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (2.0)	1 (1.0)	1 (2.1)	4 (7.5)	5 (5.0)	11 (2.8)
治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）への本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

TEAE は各カテゴリーにつき、被験者毎に 1 回のみ集計した。全ての TEAE には、治験薬投与との関係を問わず、報告された全ての事象を含めた。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。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.7 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.1

本 2.7.4 では、多くみられた TEAE を、いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現した TEAE と定義した。114 試験及び 122 試験で多くみられた TEAE の発現率を表 2.1.1.1-2 に示す。

表 2.1.1.1-2 国内試験で多くみられた（いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）TEAE：プライマリー器官別大分類別・基本語別（安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語	被験者数（%）							
		国内 114 試験 [a]				国内 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)
全体		71 (47.0)	85 (59.4)	156 (53.1)	34 (35.1)	29 (61.7)	30 (56.6)	59 (59.0)	215 (54.6)
耳および迷路障害	全体	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	6 (1.5)
	回転性めまい	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
眼障害	全体	10 (6.6)	12 (8.4)	22 (7.5)	3 (3.1)	6 (12.8)	7 (13.2)	13 (13.0)	35 (8.9)
	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)
	眼乾燥	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (1.3)
	眼瞼知覚障害	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	5 (1.3)
	アレルギー性結膜炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
	眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	3 (0.8)
	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)
	眼の異常感	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
胃腸障害	全体	6 (4.0)	14 (9.8)	20 (6.8)	7 (7.2)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	21 (5.3)
	齲歯	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
	胃炎	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
	下痢	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	歯肉腫脹	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	15 (9.9)	12 (8.4)	27 (9.2)	5 (5.2)	10 (21.3)	8 (15.1)	18 (18.0)	45 (11.4)
	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)
	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)
免疫系障害	全体	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)	6 (1.5)
	季節性アレルギー	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)	6 (1.5)
感染症および寄生虫症	全体	36 (23.8)	51 (35.7)	87 (29.6)	7 (7.2)	12 (25.5)	13 (24.5)	25 (25.0)	112 (28.4)
	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)
	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)
	胃腸炎	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	6 (1.5)
	咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	3 (3.0)	5 (1.3)

器官別大分類	基本語	被験者数（%）							
		国内 114 試験 [a]				国内 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)
	膀胱炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.0)
	気管支炎	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
	帯状疱疹	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	全体	15 (9.9)	15 (10.5)	30 (10.2)	1 (1.0)	2 (4.3)	4 (7.5)	6 (6.0)	36 (9.1)
	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)
	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)
	擦過傷	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
	交通事故	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
	処置による疼痛	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	3 (0.8)
	高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	2 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	全体	6 (4.0)	10 (7.0)	16 (5.4)	4 (4.1)	3 (6.4)	5 (9.4)	8 (8.0)	24 (6.1)
	背部痛	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	6 (1.5)
	筋骨格硬直	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
	腱鞘炎	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
	関節痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	3 (0.8)
神経系障害	全体	8 (5.3)	10 (7.0)	18 (6.1)	4 (4.1)	1 (2.1)	3 (5.7)	4 (4.0)	22 (5.6)
	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)
	感覚鈍麻	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	感覚障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	7 (4.6)	5 (3.5)	12 (4.1)	4 (4.1)	3 (6.4)	1 (1.9)	4 (4.0)	16 (4.1)
	アレルギー性鼻炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.0)	5 (1.3)
	上気道の炎症	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	4 (1.0)
	口腔咽頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (3.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.5)
	喘息	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	全体	13 (8.6)	20 (14.0)	33 (11.2)	6 (6.2)	6 (12.8)	11 (20.8)	17 (17.0)	50 (12.7)

器官別大分類	基本語	被験者数（%）							
		国内 114 試験 [a]				国内 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)
	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)
	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)
	乾皮症	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.0)	4 (1.0)
	皮下出血	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.8)
	ざ瘡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.8)
	接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)	3 (0.8)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	蕁麻疹	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
	脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)	2 (0.5)

CFL = 目尻の表情皺； GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.7 及び Table 14.3-6.7、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.1 及び Table 14.3-6.1

国内 114 試験

国内 114 試験では、53.1%（156/294 例）の被験者（本剤 24 単位群 47.0%［71/151 例］及び本剤 12 単位群 59.4%［85/143 例］）に本剤投与後少なくとも 1 件の TEAE が、35.1%（34/97 例）の被験者にプラセボ投与後少なくとも 1 件の TEAE が報告された（表 2.1.1.1-1）。本試験中に報告された TEAE はいずれも軽度又は中等度で、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-7.7）。

MedDRA バージョン 17.0 によって TEAE を読み替えた結果、発現率が最も高かった TEAE の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。これらの SOC 内の TEAE が発現した被験者の割合は本剤投与群の方がプラセボ群よりも高かった（表 2.1.1.1-2 及び 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.7）。本剤投与群に最も多く報告された TEAE は、これらの SOC に分類される事象であった。

本剤投与群で最も多くみられた 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。これらの 3 つの TEAE は、本剤群とプラセボ群の発現率の差についても最も大きかった。この差は、プラセボを対照とした治療サイクル 1 及び 2（第 1 期）を別に評価した場合は小さくなった。治療サイクル 3 から 5（第 2 期）では、全ての被験者が本剤の投与を受けたため、試験全体で多くみられた TEAE は、全体として本剤の曝露量が多かったことと関連している。これらの各 TEAE について、治験依頼者メディカルモニターがさらに解析し、臨床所見（頻度、部位、時間的関係、治験責任［分担］医師の判断による治験薬との因果関係の有無）、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の一貫性を評価した。

最も多くみられた 3 つの TEAE の用量別発現率及び医学的評価を以下にまとめる。

- 鼻咽頭炎

本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤全体	プラセボ全体
15.2% (23/151 例)	27.3% (39/143 例)	21.1% (62/294 例)	5.2% (5/97 例)

鼻咽頭炎は、国内の一般的な集団においてもよくみられる事象である。発現時期、重症度及び治験責任（分担）医師の判断による治験薬投与との因果関係を評価した結果、本剤投与又は用量と関連のある安全性の傾向は認められなかった。本剤と鼻咽頭炎の因果関係は確認されなかったため、本剤群とプラセボ群の発現率の差は、プラセボを投与する治療サイクル（最大 2 回）が本剤を投与する治療サイクル（最大 5 回）より少ない試験デザインの影響を受けたと考えられる。

- 注射部位出血

本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤全体	プラセボ全体
4.0% (6/151 例)	4.9% (7/143 例)	4.4% (13/294 例)	1.0% (1/97 例)

注射部位出血は、治験薬に関連するものではなく、手順に関連するものと考えられた。これらの TEAE は、治験薬が筋肉内注射された日に発現した。データ収集フォームでは、各事象が手順あるいは治験薬のいずれと関連があるかを治験責任（分担）医師が判別すべき事項とはなっていなかったため、注射部位出血の各症例は、治験責任（分担）医師によって治験薬投与と関連があるとみなされた。

また、本試験では、治験責任（分担）医師が注射に用いる針のゲージを指定していなかったため（治験実施計画書には「適切なサイズの注射針」を用いることと記載）、実際にどのゲージの針を使用するかは医師の判断に基づいていた（データの収集もしなかった）。

しかし、針のサイズが大きいほど、出血が生じる可能性が高く、全体的な発現率は、針のサイズ、注射手技又はその両方が影響した可能性があると考えられる。本試験のデザイン及び安全性報告において本剤への曝露量が最大となるよう設定された、本剤群とプラセボ群の発現率の差は試験デザインの影響を受けた可能性がある。

- 注射部位内出血

本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤全体	プラセボ全体
4.0% (6/151例)	2.1% (3/143例)	3.1% (9/294例)	1.0% (1/97例)

注射部位内出血も、治験薬に関連するものではなく、手順に関連するものと考えられた。本剤群とプラセボ群の発現率の差は、上述した注射部位出血における差とおそらく同様の理由によると考えられる。

投与後 90 日以内の発現率を用量間で比較するため、同様の TEAE の解析を実施した。投与後 90 日以内の TEAE の発現率は、試験全体の TEAE の解析結果と同様であった。プラセボを対照とした治療サイクル 1 及び 2 のいずれについても、用量に相関した TEAE は、本剤群とプラセボ群における発現率の比較では認められず、治療サイクル 3 及び 4 でも TEAE は一貫していた（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の発現率を以下にまとめる。

- 治療サイクル 1：本剤 24 単位群 19.2%（29/151 例）、本剤 12 単位群 28.7%（41/143 例）及びプラセボ群 22.7%（22/97 例）
- 治療サイクル 2：本剤 24 単位群 18.8%（26/138 例）、本剤 12 単位群 18.2%（25/137 例）及びプラセボ群 15.4%（14/91 例）
- 治療サイクル 3：本剤 24 単位群 22.0%（22/100 例）及び本剤 12 単位群 31.4%（38/121 例）治療サイクル 4：本剤 24 単位群 17.8%（13/73 例）及び本剤 12 単位群 22.0%（18/82 例）

治療後の評価期間が 30 日のみであったため、治療サイクル 5 では、90 日以内に発現した TEAE の解析は実施しなかった。

国内 122 試験

122 試験では、全ての被験者に本剤を投与し、プラセボとの比較は行わなかった。本試験の主目的は、CFL と GL の同時治療における本剤の安全性を確認し、CFL に対する本剤投与の安全性の評価を裏付けることであった。本試験の被験者数は少なかったため（N = 100）、報告された全ての TEAE の発現率が 1%以上となった。本剤 44 単位群（N = 53）及び本剤 32 単位群（N = 47）の被験者数が少なかったことが、用量間の TEAE の不均衡の理由であると考えられた。

合計で 59.0%（59/100 例）の被験者に、本剤投与後少なくとも 1 件の TEAE が報告された（本剤 44 単位群 61.7%［29/47 例］及び本剤 32 単位群 56.6%［30/53 例］、表 2.1.1.1-1）。重度として報告された本剤 32 単位群の腹膜炎 1 件を除き、本試験中に報告された全ての TEAE はいずれも軽度又は中等度で、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.1）。

発現率が最も高かった TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」であった（表 2.1.1.1-2 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1）。

本剤投与群で最も多くみられた 3 つの TEAE は注射部位出血、鼻咽頭炎及び湿疹であった。これらの各 TEAE について、治験依頼者メディカルモニターがさらに解析した。

最も多くみられた 3 つの TEAE の用量別発現率及び医学的評価を以下にまとめる。

● 注射部位出血

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
19.1% (9/41 例)	11.3% (6/53 例)	15.0% (15/100 例)

注射部位出血は、薬剤に関連するものではなく、手順に関連するものと考えられた。114 試験での所見同様、本 TEAE の発現率は、針のサイズ、注射手技又はその両方の影響を受けた可能性がある。CFL と GL の同時治療で必要とされる注射回数は計 11 回であるのに対し、CFL 治療では計 6 回であり、122 試験では注射回数が多いため、出血が発現する可能性が高かった。

● 鼻咽頭炎

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
10.6% (5/41 例)	11.3% (6/53 例)	11.0% (11/100 例)

鼻咽頭炎は、国内の一般的な集団においてもよくみられる疾患である。発現時期、重症度及び治験責任（分担）医師の判断による治験薬投与との因果関係を評価した結果、本剤治療又は用量と関連のある安全性の傾向は認められなかった。114 試験の所見同様、本剤と鼻咽頭炎の因果関係は確認されなかった。

● 湿疹

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
4.3% (2/41 例)	9.4% (5/53 例)	7.0% (7/100 例)

湿疹は、国内の一般的な集団においてもよくみられる疾患である。発現時期、重症度及び治験責任（分担）医師の判断による治験薬投与との因果関係を評価した結果、本剤又は用量と関連のある安全性の傾向は認められなかった。本剤と湿疹の因果関係は確認されなかった。

122 試験では上記以外にも、以下の注目すべき TEAE が多く報告された。

● 眼瞼下垂

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
8.5% (4/47 例)	3.8% (2/53 例)	6.0% (6/100 例)

眼瞼下垂は、本剤の既知の薬理作用と一致する局所作用で、以前の GL に対する臨床試験においても報告されている。CFL と GL の同時治療における投与レジメンは同一であったため、本 TEAE は両方の本剤群で認められた。TEAE の各症例は、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、最初の治療サイクルで発現した（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

全体として、122 試験で報告された眼瞼下垂の発現率は、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%］）。本剤群間の発現率の差は、各群の被験者数が少なかったため、臨床的に重要とはみなされなかった。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の解析の結果、TEAE の全体的な発現率は、試験全体の解析結果と同様であった。用量に相関した TEAE は本剤群間の発現率の比較では認められず、TEAE は治療サイクル 1 から 4 まで一貫していた（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の発現率を以下にまとめる。

- 治療サイクル 1：本剤 44 単位群 25.5%（12/47 例）及び本剤 32 単位群 30.2%（16/53 例）
- 治療サイクル 2：本剤 44 単位群 20.9%（9/43 例）及び本剤 32 単位群 28.8%（15/52 例）
- 治療サイクル 3：本剤 44 単位群 15.6%（5/32 例）及び本剤 32 単位群 16.7%（7/42 例）
- 治療サイクル 4：本剤 44 単位群 0.0%（0/8 例）及び本剤 32 単位群 12.5%（1/8 例）

治療サイクル 1～4 における本剤群間の発現率の差は、主に各投与群の被験者数が少ないことに起因する。

2.1.1.2　海外試験で多くみられた TEAE

海外試験では、本剤投与後の TEAE の全体的な発現率は投与群を通して同様であった。約 49%（48.7%［589/1,210 例］）の被験者に本剤投与後少なくとも 1 件の TEAE が、41.6%（254/610 例）の被験者にプラセボ投与後少なくとも 1 件の TEAE が報告された（表 2.1.1.2-1）。全体として、治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 又は中止に至った TEAE はほとんどなかった（それぞれ 2.1.2、2.1.7 及び 2.1.8 項に詳述）。

表 2.1.1.2-1 海外試験における TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）				
	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]				
TEAE のカテゴリー	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 ≤ 12 単位群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ 全体 (N = 610)
全ての TEAE	203 (50.1)	291 (48.0)	57 (48.7)	589 (48.7)	254 (41.6)
治療との因果関係が否定できない TEAE	53 (13.1)	71 (11.7)	25 (21.4)	161 (13.3)	45 (7.4)
全ての重篤な TEAE	11 (2.7)	17 (2.8)	0 (0.0)	28 (2.3)	10 (1.6)
治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

TEAE は各カテゴリーにつき、被験者毎に 1 回のみ集計した。全ての TEAE には、治験薬投与との関係を問わず、報告された全ての事象を含めた。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。

出典：ISS（5.3.5.3）Table 3-1.2 及び Table 3-62.2

海外試験において多くみられた各 TEAE（いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）の発現頻度を表 2.1.1.2-2 にまとめる。

表 2.1.1.2-2 海外試験で多くみられた（いずれかの投与群の 1%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）プライマリー器官別大分類別・基本語別の TEAE（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
		海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]				
器官別大分類	基本語	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤≤ 12 単位群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ全体 (N = 610)
全体		203 (50.1)	291 (48.0)	57 (48.7)	589 (48.7)	254 (41.6)
眼障害	全体	22 (5.4)	15 (2.5)	5 (4.3)	46 (3.8)	21 (3.4)
	眼瞼下垂	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	全体	15 (3.7)	21 (3.5)	7 (6.0)	44 (3.6)	24 (3.9)
	歯痛	2 (0.5)	6 (1.0)	0 (0.0)	8 (0.7)	3 (0.5)
	悪心	2 (0.5)	2 (0.3)	2 (1.7)	6 (0.5)	4 (0.7)
	下痢	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (2.6)	5 (0.5)	5 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	51 (12.6)	59 (9.7)	14 (12.0)	134 (11.1)	35 (5.7)
	注射部位内出血	20 (4.9)	22 (3.6)	3 (2.6)	49 (4.0)	14 (2.3)
	注射部位血腫	14 (3.5)	15 (2.5)	6 (5.1)	39 (3.2)	8 (1.3)
	注射部位出血	7 (1.7)	7 (1.2)	0 (0.0)	14 (1.2)	3 (0.5)
	注射部位疼痛	3 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.9)	8 (0.7)	6 (1.0)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (2.6)	8 (0.7)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	全体	91 (22.5)	142 (23.4)	24 (20.5)	278 (23.0)	133 (21.8)
	鼻咽頭炎	29 (7.2)	41 (6.8)	11 (9.4)	87 (7.2)	39 (6.4)
	上気道の炎症	16 (4.0)	22 (3.6)	0 (0.0)	41 (3.4)	14 (2.8)
	気管支炎	10 (2.5)	12 (2.0)	2 (1.7)	25 (2.1)	8 (1.3)
	副鼻腔炎	9 (2.2)	10 (1.7)	1 (0.9)	22 (1.8)	13 (2.1)
	インフルエンザ	5 (1.2)	10 (1.7)	2 (1.7)	19 (1.6)	11 (1.8)
	口腔ヘルペス	4 (1.0)	9 (1.5)	1 (0.9)	15 (1.2)	8 (1.3)
	尿路感染	5 (1.2)	6 (1.0)	0 (0.0)	11 (0.9)	4 (0.7)
	胃腸炎	3 (0.7)	6 (1.0)	1 (0.9)	11 (0.9)	4 (0.7)
	単純ヘルペス	4 (1.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.6)	3 (0.5)
	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (1.7)	5 (0.5)	3 (0.5)
	喉頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	全体	30 (7.4)	35 (5.8)	3 (2.6)	70 (5.8)	39 (6.4)
	処置による疼痛	4 (1.0)	5 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.7)	3 (0.5)
	転倒	4 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.4)	4 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	全体	22 (5.4)	25 (4.1)	7 (6.0)	56 (4.6)	18 (3.0)
	背部痛	7 (1.7)	5 (0.8)	2 (1.7)	16 (1.3)	6 (1.0)
	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	全体	44 (10.9)	43 (7.1)	12 (10.3)	105 (8.7)	39 (6.4)
	頭痛	32 (7.9)	43 (7.1)	12 (10.3)	76 (6.3)	28 (4.6)
	浮動性めまい	4 (1.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.7)	1 (0.2)
精神障害	全体	6 (1.5)	5 (0.8)	1 (0.9)	14 (1.2)	6 (1.0)
	うつ病	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.9)	5 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (2.0)	20 (3.3)	2 (1.7)	32 (2.6)	17 (2.8)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	5 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.6)	6 (1.0)
	気管支炎	10 (2.5)	12 (2.0)	2 (1.7)	25 (2.1)	8 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	全体	22 (5.4)	25 (4.1)	4 (3.4)	52 (4.3)	23 (3.8)
	接触性皮膚炎	4 (1.0)	6 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.8)	5 (0.8)
	日光性角化症	5 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	2 (0.3)
	皮膚炎	4 (1.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.5)	4 (0.7)

器官別大分類　基本語	被験者数（%） 海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a] 本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤≤ 12 単位群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ全体 (N = 610)

TEAE = 治験治療下で発現した有害事象
[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。
[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。
[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。
出典： ISS（5.3.5.3） Table 3-4.2 及び Table 3-56.2

発現率が最も高かった TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」であった。これらの SOC 内の TEAE が発現した被験者の割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも高かった（表 2.1.1.2-2 及び 5.3.5.3：ISS Table 3-4.2）。本剤群で最も多く報告された TEAE の分類はこれらの SOC であった。

海外試験の本剤投与群で最も多くみられた 3 つの TEAE は頭痛、鼻咽頭炎及び注射部位内出血であった。これらの 3 つの事象は本剤群とプラセボ群での発現率の差が最も大きかった TEAE でもあるため、治験依頼者メディカルモニターがさらに解析した。

最も多くみられた 3 つの TEAE の用量別発現率及び医学的評価を以下にまとめる。

● 頭痛

本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体	プラセボ全体
7.9% (32/405 例)	5.1% (31/606 例)	8.5% (10/117 例)	6.3% (76/1210 例)	4.6% (28/610 例)

頭痛は、国内の一般的な集団においてもよくみられる疾患であり、以前の GL に対する臨床試験で報告されている。発現、重症度及び治験責任（分担）医師の判断による治験薬投与との因果関係を評価した結果、本剤又は用量と関連のある安全性の傾向は認められなかった。本剤と頭痛の因果関係は確認されなかった。

● 鼻咽頭炎

本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体	プラセボ全体
7.2% (29/405 例)	6.8% (41/606 例)	9.4% (11/117 例)	7.2% (87/1210 例)	6.4% (39/610 例)

鼻咽頭炎は、国内の一般的な集団においてもよくみられる疾患である。発現、重症度及び治験責任（分担）医師の判断による治験薬投与との因果関係を評価した結果、本剤又は用量と関連のある安全性の傾向は認められなかった。本剤と鼻咽頭炎の因果関係は確認されなかった（2.1.1.1 項）。

● 注射部位内出血

本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体	プラセボ全体
4.9% (20/405 例)	3.6% (22/606 例)	2.6% (3/117 例)	4.0% (49/1210 例)	2.3% (14/610 例)

注射部位内出血は、治験薬に関連するものではなく、手順に関連するものと考えられた。注射針のサイズは海外試験の治験実施計画書では 30 ゲージと規定されていた。本剤群とプラセボ群の発現率の差は小さく、本剤への曝露量は最大であったため（099 試験における本剤とプラセボへの割付け比率は 2:1）、試験デザインの影響を受けたと考えられる（2.1.1.1 項）。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の解析の結果、TEAE の全体的な発現率は、試験全体での解析結果と同様であった。本剤群間の発現率の比較で、用量に相関した TEAE は認められなかった（5.3.5.3：ISS Table 3-92.1）。5 つの海外試験のうち 3 試験は単回治療試験であったため、本解析は治療サイクル 1 についてのみ実施した。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の発現率を以下にまとめる。

- 治療サイクル 1：本剤 44 単位群 26.9%（109/405 例）、本剤 24 単位群 33.7%（204/606 例）、本剤 12 単位以下群 39.3%（46/117 例）、本剤全体 32.6%（394/1,210 例）及びプラセボ群 32.5%（198/610 例）

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。国内及び海外試験で報告された TEAE の大部分は、治験責任（分担）医師によって、治験薬とは関連なしと判断された（それぞれ表 2.1.1.1-1 及び表 2.1.1.2-1）。治療との因果関係が否定できない TEAE は概ね、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象で、投与後まもなく発現する傾向があり、重症度は概ね軽度で、自己限定的であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び 5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。

2.1.2.1　国内試験における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 の全体的な発現率は、国内 114 及び 122 試験内で同様であった。計 5.3%（21/394 例）の被験者が本剤投与後 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE を発現し、3.1%（3/97 例）の被験者がプラセボ投与後に 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE を発現した（表 2.1.2.1-1）。治療との因果関係が否定できない TEAE で重篤と判断されたものはなく、眼瞼下垂 1 件が試験の中止に至った（それぞれ 2.1.7 及び 2.1.8.1 項に詳述）。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伴い減少した（2.1.3.1 項）。

表 2.1.2.1-1 国内試験でみられた治療との因果関係が否定できない全ての TEAE：プライマリー器官別大分類・基本語別（安全性解析対象集団）

器官別大分類	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)
全体		6 (4.0)	4 (2.8)	10 (3.4)	3 (3.1)	5 (10.6)	6 (11.3)	11 (11.0)	21 (5.3)
眼障害	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)
	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.3)
胃腸障害	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	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)
筋骨格系および結合組織障害	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)
神経系障害	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)
	感覚障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	不快気分	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	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；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.7 及び 14.3-6.7、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.1 及び 14.3-6.1

国内 114 試験

114 試験では、3.4%（10/294 例）の被験者に、本剤投与後少なくとも 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発現し（本剤 24 単位群 4.0%［6/151 例］及び本剤 12 単位群 2.8%［4/143 例］）、3.1%（3/97 例）の被験者にプラセボ投与後少なくとも 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した（表 2.1.2.1-1）。本試験中に報告された治療との因果関係が否定できない TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度で、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.7）。基本語別の治療との因果関係が否定できない TEAE のほとんどは、各投与群で 1 例報告された。

発現率が最も高かった治療との因果関係が否定できない TEAE の SOC は、「眼障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」であった。本剤投与群では、これらの SOC に分類される治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者の割合がプラセボ群よりも高かった（表 2.1.2.1-1）。

2 例以上の被験者に報告された治療との因果関係が否定できない TEAE は頭痛のみであり、プラセボ群の 2.1%（2/97 例）に発現した（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。頭痛は、国内の一般的な集団においてもよくみられる疾患である。この 2 症例についてさらに医学的に評価した結果、本剤投与と関連のある安全性の傾向は認められなかった。本剤と頭痛の因果関係は確認されなかった。

投与後 90 日以内に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE の解析の結果、TEAE の全体的な発現率は、試験全体の解析結果と同様であった。 プラセボを対照とした治療サイクル 1 及び 2 のいずれについても、本剤群とプラセボ群の発現率の比較で、治療との因果関係が否定できない TEAE は認められず、治療サイクル 3 及び 4 でも TEAE は一貫していた（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

投与後 90 日以内に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE の発現率を以下にまとめる。

- 治療サイクル 1：本剤 24 単位群 2.6%（4/151 例）、本剤 12 単位群 2.1%（3/143 例）及びプラセボ群 3.1%（3/97 例）
- 治療サイクル 2：本剤 24 単位群 0.7%（1/138 例）、本剤 12 単位群 0.0%（0/137 例）及びプラセボ群 0.0%（0/91 例）
- 治療サイクル 3：本剤 24 単位群 0.0%（0/100 例）及び本剤 12 単位群 0.8%（1/121 例）
- 治療サイクル 4：本剤 24 単位群 1.4%（1/73 例）及び本剤 12 単位群 0.0%（0/82 例）

国内 122 試験

122 試験では、11.0%（11/100 例）の被験者に、本剤投与後少なくとも 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した（本剤 44 単位群 10.6%［5/47 例］及び本剤 32 単位群 11.3%［5/53 例］、表 2.1.2.1-1）。本試験中に報告された治療との因果関係が否定できない TEAE はいずれも重症度が軽度又は中等度で、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.7）。基本語別の治療との因果関係が否定できない TEAE のほとんどは、各投与群で 1 例報告された。

発現率が最も高かった治療との因果関係が否定できない TEAE の SOC は、「眼障害」及び「神経系障害」であった（表 2.1.2.1-1）。

最も多くみられた治療との因果関係が否定できない 3 つの TEAE は眼瞼下垂、眼瞼知覚障害及び頭痛であった。これらの治療との因果関係が否定できない各 TEAE について、治験依頼者メディカルモニターがさらに解析した。本剤群間の発現率の差は、各群の被験者数が少なかったため、臨床的に重要とはみなされなかった。

最も多くみられた治療との因果関係が否定できない 3 つの TEAE の用量別発現率及び医学的評価を以下にまとめる。

- 眼瞼下垂

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
8.5% (4/47 例)	3.8% (2/53 例)	6.0% (6/100 例)

眼瞼下垂の事象は全て、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。2.1.1.1 項で述べたように、眼瞼下垂は、本剤の既知の薬理作用と一致する局所作用で、以前の GL に対する臨床試験で報告されている。

- 眼瞼知覚障害

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
2.1% (1/47 例)	1.9% (1/53 例)	2.0% (2/100 例)

眼瞼知覚障害は、以前の GL に対する臨床試験で報告されている。しかし、本試験での発現数が少なすぎるため、投与群間の差を評価することができなかった。

- 頭痛

本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
0.0% (0/47 例)	3.8% (2/53 例)	2. 0% (2/100 例)

頭痛は、国内の一般的な集団においてもよくみられる疾患であり、以前の GL に対する臨床試験で報告されている。しかし、本試験での発現数が少なすぎるため、は投与群間の差を評価することができなかった。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の解析の結果、治療との因果関係が否定できない TEAE の全体的な発現率は、試験全体の解析結果と同様であった。本剤群間の発現率の比較で、治療との因果関係が否定できない新たな TEAE は認められず、治療サイクル 1 及び 2 で TEAE は一貫していた。治療サイクル 3 及び 4 では治療との因果関係が否定できない TEAE は報告されなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

投与後 90 日以内に発現した TEAE の発現率を以下にまとめる。

- 治療サイクル 1：本剤 44 単位群 10.6%（5/47 例）及び本剤 32 単位群 11.3%（6/53 例）
- 治療サイクル 2：本剤 44 単位群 2.3%（1/43 例）及び本剤 32 単位群 0.0%（0/52 例）

国内 114 試験と国内 122 試験でみられた治療との因果関係が否定できない TEAE の比較

全体として、治療との因果関係が否定できない TEAE は、国内 122 試験の被験者（11.0%［11/100 例］）で 114 試験の本剤投与被験者（3.4%［10/294 例］）に比べて多く報告された。治療との因果関係が否定できない TEAE の全体的な発現率の試験間における差は、プラセボ群を設けず、被験者数が少なく（N = 100）、GFL と GL の同時治療において国内での GL に対する最大承認用量（20 単位）を用いた 122 試験のデザインに一部起因していた。

国内試験における治療との因果関係が否定できない TEAE のプロファイルは、CFL と GL への同時投与が行われた 122 試験で主に報告された眼瞼下垂を除き、同様であった。2.1.1.1 項で述べたように、眼瞼下垂は、本剤の既知の薬理作用と一致する局所作用であった。全体として、122 試験で報告された眼瞼下垂の発現率は、GL を適応とする既承認の国内臨床試験結果の本事象に関するデータと一致していた（眼瞼下垂［5.0%］）。

2.1.2.2　海外試験における治療との因果関係が否定できない TEAE

海外試験でみられた治療との因果関係が否定できない TEAE の大部分は、治験責任（分担）医師によって治験薬とは関連なしと判断された（5.3.5.3：ISS Table 3-1.2）。計 13.3%（161/1210 例）の被験者に本剤投与後 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発

現し、計 7.4%（45/610 例）の被験者にプラセボ投与後 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した（表 2.1.2.2-1）。

本剤 24 単位群の 1 例に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE である 1 件の流産（生育不能な双生児妊娠のため子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を実施）は重篤とみなされた（2.1.7 項に詳述）。プラセボ群の 1 例に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE である 1 件の注射部位疼痛は試験の中止に至った（2.1.8.1 項に詳述）。

海外試験でみられた治療との因果関係が否定できない TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度で、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。

表 2.1.2.2-1 海外試験でみられた（いずれかの投与群の 1%以上に発現）治療との因果関係が否定できない TEAE：プライマリー器官別大分類・基本語別（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
		098、099、104、512 及び 514 試験 [a]				
器官別大分類	基本語	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ (N = 610)
全体		53 (13.1)	71 (11.7)	25 (21.4)	161 (13.3)	45 (7.4)
眼障害	眼瞼下垂	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫 [d]	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位血腫	13 (3.2)	14 (2.3)	6 (5.1)	36 (2.9)	8 (1.3)
	注射部位内出血	8 (2.0)	13 (2.1)	3 (2.6)	28 (2.3)	8 (1.3)
	注射部位出血	4 (1.0)	7 (1.2)	0 (0.0)	11 (0.9)	2 (0.3)
	注射部位疼痛 [d]	2 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.9)	6 (0.5)	5 (0.8)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎 [d]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.2)	0 (0.0
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	頭痛	23 (5.7)	18 (3.0)	7 (6.0)	49 (4.0)	15 (2.5)
	緊張性頭痛 [d]	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	皮膚しわ [d]	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.2)	0 (0.0)

TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群として集計する。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

[d] 本事象は本剤 36 単位群の 1.2%（1/82 例）に報告された。

出典：ISS（5.3.5.3）Table 3-7.2, 3-8.2 及び Table 3-57.2

発現率が最も高かった治療との因果関係が否定できない TEAE の SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害及び眼障害であった。これらの SOC 内の TEAE が発現した被験者の割合は本剤投与群の方がプラセボ群よりも高かった（表 2.1.2.2-1 及び 5.3.5.3：ISS Table 3-8.2 及び Table 3-57.2）。

本剤投与群で最も多くみられた治療との因果関係が否定できない 3 つの TEAE は頭痛、注射部位血腫及び注射部位内出血であった。これらの 3 つの事象は本剤群とプラセボ群の発現率の差が最も大きかった TEAE でもあるため、治験依頼者メディカルモニターがさらに解析した。

最も多くみられた 3 つの TEAE の用量別発現率及び医学的評価を以下にまとめる。

- 頭痛

本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体	プラセボ全体
5.7% (23/405 例)	3.0% (18/606 例)	6.0% (7/117 例)	4.0% (49/1210 例)	2.5% (15/610 例)

頭痛は、海外の一般的な集団においてもよくみられる疾患であり、以前の GL に対する臨床試験で報告されている。発現、重症度及び治験責任（分担）医師の判断による治験薬投与との因果関係を評価した結果、本剤又は用量と関連のある安全性の傾向は認められなかった。本剤と頭痛の因果関係は確認されなかった。

- 注射部位血腫

本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体	プラセボ全体
3.2% (13/405 例)	2.3% (14/606 例)	5.1% (6/117 例)	2.9% (36/1210 例)	1.3% (8/610 例)

注射部位血腫は手順に関連するもので、治験薬に関連するものではないと考えられた。これらの治療との因果関係が否定できない TEAE の発現日は、治験薬を筋肉内注射した投与日に近かった。データ収集フォームでは、各事象が手順と関連があるのかあるいは治験薬と関連があるのかを治験責任（分担）医師が判別する必要がなかった。

- 注射部位内出血

本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体	プラセボ全体
2.0% (8/405 例)	2.1% (13/606 例)	2.6% (3/117 例)	2.3% (28/1210 例)	1.3% (8/610 例)

注射部位内出血は手順に関連するもので、治験薬に関連するものではないと考えられた。注射部位血腫同様、全体的な発現率は低く、本剤群とプラセボ群の発現率の差は比較的小さかった。

投与後 90 日以内に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE の解析の結果、TEAE の全体的な発現率は、海外試験を通して同様であった。治療との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。本解析は治療サイクル 1 についてのみ実施した。

投与後 90 日以内に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE の発現率を以下にまとめる。

- 治療サイクル 1：本剤 44 単位群 5.7%（23/405 例）、本剤 24 単位群 8.9%（54/606 例）、本剤 12 単位以下群 21.4%（25/117 例）及びプラセボ群 5.9%（36/610 例）

2.1.3　治療サイクル別の TEAE（反復投与）

CFL に対する本剤の反復投与の影響を評価するため、TEAE の発現率を治療サイクル別に解析した。国内試験（表 2.1.3.1-1）、海外試験（表 2.1.3.2-1）ともに、TEAE の発現率は、本剤による最初の治療サイクルと比べてその後の治療サイクルにおいて減少した。大部分の治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE は、最初の治療サイクルで生じた。

2.1.3.1　国内試験における治療サイクル別 TEAE

国内 114 試験及び 122 試験の各治療サイクルで最も多くみられた TEAE を治療サイクル別に表 2.1.3.1-2 にまとめる。TEAE の発現率は、13 箇月の試験期間にわたり治療回数（114 試験は最大 5 回、122 試験は最大 4 回）が増えるにつれ減少する傾向がみられた。

表 2.1.3.1-1 国内試験における治療サイクル別の TEAE の全体的概要（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；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.2～Table 14.3-3.6 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.2～Table 14.3-3.5

表 2.1.3.1-2 国内試験で最も多くみられた治療サイクル別の 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
鼻咽頭炎								
治療サイクル 1	9/151 (6.0)	13/143 (9.1)	22/294 (7.5)	3/97 (3.1)	3/47 (6.4)	0/53 (0.0)	3/100 (3.0)	25/394 (6.3)
治療サイクル 2	4/138 (2.9)	8/137 (5.8)	12/275 (4.4)	2/91 (2.2)	2/43 (4.7)	5/52 (9.6)	7/95 (7.4)	19/370 (5.1)
治療サイクル 3	7/100 (7.0)	15/121 (12.4)	22/221 (10.0)	NA	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)	22/295 (7.5)
治療サイクル 4	2/73 (2.7)	3/82 (3.7)	5/155 (3.2)	NA	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	1/16 (6.3)	6/171 (3.5)
治療サイクル 5	1/40 (2.5)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA	NA	NA	NA	1/82 (1.2)
注射部位出血								
治療サイクル 1	1/151 (0.7)	2/143 (1.4)	3/294 (1.0)	0/97 (0.0)	2/47 (4.3)	2/53 (3.8)	4/100 (4.0)	7/394 (1.8)
治療サイクル 2	1/138 (0.7)	3/137 (2.2)	4/275 (1.5)	1/91 (1.1)	4/43 (9.3)	2/52 (3.8)	6/95 (6.3)	10/370 (2.7)
治療サイクル 3	2/100 (2.0)	2/121 (1.7)	4/221 (1.8)	NA	3/32 (9.4)	2/42 (4.8)	5/74 (6.8)	9/295 (3.1)
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	1/40 (2.5)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA	NA	NA	NA	1/82 (1.2)
注射部位内出血								
治療サイクル 1	4/151 (2.6)	2/143 (1.4)	6/294 (2.0)	1/97 (1.0)	0/47 (0.0)	0/53 (0.0)	0/100 (0.0)	6/394 (1.5)
治療サイクル 2	1/138 (0.7)	1/137 (0.7)	2/294 (0.7)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/95 (0.0)	2/370 (0.5)
治療サイクル 3	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/221 (0.0)	NA	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)	0/295 (0.0)
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)
眼瞼下垂								
治療サイクル 1	0/151 (0.0)	0/143 (0.0)	0/294 (0.0)	0/97 (0.0)	4/47 (8.5)	2/53 (3.8)	6/100 (6.0)	6/394(1.5)
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)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)	0/295 (0.0)
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)
紫斑								
治療サイクル 1	0/151 (0.0)	1/143 (0.7)	1/294 (0.3)	0/97 (0.0)	0/47 (0.0)	0/53 (0.0)	0/100 (0.0)	1/394 (0.3)
治療サイクル 2	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/275 (0.0)	1/91 (1.1)	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)	2/121 (1.7)	2/221 (0.9)	NA	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)	2/295 (0.7)
治療サイクル 4	2/73 (2.7)	3/82 (3.7)	5/155 (3.2)	NA	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)	5/171 (2.9)
治療サイクル 5	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA	NA	NA	NA	1/82 (1.2)

	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
湿疹								
治療サイクル 1	1/151 (0.7)	0/143 (0.0)	1/294 (0.3)	1	0/47 (0.0)	4/53 (7.5)	4/100 (4.0)	5/394 (1.3)
治療サイクル 2	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/275 (0.0)	0	1/43 (2.3)	1/52 (1.9)	2/95 (2.1)	2/370 (0.5)
治療サイクル 3	1/100 (1.0)	1/121 (0.0)	2/221 (0.9)	NA	1/32 (3.1)	0/42 (0.0)	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；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.2～Table 14.3-4.6 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.2～Table 14.3-4.5

国内 114 試験

114 試験では、治療サイクルごとに TEAE の発現率が減少する傾向がみられた。治療サイクル 5 の追跡期間は 30 日のみであったため、より的確に比較するため治療サイクル 1 と治療サイクル 4 を比較した結果、以下のとおり、TEAE の減少が認められた。

治療サイクル	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	本剤全体
1	25.2% (38/151 例)	29.4% (42/143 例)	27.2% (80/294 例)
4	17.8% (13/73 例)	22.0% (18/82 例)	20.4% (31/155 例)

プラセボを投与した治療サイクルは最大 2 回であったが、プラセボ群でも TEAE の発現率の減少が認められた（表 2.1.3.1-1）。TEAE の減少傾向の例外が治療サイクル 3 でみられ、主に本剤 12 単位群で TEAE の発現率が増加した。試験デザインにより、治療サイクル 3 は本試験の第 2 期で実施され、プラセボ群の全ての被験者が本剤 24 単位又は 12 単位の投与を受け、また治験責任（分担）医師及び被験者が全ての被験者が本剤の投与を受けていることを知っていた。

7 件の治療との因果関係が否定できない TEAE 及び 2 件の中止に至った TEAE（狭心症及び背部痛）が治療サイクル 1 で生じた。治療サイクル別の重篤な TEAE については、一貫した傾向は認められなかった。

治療サイクルを通して、本剤投与後に最も多くみられた TEAE は、以前に報告した TEAE と同様、鼻咽頭炎（治療サイクル 1、2、3 及び 4）、注射部位内出血（治療サイクル 1）及び注射部位出血（治療サイクル 2 及び 3）であった（表 2.1.3.1-2 及び 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.2～Table 14.3-4.5）。

各治療サイクルの 90 日目までに発現した治療との因果関係が否定できない TEAE を解析した結果、TEAE の全体的な発現率が減少する傾向は同じであった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

国内 122 試験

122 試験では、治療サイクルごとに TEAE の発現率が減少する傾向がより一貫して認められた。治療サイクル 4 で本剤を投与した被験者は計 16 例（本剤 44 単位群 8 例、32 単位群 8 例）のみであったため、より同等な比較として治療サイクル 1 と治療サイクル 3 を比較した結果、以下のとおり TEAE の減少が認められた。

治療サイクル	本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	本剤全体
1	38.3% (18/47 例)	41.5% (22/53 例)	40% (40/100 例)
3	15.6% (5/32 例)	19.0% (8/42 例)	17.6% (13/74 例)

治療との因果関係が否定できない TEAE の大部分（91.7%［11/12 例］）及び 1 件の中止に至った治療との因果関係が否定できない TEAE（眼瞼下垂）は治療サイクル 1 で生じた。もう 1 件の中止に至った TEAE（膠原病性脈管疾患）は治療サイクル 3 で発現した。重篤な TEAE は治療サイクル 2 で最も多く報告された。

治療サイクルを通して、本剤投与後に最も多くみられた TEAE は、以前に報告された TEAE と同じであった：眼瞼下垂（治療サイクル 1）、注射部位出血（治療サイクル 2 及び 3）、鼻咽頭炎（治療サイクル 1、2 及び 4）及び湿疹（治療サイクル 3）であった（表 2.1.3.1-2 及び 5.3.5.1：191622−122 試験 治験総括報告書 Table 14.3−4.2～Table 14.3-4.5）。眼瞼下垂は治療サイクル 1 でのみ報告されており、その後の治療サイクルでは認められていないが、これは、本事象が正しい注射手技による経験が増えることにより最小限に抑える

ことが可能であるため、治験責任（分担）医師の CFL 及び GL に対する本剤投与の経験が増えたことと関係があるかもしれない。

各治療サイクルの 90 日目までに発現した治療との因果関係が否定できない TEAE を解析した結果、TEAE の全体的な発現率が減少する傾向は同じであった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.4）。

国内 114 試験及び国内 122 試験における治療サイクル別の TEAE の比較

いずれの国内試験でも、TEAE の発現率は本剤の反復投与に伴い減少した。唯一の例外として、114 試験では治療サイクル 3 に TEAE の発現率が増加した。この時点では、全ての被験者が本剤 24 単位又は 12 単位の投与を受けていた。治療サイクル別の TEAE の全体的な発現率のパターンのこのような違いは 122 試験では認められなかった。

2.1.3.2　海外試験における治療サイクル別の TEAE

海外試験では、099 試験及び 104 試験を合わせた場合にのみ最大 4 回の治療サイクルから成る 12 箇月間にわたるデータが得られた。これらの試験を通して、本剤投与群における TEAE の全体的な発現率は、治療サイクル 1 の 36.3%（439/1210 例）から治療サイクル 4 では 18.4%（50/272 例）に減少した（表 2.1.3.2-1）。プラセボ群の被験者における TEAE の発現率もまた、2 回目以降の治療サイクルで減少した。治療との因果関係が否定できない TEAE 及び重篤な TEAE のほとんどは治療サイクル 1 で発現した。プラセボ群の 1 例に発現した注射部位疼痛（治療との因果関係が否定できない）及び本剤投与群の 1 例に発現した心筋梗塞（治験薬との関連なし）の 2 件の中止に至った TEAE がそれぞれ治療サイクル 1 及び 2 で発現した。

表 2.1.3.2-1 海外試験における治療サイクル別の TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）

	被験者数（例数／全体）（%）				
	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]				
	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ群 (N = 610)
全ての TEAE					
治療サイクル 1	119/405 (29.4)	225/606 (37.1)	57/117 (48.7)	439/1210 (36.3)	211/610 (34.6)
治療サイクル 2	89/362 (24.6)	56/294 (19.0)	NA	145/656 (22.1)	45/267 (16.9)
治療サイクル 3	85/349 (24.4)	63/223 (28.3)	NA	122/472 (25.8)	25/95 (26.3)
治療サイクル 4	41/192 (21.4)	21/149 (14.1)	NA	50/272 (18.4)	19/73 (26.0)
治療との因果関係が否定できない TEAE					
治療サイクル 1	23/405 (5.7)	54/606 (8.9)	25/117 (21.4)	114/1210 (9.4)	36/610 (5.9)
治療サイクル 2	21/362 (5.8)	12/294 (4.1)	NA	33/656 (5.0)	4/267 (1.5)
治療サイクル 3	21/349 (6.0)	8/223 (3.6)	NA	25/472 (5.3)	5/95 (5.3)
治療サイクル 4	9/192 (4.7)	4/149 (2.7)	NA	11/272 (4.0)	1/73 (1.4)
重篤な TEAE					
治療サイクル 1	7/405 (1.7)	9/606 (1.5)	0/117 (0.0)	16/1210 (1.3)	7/610 (1.1)
治療サイクル 2	2/362 (0.6)	5/294 (1.7)	NA	7/656 (1.1)	2/267 (0.7)
治療サイクル 3	6/349 (1.7)	1/223 (0.4)	NA	3/472 (0.6)	1/95 (1.1)
治療サイクル 4	0/192 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/341 (0.0)	0/73 (0.0)
治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE					
治療サイクル 1	0/405 (0.0)	1/606 (0.2)	0/117 (0.0)	1/1210 (0.0)	0/610 (0.0)
治療サイクル 2	0/362 (0.0)	0/294 (0.0)	NA	0/656 (0.0)	0/267 (0.0)
治療サイクル 3	0/349 (0.0)	0/223 (0.0)	NA	0/472 (0.0)	0/95 (0.0)
治療サイクル 4	0/192 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/341 (0.0)	0/73 (0.0)
中止に至った有害事象					
治療サイクル 1	0/405 (0.0)	0/606 (0.0)	0/117 (0.0)	0/1210 (0.0)	1/610 (0.2)
治療サイクル 2	0/362 (0.0)	1/294 (0.0)	NA	1/656 (0.2)	0/267 (0.0)
治療サイクル 3	0/349 (0.0)	0/223 (0.3)	NA	0/472 (0.0)	0/95 (0.0)
治療サイクル 4	0/192 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/341 (0.0)	0/73 (0.0)

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

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

出典：ISS（5.3.5.3）Table 3-2.1～Table 3-2.4、Table 3-59.1～Table 3-59.4、Table 3-60.2～Table 3-60.4、Table 3-61.2～Table 3-61.4 及び ISS（5.3.5.3）Listing 3.1-1～Listing 3-1.5

治療サイクルを通して、本剤投与後に最も多くみられた TEAE は、以前に報告された TEAE と同じで、鼻咽頭炎（治療サイクル 1 及び 2）、頭痛（治療サイクル 2 及び 3）、注射部位血腫（治療サイクル 3 及び 4）及び治療部位内出血（治療サイクル 4）であった（表 2.1.3.2-2 及び 5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。

各治療サイクルの 90 日目までに発現した治療との因果関係が否定できない TEAE を解析した結果、TEAE の全体的な発現率が減少する傾向は、本剤 24 単位群の治療サイクル 3 に単発的な増加が認められた以外は同じであった（5.3.5.3：ISS Table 3-1.2 及び Table 3-92.1）。

表 2.1.3.2-2 海外試験で最も多くみられた治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団）

	被験者数（例数／全体）（%）				
	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]				
	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ群 (N = 610)
鼻咽頭炎					
治療サイクル 1	20/405 (4.9)	30/606 (5.0)	11/117 (9.4)	67/1210 (5.5)	30/610 (4.9)
治療サイクル 2	8/362 (2.2)	3/294 (1.0)	NA	11/656 (1.7)	4/267 (1.5)
治療サイクル 3	2/249 (0.8)	5/223 (2.2)	NA	7/472 (1.5)	4/95 (4.2)
治療サイクル 4	0/123 (0.0)	4/149 (2.7)	NA	4/272 (1.5)	3/73 (4.1)
頭痛					
治療サイクル 1	16/405 (4.9)	27/606 (4.5)	10/117 (8.5)	56/1210 (4.6)	23/610 (3.8)
治療サイクル 2	10/362 (2.8)	1/294 (0.3)	NA	11/656 (1.7)	3/267 (1.1)
治療サイクル 3	11/249 (4.4)	2/223 (0.9)	NA	13/472 (2.8)	2/95 (2.1)
治療サイクル 4	2/123 (1.6)	1/149 (0.7)	NA	3/272 (1.1)	1/73 (1.4)
注射部位血腫					
治療サイクル 1	3/405 (0.7)	7/606 (1.2)	6/117 (5.1)	63/1210 (5.2)	7/610 (1.1)
治療サイクル 2	5/362 (1.4)	3/294 (1.0)	NA	8/656 (1.2)	0/267 (0.0)
治療サイクル 3	4/249 (1.6)	4/223 (1.8)	NA	8/472 (1.7)	2/95 (2.1)
治療サイクル 4	4/123 (3.3)	4/149 (2.7)	NA	8/272 (2.9)	0/73 (0.0)
注射部位内出血					
治療サイクル 1	7/405 (1.7)	12/606 (2.0)	3/117 (2.6)	26/1210 (2.1)	10/610 (1.6)
治療サイクル 2	6/362 (2.8)	7/294 (2.4)	NA	13/656 (2.0)	0/267 (0.0)
治療サイクル 3	4/249 (1.6)	2/223 (0.9)	NA	6/472 (1.3)	3/95 (3.2)
治療サイクル 4	3/123 (2.4)	3/149 (2.0)	NA	6/272 (2.2)	1/73 (1.4)

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

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

出典：ISS（5.3.5.3）Table 3-3.2～Table 3-3.4、Table 3-59.1、Table 3-59.2、Table 3-59.3、Table 3-59.4、191622-098 試験治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.7-1、191622-512 試験治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.7-1 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2-.1

2.1.4 投与群別の TEAE

CFL に対する本剤投与の全ての試験を通して、本剤の CFL に対する用量 36 単位～6 単位及び CFL と GL の同時治療に対する用量 44 単位又は 32 単位は、CFL の治療に関して同様の安全性プロファイルを示した。主に CFL と GL の同時治療で報告された眼瞼下垂を除いて、TEAE の種類、頻度、重症度及び転帰は、全ての用量で同様で、以前に GL 治療について確立された安全性プロファイルと一致していた。

国内 114 試験では、CFL に対して本剤 24 単位又は 12 単位の投与を受けた被験者数が最も多いが、プラセボ対照を設けており、用量依存的な安全性の懸念を払しょくするような評価結果が得られた。TEAE の全体的な発現率は、本剤 12 単位群（59.4%［85/143 例］）の方が 24 単位群（47.0%［71/151 例］）よりも高かった（表 2.1.1.1-1）。治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE の発現率は、両用量とも同程度か 24 単位群の方が高かった。全体として、CFL に対する本剤 24 単位と 12 単位の間に TEAE の種類又は頻度において臨床的に重要な差は認められなかった。

国内 122 試験では、日本人被験者を対象に、本剤 44 単位又は 32 単位を CFL と GL に同時治療した際の用量依存的な安全性に関する追加データを得た。本試験での TEAE の全体的な発現率は本剤 44 単位群（61.7%［29/47 例］）の方が 32 単位群（56.6%［30/53 例］）

と比べて高かった（表 2.1.1.1-1）。治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE の発現率は、両用量とも同程度か本剤 32 単位群の方が高かった。本試験でも、CFL と GL の同時治療に対する本剤 44 単位及び 32 単位の間に TEAE の種類又は頻度において臨床的に重要な差は認められなかった。

海外試験では、TEAE の全体的な発現率は CFL を治療した本剤 24 単位群と 12 単位以下群で同様であった（それぞれ 48.0%［291/606 例］及び 48.7%［57/117 例］、表 2.1.1.2-1）。一方、CFL と GL を同時に治療した本剤 44 単位群でも TEAE の発現率は同様であった（50.1%［203/405 例］）。治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE の発現率は、44 単位群と 24 単位群で同様であった（表 2.1.1.2-1 及び表 2.1.1.2-2）。

2.1.5　投与レジメン（CFL 治療及び CFL と GL の同時治療）別の TEAE の解析

CFL に対する本剤投与の全ての試験を通して、2 種類の投与レジメン、すなわち CFL 治療（計 6 回投与、24 単位又は 12 単位）及び CFL と GL の同時治療（計 11 回投与、44 単位又は 32 単位）について検討した。CFL と GL の同時治療の投与レジメンを開発プログラムに組み入れたのは、安全性及び有効性を裏付けるデータを得ることが目的であったが、それは患者が複数の顔面上部の表情皺を合わせて治療することを希望する可能性があるためである。

投与レジメン別の TEAE の発現率を被験者集団別（国内及び海外）及び試験別に表 2.1.5-1 にまとめる。全体として、本剤 24 単位又は 12 単位による CFL の治療及び本剤 44 単位又は 32 単位による CFL と GL の同時治療は、本剤の GL に対する投与における安全性及び忍容性プロファイルと一致する、許容可能な安全性プロファイルを示した。

表 2.1.5-1 国内試験と海外試験の本剤投与レジメン別の TEAE の比較（安全性解析対象集団）

	国内試験（被験者数［%］）				海外 098、099、104、512 及び 514 試験（被験者数［%］）		
	122 試験		114 試験				
	CFL + GL		CFL のみ		CFL + GL	CFL のみ	
	本剤 44 単位群 [a] (N = 47)	本剤 32 単位群 [a] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤 44 単位群 [a] (N = 405)[a]	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)
全ての TEAE	29 (61.7)	30 (56.6)	71 (47.0)	85 (59.4)	203 (50.1)	291 (48.0)	57 (48.7)
治療との因果関係が否定できない TEAE	5 (10.6)	6 (11.3)	6 (4.0)	4 (2.8)	53 (13.1)	71 (11.7)	25 (21.4)
重篤な TEAE	1 (2.1)	4 (7.5)	3 (2.0)	3 (2.1)	11 (2.7)	17 (2.8)	0 (0.0)
治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

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

[a] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-3.7、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-3.1 及び ISS Table 3-1.2

国内 114 及び 122 試験では、TEAE の発現率は、本剤 12 単位による CFL のみの治療（59.4%［85/143 例］）と本剤 32 単位による CFL と GL の同時治療（56.6%［30/53 例］）で同様であった。本剤 24 単位による CFL のみの治療後の TEAE の発現率（47.0%［71/151 例］）は、本剤 44 単位による CFL と GL の同時治療後（61.7%［29/47 例］）と比べて低

かった。ただし、122 試験で本剤を投与した被験者数（計 100 例）が 114 試験（計 294 例）に比べて少ないことから、この差の臨床的重要性を判断するのは困難である（表 2.1.5-1）。

海外 098、099 及び 104 試験では、TEAE の発現率は、本剤 24 単位による CFL のみの治療（48.0%［291/606 例］）と国内 114 試験において本剤 24 単位群に報告された発現率（47.0%［71/151 例］）と同様であった。海外 099 試験及び 104 試験では、本剤 44 単位を CFL と GL に同時に投与したときの TEAE の発現率（50.1%［203/405 例］）は、国内 122 試験で本剤 44 単位群に報告された発現率（61.7%［29/47 例］）と比べて低かった。ただし、本剤 44 単位を投与した被験者数は、海外 099 試験及び 104 試験（計 405 例）の方が国内 122 試験（47 例）と比べてはるかに多かった（表 2.1.5-1）。

全体として、CFL に対する本剤 24 単位又は 12 単位と CFL+GL に対する本剤 44 単位又は 32 単位で、一致した安全性プロファイルが認められた。GL 治療と関連した眼瞼下垂のリスク増加を除き、CFL と GL の同時治療において TEAE の種類、発現率又は重症度について、臨床的に重要な変化は認められなかった。反復投与サイクルで検討した全ての用量（44 単位、32 単位、24 単位及び 12 単位）で、すべての TEAE の発現率が 2 回目以降の治療サイクル（13 箇月の評価期間で最大 5 回）で減少した。

2.1.6　死亡

死亡は本剤 CFL に対する本剤投与の臨床開発プログラムにおけるいずれの試験でも報告されなかった。

2.1.7　その他の重篤な TEAE

2.1.7.1　国内試験における重篤な TEAE

国内 114 試験及び 122 試験における重篤な TEAE の要約を表 2.1.7.1-1 に示す。

全体として、本剤投与群の 2.8%（11/394 例）（44 単位群 2.1%［1/47 例］、32 単位群 7.5%［4/53 例］、24 単位群 1.9%［3/151 例］及び 12 単位群 2.1%［3/143 例］）及びプラセボ投与群の 1.0%（1/97 例）に少なくとも 1 件の重篤な TEAE が報告された。122 試験で発現し、重度として報告された腹膜炎 1 件を除いて、重篤な TEAE の重症度はすべて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 Table 14.3-2.1 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11.1）。

114 試験における重篤な TEAE のほとんどは治療サイクル 3 で報告された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.2～Table 14.3-9.5）。122 試験における重篤な TEAE のほとんどは治療サイクル 2 で報告された（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.2～Table 14.3-9.5）。

国内試験では、重篤な TEAE による中止例はなく、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 もなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.2-1 及び Table 14.3-14 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.2-1 及び Table 14.3-3.1 及び Table 14.3-14）。2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった。

表 2.1.7.1-1 国内試験における重篤な TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）

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)
全体	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (2.0)	1 (1.0)	1 (2.1)	4 (7.5)	5 (5.0)	11 (2.8)
虫垂炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.3)
バルトリン嚢腫 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.3)
女性生殖器の良性新生物 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.3)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
憩室炎	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
A 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.3)
自然気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (0.3)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 女性被験者（311 例）における割合（表 1.3.1-1）

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 14.3.2-1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 14.3.2-1

2.1.7.2　海外試験における重篤な TEAE

海外試験における重篤な TEAE の要約を表 2.1.7.2-1 に示す。

全体として、本剤投与群の 2.3%（28/1210 例）（本剤 44 単位群 2.7%［11/405 例］、24 単位群 2.8%［17/606 例］及び 12 単位以下群 0.0%［0/117 例］）及びプラセボ投与群の 1.6%（10/610 例）に少なくとも 1 件の重篤な TEAE が報告された。重篤な TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった（5.3.5.3：ISS Table 3-5.2）。

重篤な TEAE のほとんどは、治療サイクル 1 で報告された（5.3.5.3：ISS Table 3-2.1～Table 3-2.4）。本剤 24 単位群の 1 例（0.1%［1/1210 例］）は重篤な TEAE（心筋梗塞）により試験を中止した（表 2.1.1.2-1 及び ISS Listing 3.1-1～Listing 3-1-5）。本剤 24 単位群の 1 例に発現した重篤な 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た（流産［生育不能な双生児妊娠のため子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を実施］）（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-3）。

海外試験では、以下の例外を除き、重篤な TEAE のほとんどは 1 例のみに報告された：基底細胞癌（0.5%［6/1210 例］）、心筋梗塞（0.2%［2/1210 例］）、乳癌（0.2%［2/1210 例］）及び肺炎（0.2%［2/1210 例］）（表 2.1.7.2-1）。

表 2.1.7.2-1 海外試験における重篤な TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）				
	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]				
器官別大分類 重篤な TEAE	本剤 44 単位群 [b] (N = 405)[a]	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [c] (N = 1210)	プラセボ全体 (N = 610)
全体	11 (2.7)	17 (2.8)	0 (0.0)	28 (2.3)	10 (1.6)
基底細胞癌	2 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.5)	0 (0.0)
乳管内乳頭腫	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
流産 [d,e]	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ボーエン病	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
消化管感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咬傷感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮脱 [d]	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腿動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳管内乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸瘤 [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

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

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

[d] 女性被験者における割合

[e] 流産（生育不能な双生児妊娠のため子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を実施）は未知の重篤な副作用の疑いとして報告された。

出典：ISS（5.3.5.3）Table 3-11-2、Table 3-12.2 及び Table 3-58.2

2.1.8　その他の重要な TEAE

2.1.8.1　中止に至った TEAE

全ての試験を通して、計 6 例が TEAE により試験を中止した。内訳は国内試験で 4 例（1.4%［4/294 例］）及び海外試験で 2 例（0.2%［2/1210 例］）である（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3 及び 5.3.5.3：ISS Listing 3.1-5）。

国内試験では、各 1 例が以下の 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）

これらの事象のうち重篤と判断された事象はなかった。眼瞼下垂のみ、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（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3 及び Table 14.3-13 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3 及び Table 14.3-13）。

海外試験では、2 例が TEAE により試験を中止した。1 例は、治療サイクル 2 での本剤 24 単位投与後 64 日目に発現した心筋梗塞により試験を中止した。本 TEAE は重篤で、治験薬投与とは関連なしとみなされた。もう 1 例は治療サイクル 1 でのプラセボ投与後 4 日目に発現した軽度の注射部位疼痛により試験を中止した。本 TEAE は、治験責任（分担）医師によって重篤でなく、治験薬投与とは関連なしとみなされた（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-5）。

2.1.9　器官又は症状別の有害事象の解析

2.1.9.1　毒素遠隔拡散の可能性

CFL に対する本剤の試験では、標準化された方法を用いて、PDSOT の可能性のある事象（1.1.3.2 項に詳述）を特定し、解析した。PDSOT 事象は、TEAE の自発報告及び全ての第 3 相試験で用いた神経学的評価手順において報告された神経学的事象から特定した。神経学的評価には、集中的症状質問票及び集中的神経学的診察を用いた。海外第 2 相試験の時点ではまだ開発されていなかったため、神経学的評価は実施しなかったが、これらの試験について TEAE に基づく PDSOT 解析を後向きに実施した。

全ての試験について、特定・解析された PDSOT 事象のうち最も多く報告されたのは眼瞼下垂で、これは、毒素の遠隔拡散というより本剤の局所作用を表す事象であった。

2.1.9.1.1　国内試験における毒素遠隔拡散の可能性

国内 114 及び 122 試験では、PDSOT 事象は TEAE の自発報告から本剤投与群の 2.8%（11/394 例）及びプラセボ投与群の 1.0%（1/97 例）に特定された（表 2.1.9.1.1-1）。PDSOT 事象は、神経学的事象の報告からさらに本剤投与群の 0.8%（3/394 例）及びプラセボ投与群の 0.0%（0/97 例）に特定された。

少なくとも 1 件の PDSOT を発現したとみなされた 15 例に計 18 件の PDSOT 事象が特定され、治験依頼者メディカルモニターが症例ごとに解析した。治験依頼者メディカルモニターは、これらの事象のいずれも毒素の遠隔拡散を示す事象ではないと判断した。PDSOT 事象の大部分は 1 例に 1 回、1 回の治療後に発現したことから、本剤の反復投与又は長期間の曝露による毒素遠隔拡散の蓄積性の有害作用はないことが示唆された（表 2.1.9.1.1-2）。

114 試験では、眼瞼下垂が本剤 24 単位群の 1 例に 2 回発現した。1 回目は治療サイクル 4 の後 4 日目、2 回目は治療サイクル 5 の後 7 日目であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。122 試験では、眼瞼下垂が本剤 44 単位群の 1 例に 2 回発現した。発現日は治療サイクル 1 の後 20 日目及び治療サイクル 2 の後 131 日目であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。122 試験ではまた、本剤 32 単位群の 1 例に治療サイクル 1 の 12 日目に眼瞼下垂が、13 日目に霧視が発現した。

両試験とも、PDSOT を調べるための標準化された方法を用いて特定・解析された TEAE はいずれも毒素遠隔拡散を示す事象ではないと判断された。本剤の作用機序と一致し、注射部位の局所反応と判断された特定された事象は、眼瞼下垂、眉毛下垂、霧視及び視力低下であった。いずれの事象も重症度は軽度で、重篤ではないと判断され、本剤投与の既知の安全性プロファイルと一致していた。114 試験では、本剤 44 単位群の 1 例が、治療サイクル 1 の後 12 日目に発現した中等度の眼瞼下垂により試験を中止した。

PDSOT 事象を発現した全ての被験者の叙述をそれぞれ 191622-114 試験治験総括報告書 14.3.3 及び 191622-122 試験治験総括報告書 14.3.3 に、一覧を 191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-5～Listing 16.2.7-13 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-5～Listing 16.2.7-13 に示す。

表 2.1.9.1.1-1 国内試験における基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象（安全性解析対象集団）

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)
TEAE の自発報告								
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；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] これらの事象は、表 1.1.3.2-1 に示したあらかじめ規定した 40 語から成るアルゴリズムでは特定されず、神経学的事象の医学的検討において毒素の拡散の可能性がある事象として特定された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-15.7 及び Table 14.3-16.7 及び出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-15.1 及び Table 14.3-15.2

表 2.1.9.1.1-2　毒素遠隔拡散の可能性がある事象が発現した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	治療	試験	サイクル	TEAE の自発報告	神経学的事象	安全性を検討した結果
[redacted]	本剤 12 単位	114	3	筋力低下 [b]		発現までの時間（3 回目投与後 117 日目）が、本剤の薬理作用と一致しない
[redacted]	本剤 12 単位	114	3	霧視		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 12 単位 [c]	114	4		視力低下	発現までの時間が本剤の作用機序と一致
[redacted]	本剤 24 単位	114	1		眉毛下垂	発現までの時間が本剤の作用機序と一致
[redacted]	本剤 24 単位	114	1		遠視	本剤の薬理作用と一致しない
	本剤 24 単位	114	4	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
	本剤 24 単位	114	5	眼瞼下垂		
[redacted]	本剤 32 単位	122	1	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 32 単位	122	1	便秘		発現までの時間（初回投与後 177 日目）が、本剤の薬理作用と一致しない
[redacted]	本剤 32 単位	122	1	霧視 [a]		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
		122	1	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	122	1	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	122	1	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	122	1	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	122	1	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
		122	2	眼瞼下垂		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	122	2	霧視		本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	プラセボ	114	1	霧視		本被験者はプラセボ投与のみ

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；
[a] 本被験者には霧視が 2 回発現した。
[b] 部位は上肢。
[c] 本被験者はプラセボによる治療を 2 回（サイクル 1 及び 2）受けた後、本剤 12 単位による治療を 2 回（サイクル 3 及び 4）受けた。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-5、Listing 16.2.7-7 及び Listing 16.2.9-1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-5、Listing 16.2.7-7 及び Listing 16.2.9-1

2.1.9.1.2　海外試験における毒素遠隔拡散の可能性

海外試験では、PDSOT 事象が、TEAE の自発報告から本剤投与群の 1.0%（12/1210 例）及びプラセボ投与群の 1.0%（6/610 例）に特定された（表 2.1.9.1.2-1）。海外第 3 相 098、099 及び 104 試験では、PDSOT 事象が神経学的事象からさらに本剤投与群の 0.7%（6/832 例）及びプラセボ投与群の 0.0%（0/530 例）に特定された。

少なくとも 1 件の PDSOT を発現したとみなされた 22 例に計 25 件の PDSOT 事象が特定され、治験依頼者の安全性チームが解析した結果、いずれも毒素遠隔拡散を示す事象ではないと判断した。PDSOT 事象の大部分は 1 回の治療後に生じたことから、本剤の反復投与

又は長期の曝露による毒素遠隔拡散の蓄積性の有害作用はないことが示唆された（表 2.1.9.1.2-2）。

国内試験の結果と同様、眼瞼下垂が本剤の局所作用を示唆する事象として特定された唯一の事象であった。眼瞼下垂は本剤 44 単位群の 5 例に発現し、1 例は治療サイクル 1 の後 20 日目、2 例は治療サイクル 2 の後 1 日目及び 43 日目、2 例は治療サイクル 3 の後 2 日目及び 11 日目に発現した（5.3.5.3：ISS Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。眼瞼下垂はまた、本剤 24 単位群の 1 例に、治療サイクル 1 の後 18 日目に発現した。これらの事象はいずれも重症度が軽度で、重篤とはみなされず、本剤投与の既知の安全性プロファイルと一致しており、被験者の試験の中止には至らなかった。

毒素の拡散の可能性がある事象が認められた被験者の叙述を第 3 相試験の治験総括報告書に示す（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書、5.3.5.1：191622-099 治験総括報告書及び 5.3.5.1：191622-104 治験総括報告書）。

表 2.1.9.1.2-1 海外試験における基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）					
	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [a]					
基本語	本剤 44 単位群 [b]	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体 [c]	プラセボ全体	全体
特定方法：TEAE（全ての二重盲検試験対象集団における TEAE の eCRF から）						
	(N = 405)	(N = 606)	(N = 117)	(N = 1210)	(N = 610)	(N = 1720)
全体	9 (2.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	12 (1.0)	6 (1.0)	18 (1.0)
眼瞼下垂	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.3)
霧視	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.3)
口内乾燥	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
複視	1 (0.2)[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)[e]	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
特定方法：神経学的事象の前向きな評価（第 3 相試験の神経学的評価の eCRF から）[f]						
	(N = 305)	(N = 526)		(N = 831)	(N = 530)	(N = 1361)
全体	5 (1.6)	1 (0.2)	-	6 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.4)
眼瞼下垂	3 (1.0)	1 (0.2)	-	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.3)
複視	1 (0.3)[d]	0 (0.0)	-	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
第 7 脳神経麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	-	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

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

[a] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[b] 本剤 44 単位群には、CFL（24 単位）及び GL（20 単位）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[c] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

[d] 同一被験者の複視が両方の特定方法で特定された。神経学的事象の評価は第 2 相試験の安全性解析では実施しなかった。

[e] 本事象は後向きの評価により 514 試験に特定された。

[f] 神経学的事象の評価は第 2 相試験の安全性解析では実施しなかった。

出典：ISS （5.3.5.3）Table 3-15.2 及び Table 3-56.2、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-6 及び Listing 16.2.7-8、191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-6 及び Listing 16.2.7-8

表 2.1.9.1.2-2 海外試験における毒素の拡散の可能性がある事象及び神経学的事象が発現した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者	治療	試験	サイクル	特定方法	毒素の拡散の可能性がある事象	コメント
[redacted]	本剤 24 単位	099	1	TEAE	便秘	発現までの時間（95 日目）が本剤の作用機序と一致しない
[redacted]	本剤 24 単位	098	1	TEAE	顔面不全麻痺[b]	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 24 単位	099	1	NE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 24 単位	104	3	TEAE	霧視	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	099	1	NE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	099	1	NE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	099	1	TEAE	霧視	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応 ただし、併発症の結膜炎も交絡
[redacted]	本剤 44 単位	099	2	NE	第 7 脳神経麻痺	発現までの時間（2 回目の治療後 47 日目）が本剤の作用機序と一致しない
[redacted]	本剤 44 単位	099	2	TEAE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	099	2	TEAE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	099	2	TEAE/NE[d]	複視	併発症状の眼球斜位が交絡。複視が 3 回発現し、それぞれ発現から 1 時間以内に回復したため、本剤の作用機序と一致しない
[redacted]	本剤 44 単位	104	3	TEAE	霧視	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	104	3	TEAE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	104	3	TEAE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	104	3	NE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位[c]	104	3	TEAE	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	104	3	TEAE	口内乾燥	不安治療としてのゾピクロン及び desvenlafaxine の併用薬（事象報告日に開始）が交絡
[redacted]	本剤 44 単位	104	3	TEAE	口内乾燥	肥満治療（体重減少のため）としての phentermine の併用が交絡
[redacted]	本剤 44 単位[c]	104	3	TEAE	便秘	Zanaflex® 及び semisodium valproate の併用薬が交絡
[redacted]	プラセボ	098	1	TEAE	霧視	本被験者はプラセボ投与のみ
[redacted]	プラセボ	098	1	TEAE	霧視	本被験者はプラセボ投与のみ
[redacted]	プラセボ	514	1	TEAE	顔面不全麻痺[a]	本被験者はプラセボ投与のみ
[redacted]	プラセボ	099	1	TEAE	顔面不全麻痺	本被験者はプラセボ投与のみ
[redacted]	プラセボ	098	1	TEAE	便秘	本被験者はプラセボ投与のみ
[redacted]	プラセボ	104	3	TEAE	眼瞼下垂	本被験者はプラセボ投与のみ

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；NE = 神経学的事象；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象
[a] 本事象は 514 試験では COSTART を用いて「筋力低下」としてコード化され、本 SCS では MedDRA バージョン 14.1 を用いて「顔面不全麻痺」と読み替えられた。
[b] 本事象は 098 試験では MedDRA バージョン 14.0 を用いて「筋力低下」としてコード化され、本 SCS では MedDRA バージョン 14.1 を用いて「顔面不全麻痺」と読み替えられた。
[c] 同一被験者の複視が両方の特定方法で特定された。
[d] 本被験者はプラセボによる治療を 2 回（サイクル 1 及び 2）受けた後、本剤 12 単位による治療を 1 回（サイクル 3）受けた。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-1、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-6 及び Listing 16.2.7-8、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-6 及び Listing 16.2.7-8、191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-6 及び Listing 16.2.7-8

全体として、いずれの試験においても毒素遠隔拡散の事象は特定されなかった。CFL に対する本剤の全ての試験を通して、眼瞼下垂の既知の局所作用のみが認められ、発現率は低かった。国内 114 試験及び全ての海外試験で、CFL 領域に対して本剤 24 単位又は 12 単位を投与したときの眼瞼下垂の発現率は、公表されている 2.4%という数字を下回った（Brin et al, 2009; 米国、カナダ、欧州、日本及び中国で実施された GL 及び CFL に対する臨床試験で得られた安全性データのメタ解析）。眼瞼下垂の発現率は国内 122 試験の 6.0%（6/100 例）が最大であり、これは本剤の GL を適応とする臨床試験結果における本事象に関するデータと一致している（眼瞼下垂［5.0%］）。

2.1.9.2　免疫原性

毒素中和抗体の産生として免疫原性が現れることが、他の適応での本剤の使用で報告されている。本剤の結合抗体又は中和抗体の有無が本剤投与の安全性に影響を及ぼすとは示されていないが、有効性の欠如との関連は示されている（Naumann et al, 2010）。CFL に対する本剤の国内 114 及び 122 試験並びに海外 098、099 及び 104 試験では、血清試料の採取及び解析を実施し、本剤の毒素結合抗体及び中和抗体の有無を調べた。これらの試験で得られた血清試料は 1.1.3.5 項に記載した方法によって解析した。

国内 114 及び 122 試験では、400 例から採取した計 797 個の血清試料について、本剤に対する結合抗体及び中和抗体の有無を解析した（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 16.1.13-1～Table 16.1.13-4 及び Listing 16.1.14-1～Listing 16.1.14-4 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 16.1.13-1～Table 16.1.13-4 及び Listing 16.1.14-1～Listing 16.1.14-4）。400 例のうち、394 例は CFL 領域に対して本剤 24 単位又は 12 単位、あるいは CFL 領域と GL 領域に対して本剤 44 単位又は 32 単位の投与を受けた。国内試験の被験者は最大 5 回の治療サイクルを受けた。海外 098、099 及び 104 試験では、1,317 例から得られた計 6,903 個の血清試料について、本剤に対する結合抗体及び中和抗体の有無を解析した。1,317 例のうち 916 例は、CFL 領域に対して本剤 24 単位、又は CFL 領域と GL 領域に対して 44 単位の投与を受けた。海外試験の被験者は最大 4 回の治療サイクルを受けた。

CFL に対する本剤の全ての第 3 相試験を通して、本剤の投与を受けた 15 例に毒素結合抗体が発現した。15 例のうち 1 例は国内 114 試験の被験者、14 例は海外試験の被験者であった。これらの試験で本剤に対する中和抗体が発現した被験者はみられなかった。

これらの第 3 相試験の結果、本剤の安全性に対する抗体と関連した影響は、CFL 及び CFL+GL に対するいずれの用量についても、反復投与サイクルを通してみられなかった。国内及び海外第 3 相試験で実施された免疫原性試験に関するその他の情報を 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 16.1.13-1～Table 16.1.13-4 及び Listing 16.1.14-1～Listing 16.1.14-4 、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 16.1.13-1～Table 16.1.13-4 及び

Listing 16.1.14-1～Listing 16.1.14-4、報告書 PK11058（5.3.1.4）（098 試験）及び報告書 PK12022（5.3.1.4）（099 試験及び 104 試験）に示す。

2.1.9.3　特に注目すべき TEAE

2.1.9.3.1　過敏症反応

本剤は各種疾患の治療のために局所投与される生物学的製剤である。本剤は、ボツリヌス菌由来外因性タンパク質であるため、過敏症反応を惹起する可能性がある。CFL に対する試験において過敏症の可能性を示す TEAE を評価するため、「眼障害」、「免疫系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の SOC に分類された TEAE、及び MedDRA 標準検索式（狭域）においてアナフィラキシー反応（10 語の MedDRA 基本語を含む）、血管浮腫（36 語の MedDRA 基本語を含む）及び喘息／気管支痙攣（11 語の MedDRA 基本語を含む）として特定された TEAE を解析した（表 7-1）。

全体として、過敏性反応の可能性を示す基本語の評価において、本剤投与後の過敏性反応のリスクの増加を示唆するものはなかった。

国内試験の 27 例に発現した 30 件の TEAE 及び海外試験の 35 例に発現した 38 件の TEAE が過敏症反応の可能性がある臨床所見（頻度、部位、時間的関係）を示した（表 2.1.9.3.1-1）。複数の基本語にコード化された過敏症の可能性のある TEAE が発現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 Listing 16.2.7-2 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び ISS［5.3.5.3］Listing 3.1-1～Listing 3.1-5）。過敏症反応と関連がある可能性がある基本語のほとんどは、国内及び海外試験において、本剤投与群の 1%未満、プラセボ群の 1.0%以下に発現した。眼瞼浮腫（本剤群 2 例、0.5%［2/394 例］に発現）は、国内試験において治療との因果関係が否定できないと判断された、過敏症の可能性がある唯一の事象で、海外試験において最も多くみられた治療との因果関係が否定できないと判断された過敏症の事象であった（本剤投与群 8 例、0.7%［8/1210 例］に発現）。

全ての事象、特に治療との因果関係が否定できないと判断された事象の評価の結果、本剤投与による過敏性反応のリスクの増加は認められなかった。

TEAE の自発報告及び MedDRA 標準検索式の基本語一覧で特定された過敏症反応（表 2.1.9.3.1-1）のうち、蕁麻疹、過敏症（薬物過敏症及び薬疹を含む）及び血管浮腫の基本語が主な関心事項である。血管浮腫の報告はなく、蕁麻疹、薬物過敏症及び薬疹の報告は数件で、薬物アレルギーとの関連はなく、アナフィラキシーには至らなかった。本剤投与群でみられた事象のほとんどは体幹及び四肢に限定されており、本剤との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。いくつかの事象については、交絡因子（植物との接触や併用薬等）により治験責任（分担）医師によって因果関係が評価された。

表 2.1.9.3.1-1 国内及び海外試験でみられた過敏症反応の可能性がある TEAE（安全性解析対象集団）

基本語	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群(N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)	プラセボ全体 (N = 610)
アレルギー性結膜炎	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.7)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
特発性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寒冷蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
過敏性血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-6.7 、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-6.1 及び ISS（5.3.5.3）Table 3-4.2、Table 3-56.2 及び Listing 3.1-1～Listing 3.1-4

2.1.9.3.2　ギランバレー症候群

ギランバレー症候群の症例は、国内及び海外試験の実施中には報告されなかった。

2.2　国内試験で報告された TEAE と海外試験で報告された TEAE の比較

全体として、国内試験における安全性の結果は、本剤 24 単位及び 12 単位による CFL の治療、海外試験で確立された本剤の CFL に対する安全性及び忍容性のプロファイルと一致する許容可能な安全性プロファイルを示した。さらに、本剤 44 単位及び 32 単位による CFL と GL の同時治療は、この安全性プロファイルをさらに裏付けることが示された。CFL 治療又は CFL と GL の同時治療に関連した新たな安全性の問題あるいは予期されない所見は、13 箇月間で最大 5 回の本剤による治療では認められなかった。これらの結果から、本剤の反復投与及び長期曝露による蓄積性の有害作用はないことが示唆された。

本剤投与後の TEAE（治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE）の全体的なプロファイルは国内試験と海外試験で同様であった（表 2.2-1）。両試験の対象集団に共通の CFL に対する本剤の用量（44 単位、24 単位及び 12 単位／12 単位以下）の TEAE プロファイルも、両集団間で同様であった。

各試験の対象集団で最も多くみられた TEAE（注射部位出血、鼻咽頭炎、湿疹、眼瞼下垂）及び対象集団間の発現率の差が最も大きかった TEAE（眼瞼下垂、注射部位内出血、口腔ヘルペス及び靭帯捻挫など）の治験依頼者メディカルモニターによる検討の結果、臨床的に重要な新たな安全性の所見は、対象集団間、本剤の用量間いずれにおいても認められなかった（表 2.2-2）。

鼻咽頭炎、湿疹及び靭帯捻挫は国内及び海外の一般的な集団でもよく発現する事象であり、試験間の発現率の差の医学的評価では、本剤との因果関係は特定されなかった。注射部位内出血及び注射部位出血は血管部位への注射後によくみられる事象で、手順と関連があり、投与された薬剤との関連はないと考えられる。

眼瞼下垂は注目すべき TEAE のうち多くみられた事象であり、治療との因果関係が否定できない TEAE 及び PDSOT 事象としてさらに解析された結果、本剤の既知の薬理作用と一致する局所作用と判断され、GL の治療後に発現することがわかった。国内 114 試験及び 122 試験での眼瞼下垂の発現率は 1.8%（7/394 例）であったのに対し、海外試験での発現率は 0.4%（5/1210 例）であった。眼瞼下垂事象のほとんどは、CFL と GL の同時治療（本剤 44 単位又は 32 単位）を受けた被験者に発現した。本剤 44 単位群における発現率を国内 122 試験（8.5%［4/47 例］）と海外試験（1.2%［5/405 例］）で比較する場合には、122 試験の 44 単位群の被験者数（47 例）が海外試験（405 例）と比べて比較的少ないことに留意する必要がある。

099 試験ではヘルペスの TEAE がプラセボ群と比べて本剤投与群に多くみられ、この CFL 治療の海外プログラムでの過去の経験に基づき、国内試験ではこのような事象は全て治験依頼者メディカルモニターがさらに評価した。海外 099 試験では、その他の頭蓋顔面領域の治療適応（GL 領域のみの治療や片頭痛など）での同様のデータの評価を含むヘルペス事象の包括的解析を実施した。その結果、本剤投与群でヘルペスの事象の発現率が高くなったことには、CFL に対する他の試験よりもプラセボ群での発現率が低かったことが影響していた。国内 114 及び 122 試験の両方において、ヘルペス事象は全て治験責任（分担）医師によって治験薬投与とは関連なしと判断され、治験依頼者メディカルモニターはいずれの事象も本剤投与との時間的関係はないと判断した。国内 114 試験におけるヘルペスの TEAE の発現率は、本剤の他の臨床試験で報告された発現率と一致していた。

本剤の反復投与（最大 5 回）の影響を評価するため、本剤投与群に発現した TEAE を治療サイクル別に解析した。全体として、本剤の忍容性プロファイルは、国内試験及び海外

試験において反復投与に伴い改善した。治療との因果関係が否定できない TEAE を含む大部分の TEAE は治療サイクル 1 で報告され、本剤の最大 5 回の治療サイクルを 13 箇月間受けた被験者では（最初の治療サイクルと比べて）減少した（表 2.2-4）。被験者がプラセボ投与から本剤投与へ移行する試験デザインの国内 114 試験では、TEAE の発現率は、プラセボ群の被験者が本剤の初回治療を受けた治療サイクル（サイクル 3）で増加し、その後の治療サイクルでは TEAE は減少した。全体として、最も多くみられた TEAE について、治療サイクル別の TEAE のパターンは同様であった（表 2.2-5）。

国内試験でみられた基本語別の全ての重篤な TEAE 及び海外試験でみられたほとんどの重篤な TEAE は、投与群につき 1 例に報告された（表 2.2-6）。1 件の重篤な TEAE（海外試験で報告）のみが治療との因果関係が否定できないと判断された。国内試験及び海外試験で TEAE によって試験を中止した被験者は少なかったため（それぞれ 4 例及び 2 例）、試験間で意味のある比較はできない。

PDSOT 事象のプロファイルは試験対象集団間で同様であり、反復投与に伴って減少した。1.1.3.2 項に記載した方法を用いて安全性の解析をした結果、いずれの事象も毒素遠隔拡散を示すものではなかった。

表 2.2-1 国内及び海外試験における TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）

TEAE のカテゴリー	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
全ての TEAE	29 (61.7)	30 (56.6)	71 (47.0)	85 (59.4)	34 (35.1)	215 (54.6)	203 (50.1)	291 (48.0)	57 (48.7)	589 (48.7)	254 (41.6)
治療との因果関係が否定できない TEAE	5 (10.6)	6 (11.3)	6 (4.0)	4 (2.8)	3 (3.1)	21 (5.3)	53 (13.1)	71 (11.7)	25 (21.4)	161 (13.3)	45 (7.4)
全ての重篤な TEAE	1 (2.1)	4 (7.5)	3 (2.0)	3 (2.1)	1 (1.0)	11 (2.8)	11 (2.7)	17 (2.8)	0 (0.0)	28 (2.3)	10 (1.6)
治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

TEAE は各カテゴリーにつき、被験者毎に 1 回のみ集計した。全ての TEAE には、治験薬投与との関係を問わず、報告された全ての事象を含めた。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。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.7、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.1 及び ISS（5.3.5.3）Table 3-1.2 及び Table 3-62.2

表 2.2-2 国内及び海外試験で多くみられた TEAE（本剤投与群の 2%以上かつ同一投与群の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 [b] 試験				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
TEAE 全体	29 (61.7)	30 (56.6)	71 (47.0)	85 (59.4)	34 (35.1)	215 (54.6)	203 (50.1)	291 (48.0)	57 (48.7)	589 (48.7)	254 (41.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.1)	0 (0.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.9)	4 (0.3)	2 (0.3)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	6 (12.8)	7 (13.2)	10 (6.6)	12 (8.4)	3 (3.1)	35 (8.9)	22 (5.4)	15 (2.5)	5 (4.3)	46 (3.8)	21 (3.4)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	1 (0.2)
眼乾燥	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (1.0)	5 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
眼瞼知覚障害	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.8)	0 (0.0)	8 (0.7)[e]	0 (0.0)
霧視	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.3)
眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (4.0)	14 (9.8)	7 (7.2)	21 (5.3)	15 (3.7)	21 (3.5)	7 (6.0)	44 (3.6)	24 (3.9)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (0.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (2.6)	5 (0.5)	5 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
歯肉腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (21.3)	8 (15.1)	15 (9.9)	12 (8.4)	5 (5.2)	45 (11.4)	51 (12.6)	59 (9.7)	14 (12.0)	134 (11.1)	35 (5.7)
注射部位出血	9 (19.1)	6 (11.3)	6 (4.0)	7 (4.9)	1 (1.0)	28 (7.1)	7 (1.7)	7 (1.2)	0 (0.0)	14 (1.2)	3 (0.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.0)	3 (2.1)	1 (1.0)	9 (2.3)	20 (4.9)	22 (3.6)	3 (2.6)	49 (4.0)	14 (2.3)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.5)	15 (2.5)	6 (5.1)	39 (3.2)	8 (1.3)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.9)	8 (0.7)	6 (1.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (2.6)	8 (0.7)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.3)	2 (1.4)	0 (0.0)	6 (1.5)	5 (1.2)	7 (1.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	5 (0.8)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.3)	2 (1.4)	0 (0.0)	6 (1.5)	3 (0.7)	3 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.5)	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	12 (25.5)	13 (4.5)	36 (23.8)	51 (35.7)	7 (7.2)	112 (28.4)	91 (22.5)	142 (23.4)	24 (20.5)	278 (23.0)	133 (21.8)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (5.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.9)	7 (0.6)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 [b] 試験				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210) [b]	プラセボ全体 (N = 610)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (1.0)	3 (0.8)	10 (2.5)	12 (2.0)	2 (1.7)	25 (2.1)	8 (1.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.5)	2 (0.3)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (2.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.2)
鼻咽頭炎	5 (10.6)	6 (11.3)	23 (15.2)	39 (27.3)	5 (5.2)	73 (18.5)	29 (7.2)	41 (6.8)	11 (9.4)	87 (7.2)	39 (6.4)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (4.0)	22 (3.6)	0 (0.0)	41 (3.4)	17 (2.8)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	9 (2.2)	10 (1.7)	1 (0.9)	22 (1.8)	13 (2.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.2)	10 (1.7)	2 (1.7)	19 (1.6)	11 (1.8)
口腔ヘルペス	2 (4.3)	1 (1.9)	2 (1.3)	4 (2.8)	0 (0.0)	9 (2.3)	4 (1.0)	9 (1.5)	1 (0.9)	15 (1.2) [e]	8 (1.3)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	6 (1.0)	0 (0.0)	11 (0.9)	4 (0.7)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	6 (1.5)	3 (0.7)	6 (1.0)	1 (0.9)	11 (0.9)	4 (0.7)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	7 (0.6) [e]	3 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (1.7)	5 (0.5) [e]	3 (0.5)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2) [e]	2 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.3)	4 (7.5)	15 (9.9)	15 (10.5)	1 (1.0)	36 (9.1)	30 (7.4)	35 (5.8)	3 (2.6)	70 (5.8)	39 (6.4)
靭帯捻挫	0 (0.0)	2 (3.8)	5 (3.3)	2 (1.4)	0 (0.0)	9 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.2)	4 (0.7)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.5)	1 (1.0)	7 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.2)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	6 (1.5)	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.3)	3 (0.5)
交通事故	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (1.0)	5 (0.8)	0 (0.0)	9 (0.7)	3 (0.5)
転倒	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.4)	4 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	7 (1.7)	6 (1.0)	1 (0.9)	14 (1.2)	7 (1.1)
高脂血症	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.4)	5 (9.4)	6 (4.0)	10 (7.0)	4 (4.1)	24 (6.1)	22 (5.4)	25 (4.1)	7 (6.0)	56 (4.6)	18 (3.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (1.0)	6 (1.5)	7 (1.7)	5 (0.8)	2 (1.7)	16 (1.3)	6 (1.0)
筋骨格硬直	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)
腱鞘炎	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.7)	5 (0.8)	1 (0.9)	10 (0.8)	3 (0.5)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	1 (2.1)	3 (5.7)	8 (5.3)	10 (7.0)	4 (4.1)	22 (5.6)	44 (10.9)	43 (7.1)	12 (10.3)	105 (8.7)	39 (6.4)

器官別大分類 基本語	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 [b] 試験				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
頭痛	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (2.6)	3 (2.1)	3 (3.1)	9 (2.3)	32 (7.9)	43 (7.1)	12 (10.3)	76 (6.3)	28 (4.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.7)	1 (0.2)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (1.5)	5 (0.8)	1 (0.9)	14 (1.2)	6 (1.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.9)	5 (0.4)[e]	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.4)	1 (1.9)	7 (4.6)	5 (3.5)	4 (4.1)	16 (4.1)	8 (2.0)	20 (3.3)	2 (1.7)	32 (2.6)	17 (2.8)
アレルギー性鼻炎	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (3.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.6)[e]	6 (1.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)[e]	4 (0.7)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (0.3)	10 (2.5)	12 (2.0)	2 (1.7)	25 (2.1)	8 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (12.8)	11 (20.8)	13 (8.6)	20 (14.0)	6 (6.2)	50 (12.7)	22 (5.4)	25 (4.1)	4 (3.4)	52 (4.3)	23 (3.8)
湿疹	2 (4.3)	5 (9.4)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.0)	10 (2.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	6 (4.2)	1 (1.0)	8 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (2.1)	3 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.4)	4 (0.7)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	4 (1.0)	6 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.8)	5 (0.8)
特発性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	2 (0.3)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.5)	4 (0.7)

CFL = 目尻の表情皺； GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群として集計する。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群として集計する。

[c] 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）への本剤の投与が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。[e] 本事象は本剤 36 単位群の 2.4%（2/82 例）に報告された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.7 及び Table 14.3-6.7、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.1 及び Table 14.3-6.1 及び ISS（5.3.5.3）Table 3-4.2 及び Table 3-56.2

表 2.2-3 国内及び海外試験における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）

治療との因果関係が否定できない TEAE	被験者数（%）										
	国内試験[a]						海外 098、099、104、512 及び 514[b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群[c] (N = 47)	本剤 32 単位群[c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群[c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体[d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
全体	5 (10.6)	6 (11.3)	6 (4.0)	4 (2.8)	21 (5.3)	3 (3.1)	53 (13.1)	71 (11.7)	25 (21.4)	161 (13.3)	45 (7.4)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
倦怠感	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼知覚障害	1 (2.1)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	23 (5.7)	18 (3.0)	7 (6.0)	49 (4.0)	15 (2.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眉毛下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.9)	6 (0.5)	5 (0.8)
注射部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.2)	14 (2.3)	6 (5.1)	36 (3.0)	8 (1.3)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.0)	13 (2.1)	3 (2.6)	28 (2.3)	8 (1.3)
注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0	7 (1.2)	0 (0.0)	11 (0.9)	2 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (2.6)	5 (4.1)	0 (0.0)
皮膚しわ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	3 (0.2)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.2)	0 (0.0)

治療との因果関係が否定できない TEAE	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514[b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.2)	1 (0.2)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位知覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位知覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼窩周囲血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
重感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
流産 [e, f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
滴下投与部位痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

治療との因果関係が否定できない TEAE	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514[b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群として集計する。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

[e] 女性被験者における割合（表 1.3.1-1 及び表 1.3.2-1）

[f] 流産（生育不能な双生児妊娠のため子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を実施）は予測されない重篤な副作用の疑いとして報告された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.7 及び Table 14.3-6.7、191622- 122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.1 及び Table 14.3-6.1 及び ISS（5.3.5.3）Table 3-8.2 及び Table 3-57.2

表 2.2-4 国内及び海外試験における治療サイクル別の TEAE の全体的概要（安全性解析対象集団）

TEAE のカテゴリー 治療サイクル	被験者数（%）								
	国内試験 [a]					海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]			
	122 試験		114 試験						
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]
全ての TEAE									
治療サイクル 1	18/47 (38.3)	22/53 (41.5)	38/151 (25.2)	42/143 (29.4)	120/394 (30.5)	119/405 (29.4)	225/606 (37.1)	57/117 (48.7)	439/1210 (36.3)
治療サイクル 2	12/43 (27.9)	18/52 (34.6)	29/138 (21.0)	27/137 (19.7)	86/370 (23.2)	89/362 (24.6)	56/294 (19.0)	NA	145/656 (22.1)
治療サイクル 3	5/32 (15.6)	8/42 (19.0)	23/100 (23.0)	42/121 (34.7)	78/295 (26.4)	85/349 (24.4)	63/223 (28.3)	NA	122/472 (25.8)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	13/73 (17.8)	18/82 (22.0)	32/171 (18.7)	41/192 (21.4)	21/149 (14.1)	NA	50/272 (18.4)
治療サイクル 5	NA	NA	4/40 (10.0)	3/42 (7.1)	7/82 (8.5)	NA	NA	NA	NA
治療との因果関係が否定できない TEAE									
治療サイクル 1	5/47 (10.6)	6/53 (11.3)	4/151 (2.6)	3/143 (2.1)	18/394 (4.6)	23/405 (5.7)	54/606 (8.9)	25/117 (21.4)	114/1210 (9.4)
治療サイクル 2	1/43 (2.3)	0/52 (0.0)	1/138 (0.7)	0/137 (0.0)	2/370 (0.5)	21/362 (5.8)	12/294 (4.1)	NA	33/656 (2.0)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/100 (0.0)	1/121 (0.8)	1/295 (0.3)	21/349 (6.0)	8/223 (3.6)	NA	29/472 (6.1)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/171 (0.6)	9/192 (4.7)	4/149 (2.7)	NA	13/341 (3.8)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA
重篤な TEAE									
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	1/53 (1.9)	0/151 (0.0)	1/143 (0.7)	2/394 (0.5)	7/405 (1.7)	9/606 (1.5)[e]	0/117 (0.0)	16/1210 (1.3)
治療サイクル 2	1/43 (2.3)	3/52 (5.8)	0/138 (0.0)	1/137 (0.7)	5/370 (1.4)	2/362 (0.6)	5/294 (1.7)	NA	7/656 (1.1)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	3/100 (3.0)	1/121 (0.8)	4/295 (1.4)	6/349 (1.7)	1/223 (0.4)	NA	3/472 (0.6)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	2/73 (2.7)	1/82 (1.2)	3/171 (1.8)	0/192 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/341 (0.0)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA
中止に至った有害事象									
治療サイクル 1	1/47 (2.1)	0/53 (0.0)	2/151 (1.3)	0/143 (0.0)	3/394 (0.8)	0/405 (0.0)	0/606 (0.0)	0/117 (0.0)	0/1210 (0.0)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/370 (0.0)	0/362 (0.0)	1/294 (0.0)	NA	1/656 (0.2)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	1/42 (2.4)	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	1/295 (0.3)	0/349 (0.0)	0/223 (0.3)	NA	0/472 (0.0)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/73 (0.0)	0/82 (0.0)	0/171 (0.0)	0/192 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/341 (0.0)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA

TEAE のカテゴリー 治療サイクル	被験者数（%）								
	国内試験 [a]					海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]			
	122 試験		114 試験						
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；NA = 該当なし；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

[e] 治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE（生育不能な双生児妊娠による流産）が 1 件認められた。

TEAE は各カテゴリーにつき、被験者毎に 1 回のみ集計した。全ての TEAE には、治験薬投与との関係を問わず、報告された全ての事象を含めた。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。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.2～Table 14.3-3.6、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.2～Table 14.3-3.5 及び ISS（5.3.5.3）Listing 3.1-1～Listing 3.1-4

表 2.2-5 国内及び海外試験で多くみられた治療サイクル別の TEAE（安全性解析対象集団）

TEAE のカテゴリー 治療サイクル	被験者数（%）								
	国内試験 [a]					海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]			
	122 試験		114 試験						
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]
鼻咽頭炎									
治療サイクル 1	3/47 (6.4)	0/53 (0.0)	9/151 (6.0)	13/143 (9.1)	25/394 (6.3)	20/405 (4.9)	30/606 (5.0)	11/117 (9.4)	67/1210 (5.5)
治療サイクル 2	2/43 (4.7)	5/52 (9.6)	4/138 (2.9)	8/137 (5.8)	19/370 (5.1)	8/362 (2.2)	3/294 (1.0)	NA	11/656 (1.7)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	7/100 (7.0)	15/121 (12.4)	22/295 (7.5)	2/249 (0.8)	5/223 (2.2)	NA	7/472 (1.5)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	2/73 (2.7)	3/82 (3.7)	6/171 (3.5)	0/123 (0.0)	4/149 (2.7)	NA	4/272 (1.5)
治療サイクル 5	NA	NA	1/40 (2.5)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA	NA	NA	NA
注射部位出血									
治療サイクル 1	2/47 (4.3)	2/53 (3.8)	1/151 (0.7)	2/143 (1.4)	7/394 (1.8)	0/405 (0.0)	0/606 (0.0)	0/117 (0.0)	0/1210 (0.0)
治療サイクル 2	4/43 (9.3)	2/52 (3.8)	1/138 (0.7)	3/137 (2.2)	10/370 (2.7)	4/362 (1.1)	1/294 (0.3)	NA	5/656 (0.8)
治療サイクル 3	3/32 (9.4)	2/42 (4.8)	2/100 (2.0)	2/121 (1.7)	9/295 (3.1)	1/249 (0.4)	0/233 (0.0)	NA	1/472 (0.2)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/171 (0.6)	1/123 (0.8)	0/149 (0.0)	NA	1/272 (0.4)
治療サイクル 5	NA	NA	1/40 (2.5)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA	NA	NA	NA
注射部位内出血									
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	0/53 (0.0)	4/151 (2.6)	2/143 (1.4)	6/394 (1.5)	7/405 (1.7)	12/606 (2.0)	3/117 (2.6)	26/1210 (2.1)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	1/138 (0.7)	1/137 (0.7)	2/370 (0.5)	6/362 (2.8)	7/294 (2.4)	NA	13/656 (2.0)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/295 (0.0)	4/249 (1.6)	2/223 (0.9)	NA	6/472 (1.3)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/171 (0.6)	3/123 (2.4)	3/149 (2.0)	NA	6/272 (2.2)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA
眼瞼下垂									
治療サイクル 1	4/47 (8.5)	2/53 (3.8)	0/151 (0.0)	0/143 (0.0)	6/394(1.5)	1/405 (0.2)	0/606 (0.0)	0/117 (0.0)	1/1210 (0.1)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/370 (0.0)	2/362 (0.6)	0/294 (0.0)	NA	2/656 (0.3)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/295 (0.0)	2/249 (0.8)	0/149 (0.0)	NA	2/472 (0.4)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/171 (0.6)	0/123 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/272 (0.0)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA
湿疹									
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	4/53 (7.5)	1/151 (0.7)	0/143 (0.0)	5/394 (1.3)	0/405 (0.0)	0/606 (0.0)	0/117 (0.0)	0/1210 (0.0)
治療サイクル 2	1/43 (2.3)	1/52 (1.9)	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	2/370 (0.5)	0/362 (0.0)	0/294 (0.0)	NA	0/656 (0.0)
治療サイクル 3	1/32 (3.1)	0/42 (0.0)	1/100 (1.0)	1/121 (0.0)	1/295 (0.3)	2/249 (0.8)	0/149 (0.0)	NA	2/472 (0.4)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/73 (0.0)	0/82 (0.0)	0/171 (0.0)	0/123 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/272 (0.0)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA

TEAE のカテゴリー 治療サイクル	被験者数（%） 国内試験 [a] 122 試験 本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	122 試験 本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	114 試験 本剤 24 単位群 (N = 151)	114 試験 本剤 12 単位群 (N = 143)	本剤全体 (N = 394)	海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b] 本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]
紫斑									
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	0/53 (0.0)	0/151 (0.0)	1/143 (0.7)	1/394 (0.3)	0/405 (0.0)	0/606 (0.0)	0/117 (0.0)	0/1210 (0.0)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/370 (0.0)	0/362 (0.0)	0/294 (0.0)	NA	0/656 (0.0)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/100 (0.0)	2/121 (1.7)	2/295 (0.7)	0/249 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/472 (0.0)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	2/73 (2.7)	3/82 (3.7)	5/171 (2.9)	0/123 (0.0)	0/149 (0.0)	NA	0/272 (0.0)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	1/42 (2.4)	1/82 (1.2)	NA	NA	NA	NA
頭痛									
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	2/53 (3.8)	3/151 (2.0)	2/143 (1.4)	7/394 (1.8)	16/405 (4.9)	27/606 (4.5)	10/117 (8.5)	56/1210 (4.6)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	1/138 (0.7)	0/137 (0.0)	1/370 (0.3)	10/362 (2.8)	1/294 (0.3)	NA	11/656 (1.7)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/295 (0.0)	11/249 (4.4)	2/223 (0.9)	NA	13/472 (2.8)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/73 (0.0)	1/82 (1.2)	1/171 (0.6)	2/123 (1.6)	1/149 (0.7)	NA	3/272 (1.1)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA
注射部位血腫									
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	0/53 (0.0)	0/151 (0.0)	0/143 (0.0)	0/394 (0.0)	3/405 (0.7)	7/606 (1.2)	6/117 (5.1)	20/1210 (1.7)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/370 (0.0)	5/362 (1.4)	3/294 (1.0)	NA	8/656 (1.2)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/295 (0.0)	4/249 (1.6)	4/223 (1.8)	NA	8/472 (1.7)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/73 (0.0)	0/82 (0.0)	0/171 (0.0)	4/123 (3.3)	4/149 (2.7)	NA	8/272 (2.9)
治療サイクル 5	NA	NA	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA	NA	NA	NA

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺； NA = 該当なし；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.2～Table 14.3-3.6 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-3.2～Table 14.3-3.5、ISS（5.3.5.3）Table 3-3.2～Table 3-3.4、Table 3-59.1、Table 3-59.2、Table 3-59.3、Table 3-59.4、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-1、191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.7-1 及び 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-1

表 2.2-6 国内及び海外試験における重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

重篤な TEAE	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
全体	1 (2.1)	4 (7.5)	3 (2.0)	3 (2.1)	1 (1.0)	11 (2.8)	11 (2.7)	17 (2.8)	0 (0.0)	28 (2.3)	10 (1.6)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バルトリン嚢腫 [e]	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性生殖器の良性新生物 [e]	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
A 型肝炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自然気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (0.7)	0 (0.0)	6 (0.5)	0 (0.0)
乳管内乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
流産 [e,f]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咬傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ボーエン病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乳房蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

重篤な TEAE	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c] (N = 47)	本剤 32 単位群 [c] (N = 53)	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	プラセボ全体 (N = 97)	本剤全体 (N = 394)	本剤 44 単位群 [c] (N = 405)	本剤 24 単位群 (N = 606)	本剤 12 単位以下群 (N = 117)	本剤全体 [d] (N = 1210)[b]	プラセボ全体 (N = 610)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿路性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
子宮脱 [e]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
大腿動脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳管内乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
直腸瘤 [e]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

[e] 女性被験者における割合（表 1.3.1-1 及び表 1.3.2-1）

[f] 流産（生育不能な双生児妊娠のため子宮頚管拡張及び子宮内掻爬を実施）は予測されない重篤な副作用の疑いとして報告された。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 14.3.2-1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 14.3.2-1、ISS（5.3.5.3）Table 3-11-2、Table 3-12.2 及び Table 3-58

2.3　叙述

国内試験において重篤な TEAE、中止に至った TEAE、毒素の拡散の可能性がある事象又は臨床的に重要な神経異常所見（神経学的事象）を発現した被験者の叙述をそれぞれ 191622-114 試験治験総括報告書 14.3.3 及び 191622-122 試験治験総括報告書 14.3.3 に示す。これらの叙述は試験及び叙述の種類ごとに分類する。

各試験のそれぞれの種類の叙述の記載箇所を以下に示す。

叙述の種類	場所	試験
重篤な TEAE	14.3.3 Narratives	114 及び 122
中止に至った TEAE	14.3.3 Narratives	114 及び 122
毒素の拡散の可能性がある事象	14.3.3 Narratives	114 及び 122
神経学的事象	14.3.3 Narratives	114 及び 122

各試験の叙述は、個々の治験総括報告書に記載する（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3、191622-122 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3、191622-098 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3、191622-099 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3、191622-104 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3、191622-512 試験 治験総括報告書 Section 12.3.2 及び 191622-514 試験 治験総括報告書 Section 12.3.2）。

2.4　TEAE に関する全般的結論

CFL 治療後に発現した TEAE の安全性プロファイルは、65 歳未満の日本人成人における本剤 24 単位及び 12 単位の安全性及び忍容性を裏付けるものであった。本剤 24 単位群と 12 単位群、本剤群とプラセボ群の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。本剤投与後の TEAE の発現率は、CFL の治療（24 単位及び 12 単位）を受けた被験者と CFL と GL の同時治療（44 単位及び 32 単位）を受けた被験者で同様であった。本剤の治療サイクルを最大 5 回受けた被験者に新たな安全性の所見は認められなかったことから、本剤の反復投与及び長期曝露による蓄積性の有害作用はないことが示唆された。国内試験における安全性プロファイルは、海外試験の安全性プロファイルと同様であった。

治療サイクル別の解析と本剤の各投与後最初の 90 日間に発現した TEAE の解析（2.1.1.1 及び 2.1.2.1 項）の結果を合わせると、TEAE の発現率は治療サイクル 1 で高く、反復投与に伴って減少することが明らかになった。被験者の 89%超が試験を完了しているため、この結果が被験者の中止の影響によるものである可能性は低い。

3　臨床検査値の評価

臨床検査的評価（血液学的検査、化学的検査及び尿検査）は第 2 相海外試験でのみ実施した。重要な所見は認められなかった。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

バイタルサインデータとして呼吸数、脈拍／心拍数及び血圧（収縮期及び拡張期）を解析した。国内試験及び海外試験において、本剤のいずれの用量でも、バイタルサインの平均値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。本剤投与群にお

いて、プラセボと比べて一貫した又は用量相関性のある臨床的に意義のあるバイタルサインの変化は認められなかった。

バイタルサインと関連のある TEAE が国内試験において本剤群の 5 例に報告された（1.3%［5/394 例］）。このうち 4 件（高血圧、血圧上昇、失神及び起立性低血圧）は本剤 12 単位投与後、1 件（上室性頻脈）は本剤 32 単位投与後に報告された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び Listing 16.2.9-1 及び 191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1 及び Listing 16.2.7-1）。プラセボ群では、バイタルサインと関連のある TEAE は報告されなかった。これらの事象はいずれも治験責任（分担）医師により治療との因果関係はないと判断された。上室性頻脈のみが重篤と判断された。

バイタルサインと関連のある TEAE の発現率は、海外試験の本剤群（1.1%［13/1210 例］）とプラセボ群（1.5%［9/610 例］）で同様で、本剤 44 単位投与後に 4 件（血圧上昇、高血圧［2 件］及び失神）、本剤 24 単位投与後に 9 件（心雑音、高血圧［5 件］、失神、失神寸前の状態［2 件］）、本剤 12 単位以下を投与後に 1 件（失神）及びプラセボ投与後に 9 件（不整脈、血圧上昇、高血圧［3 件］、動悸［2 件］、失神寸前の状態及び失神）が報告された（5.3.5.3：ISS Table 3-4.1～Table 3-4.4）。このうち、2 件の失神を除き、重篤又は治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。本剤 44 単位群に発現した 1 件の失神は重篤で治験薬投与と関連なしと判断され、本剤 12 単位以下群に発現したもう 1 件の失神は治験薬投与との因果関係は否定できない、また重篤ではないと判断された。

バイタルサインの解析の要約を個々の治験総括報告書に記載する（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 12.5.1、191622-122 試験 治験総括報告書 Section 12.5.1、191622-098 試験 治験総括報告書 Section 12.5.1、191622-099 試験 治験総括報告書 Section 12.5.1、191622-104 試験 治験総括報告書 Section 12.5.1、191622-512 試験 治験総括報告書 Section 12.5 及び 191622-514 試験 治験総括報告書 Section 12.5）。

4.2　神経学的検査

アラガン社は、毒素の局所又は遠隔拡散の可能性のある事象を検出するための標準化された方法を開発した。神経学的評価は、集中的症状質問票及び集中的神経学的診察により実施された。治験実施施設は本評価の実施に関する訓練を受けた。1 日目に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者は本試験から除外した。1 日目の治療後及び、その後の各来院日において、神経学的評価で認められた臨床的に重要な異常所見は、以下の基準のいずれかによって説明できない場合、神経学的事象として記録した：合併症、外傷、基礎疾患又は併用療法（治験薬の投与を除く）。専門医の診察（神経学的検査、眼科検査、神経眼科検査）を治験責任（分担）医師の判断により行った。この方法については 1.1.3.2 項にさらに詳述する。

プラセボと比べて、一貫した又は用量に臨床的に意義のある神経学的所見の変化（2.1.9.1.2 項に神経学的事象として含まれているものを除く）は本剤投与群に認められなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 12.2.6、191622-122 試験 治験総括報告書 Section 12.2.5.1、191622-098 試験 治験総括報告書 Section 12.2.4、191622-099 試験 治験総括報告書 Section 12.2.4 及び 191622-104 試験 治験総括報告書 Section 12.2.5）。

4.3　バイタルサイン及び神経学的検査に関する全般的結論

国内試験及び海外試験を通して、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）又は神経学的検査に臨床的に重要な変化は認められなかった。プラセボ及びベー

スライン値との比較において、本剤による一貫した又は用量相関性の臨床的に意義のある変化は認められなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

TEAE の解析を、年齢（50 歳以下、51 歳以上）、男女（男性、女性）及びベースライン時の CFL の程度（中等度、高度）の部分集団について実施した。

全体として、年齢別の解析のみにおいて TEAE の発現率になんらかの傾向がみられた（表 5.1-1 及び表 5.1-2）。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、この傾向は各試験を通して又は投与群を通して一貫してみられたわけではない。

国内試験及び海外試験の男性被験者数が少なかったため、男女別の TEAE の解析結果についての解釈は限界がある（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-21.1 及び Table 14.3-21.2、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-21.1 及び Table 14.3-21.2 及び 5.3.5.3：ISS Table 3-23.1、Table 3-23.2、Table 3-43-1 及び Table 3-43.2）。ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者と高度の被験者で TEAE の発現率は同様であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-22.1 及び Table 14.3-22.2,及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-22.1 及び Table 14.3-22.2 及び 5.3.5.3：ISS Table 3-25.1、Table 3-25.2、Table 3-45-1 及び Table 3-45.2）。

表 5.1-1 国内及び海外試験における年齢別の部分集団間の TEAE の比較（安全性解析対象集団）

TEAE のカテゴリー	被験者数（%）										
	国内試験 [a]						海外 098、099、104、512 及び 514 試験 [b]				
	122 試験		114 試験								
	本剤 44 単位群 [c]	本剤 32 単位群 [c]	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ全体	本剤全体	本剤 44 単位群 [c]	本剤 24 単位群	本剤 12 単位以下群	本剤全体 [d]	プラセボ全体
年齢 50 歳以下	(N = 28)	(N = 40)	(N = 80)	(N = 85)	(N = 58)	(N = 233)	(N = 214)	(N = 370)	(N = 70)	(N = 708)	(N = 377)
全ての TEAE	19 (67.9)	21 (52.5)	35 (43.8)	48 (56.5)	23 (39.7)	123 (52.8)	103 (48.1)	179 (48.4)	34 (48.6)	342 (48.3)	159 (42.2)
治療との因果関係が否定できない TEAE	3 (10.7)	5 (12.5)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (3.4)	11 (4.7)	21 (9.8)	43 (11.6)	11 (15.7)	83 (11.7)	27 (7.2)
重篤な TEAE	1 (3.6)	2 (5.0)	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.7)	6 (2.6)	2 (0.9)	10 (2.7)	0 (0.0)	12 (1.7)	4 (1.1)
年齢 51 歳以上	(N = 19)	(N = 13)	(N = 71)	(N = 58)	(N = 39)	(N = 161)	(N = 191)	(N = 236)	(N = 47)	(N = 502)	(N = 233)
全ての TEAE	10 (52.6)	9 (69.2)	36 (50.7)	37 (63.8)	11 (28.2)	92 (57.1)	100 (52.4)	112 (47.5)	23 (48.9)	247 (49.2)	95 (40.8)
治療との因果関係が否定できない TEAE	2 (10.5)	1 (7.7)	4 (5.6)	3 (5.2)	1 (2.6)	10 (6.2)	32 (16.8)	28 (11.9)	14 (29.8)	78 (15.5)	18 (7.7)
重篤な TEAE	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (2.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (3.1)	9 (4.7)	7 (3.0)	0 (0.0)	16 (3.2)	6 (2.6)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-21.1 及び Table 14.3-21.2、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-21.1 及び Table 14.3-21.2 及び ISS（5.3.5.3）Table 3-21.1、Table 3-21.2、Table 3-68.1 及び Table 3-68.2

表 5.1-2 国内及び海外試験で多くみられた TEAE の部分集団間比較（安全性解析対象集団）

基本語	国内試験[a] 122 試験 本剤 44 単位群[c]	国内試験[a] 122 試験 本剤 32 単位群[c]	国内試験[a] 114 試験 本剤 24 単位群	国内試験[a] 114 試験 本剤 12 単位群	国内試験[a] 114 試験 プラセボ全体	国内試験[a] 本剤全体	海外 098、099、104、512 及び 514[b] 試験 本剤 44 単位群[c]	海外 098、099、104、512 及び 514[b] 試験 本剤 24 単位群	海外 098、099、104、512 及び 514[b] 試験 本剤 12 単位以下群	海外 098、099、104、512 及び 514[b] 試験 本剤全体[d]	海外 098、099、104、512 及び 514[b] 試験 プラセボ全体
全体集団、N	47	53	151	143	97	394	405	606	117	1210	610
年齢 50 歳以下	28	40	80	85	58	233	214	370	70	708	377
年齢 51 歳以上	19	13	71	58	39	161	191	236	47	502	233
鼻咽頭炎, N (%)											
全体集団	5 (10.6)	6 (11.3)	23 (15.2)	39 (27.3)	5 (5.2)	73 (18.5)	29 (7.2)	41 (6.8)	11 (9.4)	87 (8.4)	39 (6.4)
年齢 50 歳以下	4 (14.3)	3 (7.5)	8 (10.0)	21 (24.7)	3 (5.2)	36 (15.5)	16 (7.5)	27 (7.3)	9 (12.9)	55 (7.8)	23 (6.1)
年齢 51 歳以上	1 (5.3)	3 (23.1)	15 (21.1)	18 (31.0)	2 (5.1)	37 (23.0)	13 (6.8)	14 (5.9)	2 (4.3)	32 (6.4)	16 (6.9)
注射部位内出血, N (%)											
全体集団	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.0)	3 (2.1)	1 (1.0)	9 (2.3)	20 (4.9)	22 (3.6)	3 (2.6)	49 (4.0)	14 (2.3)
年齢 50 歳以下	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	7 (3.0)	4 (1.9)	14 (3.8)	2 (2.9)	23 (3.2)	9 (2.4)
年齢 51 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (1.2)	16 (8.4)	8 (3.4)	1 (2.1)	26 (5.2)	5 (2.1)
注射部位出血, N (%)											
全体集団	9 (19.1)	6 (11.3)	6 (4.0)	7 (4.9)	1 (1.0)	28 (7.1)	7 (1.7)	7 (1.2)	0 (0.0)	17 (0.9)	3 (0.5)
年齢 50 歳以下	7 (25.0)	5 (12.5)	3 (3.8)	3 (3.5)	0 (0.0)	18 (7.7)	1 (0.5)	4 (1.1)	0 (0.0)	6 (0.6)	1 (0.3)
年齢 51 歳以上	2 (10.5)	1 (7.7)	3 (4.2)	4 (6.9)	1 (2.6)	10 (6.2)	6 (3.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	11 (1.5)	2 (0.9)
頭痛, N (%)											
全体集団	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (2.6)	3 (2.1)	3 (3.1)	9 (2.3)	32 (7.9)	31 (5.1)	10 (8.5)	76 (6.3)	28 (4.6)
年齢 50 歳以下	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (2.5)	2 (2.4)	2 (3.4)	6 (2.6)	13 (6.1)	20 (5.4)	5 (7.1)	41 (5.8)	17 (4.5)
年齢 51 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.7)	1 (2.6)	3 (1.9)	19 (9.9)	11 (4.7)	5 (10.6)	35 (6.9)	11 (4.7)

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺；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を本剤（24 単位群又は 12 単位群）、本剤全体及びプラセボ全体群に含める。

[b] 099 試験でプラセボ、104 試験で本剤 44 単位の投与を受けた被験者を本剤 44 単位群、本剤全体及びプラセボ群に含める。

[c] 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）に本剤の投与を受けた被験者が含まれる。

[d] 本剤 36 単位群で報告された TEAE を含む。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-2、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Listing 16.2.7-2 及び ISS（5.3.5.3）Table 3-3.2、Table 3-21.1、Table 3-21.2、Table 3-41.1 及び Table 3-41.2

5.2　外因性要因

外因性要因の影響を検討する試験又は解析は実施しなかった。

5.3　薬物相互作用

他の薬剤との臨床的相互作用の可能性を確認するための試験は特に実施していない。臨床的に意義のある薬物相互作用は報告されていない。

薬理学的に、A 型ボツリヌス毒素の作用は、アミノグリコシド系抗菌薬又は神経筋伝達を阻害するその他の薬剤（神経筋遮断薬など）によって増強される可能性がある（Fiacchino et al, 1997；Gay et al, 1988；Wang et al, 1984 及び Wilson et al, 1982）。

異なる血清型のボツリヌス神経毒素を同時又は数箇月以内の間隔で投与した場合の影響は不明である。以前に投与したボツリヌス毒素の作用が消失する前に他のボツリヌス毒素を投与した場合、過剰な脱力が増悪する可能性がある。

CFL に対する試験の解析では、薬物間又は薬物と食品の相互作用を示す所見は認められなかった。しかし、このような相互作用を特定するための特別な解析は実施しなかった。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性に対する A 型ボツリヌス毒素の使用に関する十分なデータはない。動物試験において生殖毒性が示されているが、ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。ベネフィットが潜在的リスクを明らかに上回る場合を除き、妊娠中に本剤を投与すべきではない。妊娠中に本剤の投与が必要であると判断された場合、又は本剤使用中に妊娠した場合は、当該患者に潜在的リスクについて知らせる必要がある。

本剤のヒトの乳汁への移行に関する情報はない。本剤の授乳中の使用は推奨しない。

CFL に対する試験における妊娠症例

国内 114 及び 122 試験では、妊娠可能な女性に対し、尿妊娠検査を各治療前に実施した。治療を受けるためには結果が陰性である必要があった。試験期間中に妊娠を予定している被験者及び確実な避妊法を用いていない妊娠可能な被験者は試験に組み入れないこととした。しかし、2 例の女性被験者が妊娠した。被験者番号 [redacted]（114 試験）は健常児を出産した。他の 1 例（[redacted]、122 試験）は[redacted]年 6 月 24 日に妊娠が報告され、出産予定日は 翌*年 2 月 28 日であった。国内試験及び海外試験において報告された妊娠の要約を表 5.4-1 に示す。

*新薬承認時置き換え

表 5.4-1 CFL に対する試験における妊娠の転帰の要約

被験者番号（試験番号）	推定受胎日	治療	妊娠転帰
[redacted] (114)	不明	本剤 24 単位による治療 2 回	健常児出産
[redacted] (122)	不明	本剤 32 単位による治療 2 回	20[redacted]年 2 月 28 日出産予定
[redacted] (098)	治療サイクル 1 前 17 日（双胎妊娠）	本剤 24 単位による治療 1 回	胎嚢の自然排出は治験責任（分担）医師によって治験薬と関連なしと判断された。もう一方の（生育不能な）胎嚢の流産（子宮頚管拡張及び子宮内掻爬）は治験責任（分担）医師によって治験薬投与との因果関係の可能性がおそらくありと判断された。
[redacted] (098)	治療サイクル 1 後 44 日目	プラセボによる治療 1 回	健常児出産
[redacted] (098)	治療サイクル 1 前 4 箇月	本剤 24 単位による治療 1 回	健常児出産
[redacted] (104)	不明	プラセボによる治療 3 回	健常児出産
[redacted] (099)	不明	プラセボによる治療 1 回	追跡不能
[redacted] (099)	不明	本剤 44 単位による治療 1 回	追跡不能
[redacted] (098)	治療サイクル 1 後 21 日目	男性被験者：プラセボによる治療 1 回	本男性被験者は女性パートナーの妊娠に関する情報を提供せず

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Section 12.5.3 及び Listing 16.2.9-7、191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Section 12.5.3 及び Listing 16.2.9-7、191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Section 12.5.2 及び Listing 16.2.1、191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Section 12.5.2 及び Listing 16.2.1、191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Section 12.5.2 及び Listing 16.2.1

5.5 過量投与

霊長類の試験から、ヒトにおける本剤の LD_{50} は約 3000 単位と推定される。このため、誤って致死量を投与する可能性は非常に低いが、LD_{50} を下回る用量でも重大な TEAE は発現し得る（Herrero et al, 1967；Scott, 1989）。

本剤の過量投与は相対的な用語であり、用量、注射部位及び下層組織の特性により生じる。過量投与の症候は注射後すぐには発現しないと考えられる。過量投与により、局所又は遠隔筋に全身性かつ深い神経筋麻痺が生じる可能性がある。

誤投与又は誤飲した場合又は過量投与が疑われる場合には、注射部位又は遠隔筋における過剰な筋力低下、又は麻痺の徴候又は症状を数週間以上医学的に観察すること。このような徴候又は症状には、下垂、複視、嚥下障害、構語障害、全身脱力、呼吸不全などが含まれる。このような症状が現れた場合には、追加の医学的評価の必要性を考慮し、入院を含む適切な医学的治療を速やかに実施すること。

口咽頭及び食道の筋肉組織が影響を受けると、誤嚥が生じ、誤嚥性肺炎の発現につながる可能性がある。呼吸筋が麻痺又は筋力が低下した場合は、回復するまで挿管及び補助呼吸を必要とする場合がある。一般的な支持療法に加えて、気管切開術及び／又は機械的換気の延長を含む支持療法を必要とすることもあり得る。

5.6　薬物乱用

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の可能性はない。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、物理的に中毒性はない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤は少なくとも 3 箇月の間隔を空けて投与されるため、離脱症状及び／又は反跳現象は考えられず、それらの作用は報告されていない。本剤の作用が経時的に消失するにしたがって、本剤の薬理作用は喪失すると予測される。

5.8　自動車運転又は機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ボツリヌス毒素の鎮静作用及び／又は認知異常作用は知られていない。さらに、TEAE の解析では、鎮静及び／又は認知異常作用は顕著ではなかった。

6　市販後データ

6.1　承認／登録試験

本剤は 1989 年 12 月 29 日に米国で初めて承認された。日本では、1996 年に初めて本剤が承認された。現在では、BOTOX、BOTOX® Cosmetic、VISTABEL、VISTABEX®又はボトックスビスタ®注用として世界中で承認されている。2015 年 3 月現在、本剤は CFL（目尻の表情皺）の治療に対し、64 ヵ国で承認されている。

6.2　定期的安全性最新報告提出歴

2014 年 9 月 1 日時点で、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）の定期的安全性最新報告（PSUR）22 件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。PSUR は今後も各国の規制要件に応じて更新され、提出される。

6.3　販売数

BOTOX、BOTOX® Cosmetic、VISTABEL、VISTABEX 及びボトックスビスタ®注用の地域別販売データを表 6.3-1 に示す。発売から 2014 年 [redacted] 月までに計 5[redacted] バイアルが販売されている。

表 6.3-1 販売バイアル数（発売から 2014 年 [redacted] 月まで）

地域	本剤			BOTOX® Cosmetic /VISTABEL®/ VISTABEX®/ボトックスビスタ®注用			合計
	50 単位	100 単位	200 単位	50 単位	100 単位	200 単位	
欧州連合-28	[redacted]						
北米							
その他の地域							
世界全体 [a]							5[redacted]

[a]　世界全体には欧州連合-28、北米及びその他の地域が含まれる

6.4　重要な市販後所見の概要

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」という）の市販後安全性解析を実施した。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、及び 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。

方法：アラガン社の安全性データベースを検索し、皮膚しわ（基本語）の治療に本剤を使用したと報告された全ての有害事象症例を調べた。症例の受付期間は 2012 年 [redacted] 月 1 日から 2014 年 [redacted] 月 30 日の間とした。臨床試験で発現した症例は含めなかった。薬効欠如、薬効低下、治療効果減弱又は妊娠の基本語にコード化された有害事象の報告症例は、治療との因果関係が否定できない有害事象とともに報告された場合のみ含めた。CFL を対象とした第 3 相試験に含まれる被験者集団の特徴を把握するため、CFL に対する本剤の投与が明記された全ての症例の解析を実施した。これらの症例をさらに 2 つに分類した。

- 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

結果： 市販後データベースには、MedDRA の基本語「皮膚しわ」と同一の適応に対して本剤が使用された症例が計 2,425 例含まれた。各分類の症例数及び有害事象の件数を表 6.4-1 に示す。

表 6.4-1　累積症例数（2012 年 [redacted] 月 1 日～2014 年 [redacted] 月 30 日）

適応	症例数	有害事象の件数
皮膚しわ	2,425	7,461
CFL	133	357
CFL + GL	162	539

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

皮膚しわを適応とする症例 2,425 例には、CFL 及び GL 以外の領域に投与した報告及び注射部位が明記されていない報告も含まれることに留意すべきである。

死亡例

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。

CFL

CFL に対して本剤を用いた 133 例について、計 357 件の有害事象が報告された。最も多くみられた事象（10 例以上に報告）を表 6.4-2 に示す。

表 6.4-2 CFL のみに対して本剤を投与した症例の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象

器官別大分類 基本語	事象の件数 全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼瞼下垂	0	11	11
眼部腫脹	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位疼痛	0	27	27
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	15	15
神経系障害			
頭痛	0	12	12

CFL = 目尻の表情皺

CFL のみに対して本剤を投与した症例では、「眼障害」の SOC にコード化された事象が最も多く、続いて、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「神経系障害」に分類される事象が多かった。これらのうち重篤な事象はなかった。有害事象は、GL の適応に対する既存の本剤の臨床試験で認められた事象、及び CFL の治療としての本剤の臨床試験で認められている事象と一致している。

「薬剤使用過程における誤った技法」は市販後症例にのみ報告されている。これらの事象は保存剤を含まない滅菌生理食塩水（添付文書に規定）以外の希釈剤の使用と関連していることが最も多かった。アラガン社は保存剤を含まない滅菌生理食塩水以外で希釈された本剤の臨床試験を実施していないが、市販後症例では、保存剤を含む滅菌生理食塩水の使用が広く報告されている。これらの症例を検討した結果、有効性欠如のリスクの増加を含む安全性のパターンや徴候は認められなかった。これらの症例は本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

CFL と GL の同時治療として本剤を投与した場合に多くみられる事象は、CFL のみに対して投与した場合にみられる事象と極めて類似していた（表 6.4-3）。最も多くみられた事象の SOC は、「眼障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「神経系障害」であった。これらのうち、重篤な有害事象はほとんどない。

表 6.4-3 CFL と GL の同時治療として本剤を投与した症例の市販後データに最も多くみられた（10 件以上）有害事象

器官別大分類 基本語	事象の件数 全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼瞼下垂	0	27	27
一般・全身障害および投与部位の状態			
薬効欠如	0	13	13
注射部位疼痛	0	43	43
注射部位腫脹	0	15	15
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	24	24
神経系障害			
浮動性めまい	0	10	10
顔面不全麻痺	2	15	17
頭痛	0	20	20
皮膚および皮下組織障害			
紅斑	0	10	10
顔面腫脹	1	16	17
外科および内科処置			
適応外使用	0	16	16

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

年齢群別の市販後の有害事象

2012 年 ■月 1 日から 2014 年 ■月 30 日の間に皮膚しわに対して本剤の投与を受けた計 2,425 例の市販後安全性報告症例のうち、有害事象 142 件が高齢者（65 歳以上）に発現した。このうち、6 件は CFL のみに対する投与の報告で、14 件は CFL と GL 投与において報告された。残りの事象は、他の適応症又は組み合わせによるしわ治療により報告されたものであるか、あるいは特定の美容に関する適応は報告されなかったかのいずれかである。

高齢者の皮膚しわ治療において最も多くみられた（11 件以上）事象を表 6.4-5 に示す。これらのうち、最も多くみられた有害事象は、注射部位疼痛、眼瞼下垂及び頭痛であった。65 歳未満の成人で最も多くみられた有害事象も極めて類似しており、注射部位疼痛、眼瞼下垂、薬剤使用過程における誤った技法及び頭痛であった。65 歳未満の成人患者に最も多くみられた（100 件以上）事象を表 6.4-4 に示す。両表に記載された事象において、重篤な事象及び事象全体の相対的な発現率は非常に類似していた。死亡の報告はなかった。

高齢者における CFL の治療

65 歳以上の患者に CFL のみの治療のための注射後に認められた全ての事象を表 6.4-7 に示す。このうち、重篤基準を満たした事象はなく、2 例以上の患者に報告された事象は、眼瞼下垂、霧視及び頭痛のみで、これらの事象は 65 歳未満の成人にも多く報告されている。65 歳未満の成人患者に最も多くみられた（10 件以上）事象を表 6.4-6 に示す。

高齢者における CFL と GL の同時治療

高齢者に CFL と GL の同時治療のための注射後に認められた全ての事象を表 6.4-9 に示す（他の適応に対する注射は含まない）。最も多くみられた事象も極めて少ない数の患者における報告で、顔面腫脹（4 件）及び顔面不全麻痺（4 件）などであった。これらの事象は 65 歳未満の成人にも多く報告されている。CFL と GL の同時治療を受けた 65 歳未満の成人患者に最も多くみられた事象を表 6.4-8 に示す。死亡の報告はなかった。

表 6.4-4 皮膚しわに対して本剤を投与した 65 歳未満の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（100 件以上）有害事象

	事象の件数		
器官別大分類 基本語	全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼瞼下垂	0	330	330
眼部腫脹	0	100	100
一般・全身障害および投与部位の状態			
薬効欠如	0	175	175
注射部位疼痛	0	511	511
注射部位腫脹	0	106	106
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	277	277
神経系障害			
顔面不全麻痺	4	172	176
頭痛	0	234	234
皮膚および皮下組織障害			
顔面腫脹	7	129	136
外科および内科処置			
適応外使用	0	370	370

表 6.4-5 皮膚しわに対して本剤を投与した 65 歳以上の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象

	事象の件数		
器官別大分類 基本語	全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼瞼下垂	0	31	31
霧視	0	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位疼痛	0	32	32
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	11	11
神経系障害			
顔面不全麻痺	0	12	12
頭痛	0	21	21
皮膚および皮下組織障害			
顔面腫脹	1	12	13
外科および内科処置			
適応外使用	0	36	36

表 6.4-6 CFL（のみ）に対して本剤を投与した 65 歳未満の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象

	事象の件数		
器官別大分類 基本語	全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼部腫脹	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位疼痛	0	27	27
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	14	14
神経系障害			
頭痛	0	10	10

CFL = 目尻の表情皺

表 6.4-7 CFL（のみ）に対して本剤を投与した 65 歳以上の患者の市販後データにおける全ての有害事象

	事象の件数		
器官別大分類 基本語	全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼精疲労	0	1	1
眼乾燥	0	1	1
眼瞼下垂	0	2	2
霧視	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態			
硬結	0	1	1
浮腫	0	1	1
治療効果減弱	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害			
頚部痛	0	1	1
神経系障害			
灼熱感	0	1	1
浮動性めまい	0	1	1
頭痛	0	2	2
腎および尿路障害			
夜間頻尿	0	1	1
尿失禁	0	1	1
皮膚および皮下組織障害			
紅斑	0	1	1

CFL = 目尻の表情皺

表 6.4-8 CFL と GL の同時治療として本剤を投与した 65 歳未満の患者の市販後データにおいて最も多くみられた（10 件以上）有害事象

	事象の件数		
器官別大分類 基本語	全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
眼瞼下垂	0	25	25
一般・全身障害および投与部位の状態			
薬効欠如	0	13	13
注射部位疼痛	0	41	41
注射部位腫脹	0	14	14
傷害、中毒および処置合併症			
薬剤使用過程における誤った技法	0	24	24
神経系障害			
浮動性めまい	0	10	10
顔面不全麻痺	2	11	13
頭痛	0	20	20
皮膚および皮下組織障害			
顔面腫脹	1	12	13
外科および内科処置			
適応外使用	0	13	13

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

表 6.4-9 CFL と GL の同時治療として本剤を投与した 65 歳以上の患者の市販後データにおける全ての有害事象

器官別大分類 基本語	事象の件数 全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
眼障害			
複視	0	3	3
眼の炎症	0	1	1
眼瞼下垂	0	2	2
眼瞼知覚障害	0	2	2
眼そう痒症	0	1	1
眼痛	0	1	1
変視症	0	2	2
眼窩周囲浮腫	0	2	2
霧視	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態			
医薬品副作用	0	1	1
注射部位疼痛	0	2	2
注射部位発疹	0	3	3
注射部位腫脹	0	1	1
倦怠感	0	1	1
腫脹	0	2	2
免疫系障害			
自己免疫障害	0	1	1
過敏症	0	1	1
感染症および寄生虫症			
骨結核	1	0	1
ブドウ球菌感染	0	1	1
眼結核	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	0	1	1
瘢痕	0	1	1
臨床検査			
抗核抗体増加	0	1	1
血中クレアチニン増加	0	1	1
血中ブドウ糖増加	0	1	1
血中尿素増加	0	1	1
糸球体濾過率減少	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害			
筋力低下	0	2	2
骨炎	0	1	1
顎痛	0	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
副腎の良性新生物	1	0	1
胸部の悪性新生物	1	0	1
神経系障害			
顔面不全麻痺	0	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
発声障害	0	1	1
咽喉刺激感	0	1	1
皮膚および皮下組織障害			
紅斑	0	1	1
丘疹	0	1	1
乾癬	1	0	1
発疹	0	2	2
紅斑性皮疹	0	1	1

	事象の件数		
器官別大分類 基本語	全ての重篤な事象	全ての非重篤な事象	全ての事象
皮膚色素過剰	0	1	1
皮膚しわ	0	1	1
顔面腫脹	0	4	4
外科および内科処置			
適応外使用	0	3	3
血管障害			
血栓症	1	0	1

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

7　付録

表 7-1 MedDRA 標準検索式（狭域）及び基本語

アナフィラキシー反応(SMQ)
アナフィラキシー反応
アナフィラキシーショック
アナフィラキシー性輸血反応
アナフィラキシー様反応
アナフィラキシー様ショック
循環虚脱
初回透析症候群
コーニス症候群
ショック
1 型過敏症
血管浮腫 (SMQ)
アレルギー性浮腫
血管浮腫
口周囲浮腫
結膜浮腫
角膜浮腫
喉頭蓋浮腫
眼球浮腫
眼部腫脹
眼瞼浮腫
顔面浮腫
歯肉浮腫
歯肉腫脹
グライヒ症候群
遺伝性血管浮腫
特発性血管浮腫
特発性蕁麻疹
喉頭浮腫
喉頭気管浮腫
輪部腫脹
口唇浮腫
口唇腫脹
眼呼吸器症候群
口腔浮腫
口腔咽頭腫脹
口蓋浮腫
口蓋腫脹
眼窩周囲浮腫
咽頭浮腫
強膜浮腫
小腸血管浮腫
顔面腫脹
舌腫脹
舌浮腫
気管浮腫
蕁麻疹
コリン性蕁麻疹
慢性蕁麻疹
丘疹状蕁麻疹
喘息 / 気管支痙攣 (SMQ)
鎮痛剤喘息症候群
喘息
運動誘発喘息

遅発性喘息
喘息クリーゼ
気管支反応性亢進
気管支痙攣
小児喘息
職業性喘息
反応性気道機能不全症候群
喘息発作重積