

## 審議結果報告書

平成 24 年 11 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボトックス注用50単位、同注用100単位

[一 般 名] A型ボツリヌス毒素

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成23年12月15日

### [審 議 結 果]

平成 24 年 10 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 6 年とされた。

### [承 認 条 件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

## 審査報告書

平成 24 年 10 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名]	A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 15 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する真空乾燥製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 24 年 10 月 9 日

[販 売 名]            ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位  
[一 般 名]            A 型ボツリヌス毒素  
[申 請 者 名]        グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]        平成 23 年 12 月 15 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、重度の原発性腋窩多汗症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、患者背景（性別、年齢、重症度等）と本剤の安全性及び有効性の関係、反復投与した際の安全性及び有効性、代償性発汗の発現状況、遠隔部位における有害事象、肺機能に関連する有害事象等については製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]            眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症（下線部今回追加）

[用法・用量]            【眼瞼痙攣】  
通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

### 【片側顔面痙攣】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋※に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広

頸筋、オトガイ筋等

#### 【瘧性斜頸】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

#### 【下肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

#### 【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

#### 【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。

（下線部今回追加）

[承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

## 審査報告 (1)

平成 24 年 8 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名]	A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 15 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素を 50 又は 100 単位含有する真空乾燥製剤
[申請時効能・効果]	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、 <u>腋窩多汗症</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	<b>【眼瞼痙攣】</b> 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 <b>【片側顔面痙攣】</b> 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋 <sup>※</sup> に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。</li><li>・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。</li><li>・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。</li></ul> ※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等 <b>【痙性斜頸】</b> 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋 <sup>※</sup> に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。</li><li>・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。</li><li>・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。</li></ul>

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

#### 【下肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>\*</sup>に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

#### 【2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

#### 【腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 ヶ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4 ヶ月以内の再投与は避けること。

（下線部今回追加）

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新投与経路に係るものであるが、本剤の有効成分である A 型ボツリヌス毒素（本薬）の腋窩多汗症に対する薬理作用は投与部位付近のコリン作動性神経終末部におけるアセチルコリン遊離抑制作用によるものと考えられること、高分子化合物を皮内投与したとき、皮膚内血管からの吸収はきわめて遅く吸収量も少なかったという報告（Yoshida D et al, *Eur J Pharm Sci*, 35: 5-11, 2008）を踏まえると、本薬を皮内投与した際も、投与部位からはほとんど吸収されず、血漿中の薬物動態は筋肉内投与

したときと同様のプロファイルを示すと考えられること、筋肉内投与により実施した反復投与毒性試験（初回承認時資料 ニ-4、ニ-5）において、本薬の毒性所見として、薬理作用に関連した筋変性・萎縮に基づく所見以外は認められなかったこと、ウサギを用いた皮膚、筋肉内及び眼・眼粘膜刺激性試験（初回承認時資料 ニ-18、ニ-19、ニ-23）において、本薬投与による影響は認められなかったことから、本薬の薬理、薬物動態及び毒性学的特性については、既承認申請時に提出した資料で評価可能と考えられたため、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

多汗症は、体温調節に必要な発汗量を超えて発汗する病的状態と定義され（Atkins JL et al, *Plast Reconstr Surg*, 110: 222-228, 2002、Stolman P, *Dermatol Clin*, 16: 863-869, 1998）、多汗が認められる部位により全身性多汗症と局所性多汗症に、また、原因疾患の有無により原発性多汗症と続発性多汗症に分類される（Strutton DR et al, *J Am Acad Dermatol*, 51: 241-248, 2004、田中智子ら、*日皮会誌*, 120: 1607-1625, 2010）。原発性局所多汗症のうち腋窩に多汗が認められるのが原発性腋窩多汗症であり、社会的な活動範囲が広く生産性のある年代の罹患率が非常に高く、日常生活及び社会生活において制限があるばかりでなく、心理的又は精神的苦痛をきたす難治性疾患である（Strutton DR et al, *J Am Acad Dermatol*, 51: 241-248, 2004、田中智子ら、*日皮会誌*, 120: 1607-1625, 2010、Hornberger J et al, *J Am Acad Dermatol*, 51: 274-286, 2004）。

本薬は、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を阻害することにより筋弛緩作用を示す神経毒素であり、1996年10月に眼瞼痙攣の効能・効果で承認され、2000年1月には片側顔面痙攣、2001年6月には痙性斜頸、2009年2月には2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、2010年10月には上肢痙縮及び下肢痙縮の効能・効果がそれぞれ追加で承認されている。

海外において、本剤は、2012年6月現在、斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、痙縮、過活動膀胱及び顔面の表情皺等の多岐にわたる適応に対して、少なくとも1つ以上の適応で85の国又は地域で承認されており、そのうち今回の申請効能・効果である腋窩多汗症に係る効能・効果については、米国、英国、ドイツ、フランス等69の国又は地域で承認されている。なお、本邦において、腋窩多汗症の効能・効果を取得している薬剤はない。

腋窩多汗症に対する開発について、本邦においては、20■年■月より臨床試験が開始され、今般申請者は、腋窩多汗症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (i) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性に関する評価資料として、原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.2.1: 506 試験、5.3.5.1.3: 016 試験）の成績が提出された。また、参考資料として海外後期第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.2.2 : 046 試験）、海外後期第Ⅲ/Ⅳ相試験（参考 5.3.5.2.3 : 513 試験）、海外第Ⅳ相試験（参考 5.3.5.2.4 : 075 試験）の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）の概略を記載する。



### (1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験<2010年4月~2011年8月>)

重量測定法による発汗重量が片腋窩あたり 50 mg 以上であり、多汗症疾患重症度評価尺度 (Hyperhidrosis Disease Severity Scale; HDSS) スコア<sup>1)</sup> が 3 又は 4 で両腋窩の発汗が日常生活の妨げになっている日本人原発性腋窩多汗症患者 (目標症例数 150 例、各群 75 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第 1 治療期) 及び再投与例を対象とした非盲検非対照試験 (第 2 治療期) が実施された。

用法・用量は、片腋窩あたりプラセボ又は本剤 50 単位 (2 mL) を 10~15 ヶ所に皮内投与し (第 1 治療期)、初回投与 16、20 又は 24 週後のいずれかの時点で、重量測定法による両腋窩の平均発汗重量がベースラインの 50 % より大きい場合、非盲検下で本剤 50 単位を再投与する (第 2 治療期) と設定され、観察期間は、再投与の有無にかかわらず、初回投与後 40 週間と設定された。

第 1 治療期における総投与症例 152 例 (プラセボ群 74 例及び本剤群 78 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性の FAS (Full Analysis Set) であった。また、第 2 治療期における総投与症例 100 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性評価が実施されなかった 1 例を除く 99 例が FAS であった。

主要評価項目である第 1 治療期における投与 4 週後の重量測定法による発汗重量のレスポonder<sup>2)</sup> 率 (FAS、LOCF; Last Observation Carried Forward) は、プラセボ群で 45.9 % (34/74 例)、本剤群で 96.2 % (75/78 例)、本剤群とプラセボ群の群間差及びその 95 % 信頼区間は、50.2 % [38.1, 62.3] であり、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.001$ , Fisher の直接確率検定)。

第 1 治療期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 29.7 % (22/74 例)、本剤群 53.84 % (42/78 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (大腸炎)、本剤群 1 例 (卵巣新生物) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

第 1 治療期における因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 2.7 % (2/74 例)、本剤群 2.6 % (2/78 例) に認められ、その内訳は、代償性発汗 (プラセボ群 0 例及び本剤群 2 例)、四肢痛 (プラセボ群 0 例及び本剤群 1 例)、多汗症及び皮膚のつっぱり感 (プラセボ群 1 例及び本剤群 0 例) であった。また、バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図に臨床上問題となる変化は認められなかった。

第 2 治療期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、33.0 % (33/100 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

第 2 治療期における因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) として、代償性発汗が 1.0 % (1/100 例) に認められた。また、バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図に臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人原発性腋窩多汗症患者において、本剤単回投与時のプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

<sup>1)</sup> 発汗による日常生活への影響を以下の 4 段階の重症度スコアを用いて評価した。

- 1: 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない
- 2: 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある
- 3: 発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある
- 4: 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある

<sup>2)</sup> 第 1 治療期のベースラインと比較して、重量測定法による両腋窩の平均発汗重量が 50 % 以上減少している被験者をレスポonderと定義した。なお、第 2 治療期におけるベースラインは再投与時と規定した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) における本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) における患者選択及び有効性評価の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) 開始時には、本邦において多汗症に関する診療ガイドラインは整備されていなかったことから、海外第Ⅲ相試験等と同様に、重量測定法による発汗重量が室温 20~25.6℃、湿度 20~80 % の条件下で両腋窩とも 5 分間あたりそれぞれ 50 mg 以上、かつ腋窩多汗症の重症度が HDSS スコアで 3 又は 4 の患者を選択したこと、重量測定法による発汗重量のレスポンス率を主要評価項目として設定したことを説明した。また申請者は、重量測定法による発汗重量の測定は、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.1.3: 016 試験) の試験成績と比較可能となるよう海外第Ⅲ相試験と同一の測定方法により実施し、ばらつきを最小化するために手順書により測定方法・条件を統一化したこと、HDSS については、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) 開始時には日本語版が存在しなかったことから、言語的妥当性を確認した上で使用したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.1.3: 016 試験) における投与 1 回目の発汗重量のレスポンス率及び実測値は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) においても、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.1.3: 016 試験) と同様の有効性が示されたことを説明した。

表 1 国内外臨床試験における投与 1 回目の発汗重量のレスポンス率 (LOCF)

	評価例数	レスポンス率 (%)		プラセボ群との比較 (p 値) <sup>a)</sup>		
		投与 4 週後	投与 16 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	
国内臨床試験 (FAS)						
LOC114078 試験 (5.3.5.1.1)	プラセボ群	74	45.9	32.4	/	/
	本剤 50 単位群	78	96.2	87.2	< 0.001	< 0.001
海外臨床試験 (ITT)						
505 試験 (5.3.5.1.2)	プラセボ群	78	35.9	20.5	/	/
	本剤 50 単位群	242	93.8	81.8	< 0.001	< 0.001
016 試験 (5.3.5.1.3)	プラセボ群	108	53.7	/	/	/
	本剤 50 単位群	104	88.5	/	< 0.001	/
	本剤 75 単位群	110	94.5	/	< 0.001	/

a) Fisher の直接確率検定

表 2 国内外臨床試験における投与 1 回目の発汗重量 (LOCF)

	評価例数	発汗重量 (mg)			プラセボ群との比較 (p 値)		
		ベースライン	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	
国内臨床試験 (FAS)							
LOC114078 試験 (5.3.5.1.1)	プラセボ群	74	137.5 ± 128.2	82.9 ± 98.9	115.4 ± 157.7	/	/
	本剤 50 単位群	78	125.2 ± 85.4	18.9 ± 36.5	18.6 ± 16.8	< 0.001 <sup>a)</sup>	< 0.001 <sup>a)</sup>
海外臨床試験 (ITT)							
505 試験 (5.3.5.1.2)	プラセボ群	78	235.7 ± 213.8	153.0 ± 143.3	190.5 ± 195.6	/	/
	本剤 50 単位群	242	215.8 ± 178.7	28.1 ± 40.5	53.7 ± 67.7	< 0.001 <sup>a)</sup>	< 0.001 <sup>a)</sup>
016 試験 (5.3.5.1.3)	プラセボ群	108	156.4 ± 143.6	83.7 ± 95.7	/	/	/
	本剤 50 単位群	104	154.2 ± 140.6	24.9 ± 45.8	/	< 0.001 <sup>b)</sup>	/
	本剤 75 単位群	110	162.6 ± 121.4	19.2 ± 29.9	/	< 0.001 <sup>b)</sup>	/

平均値 ± 標準偏差

a) Wilcoxon の順位和検定

b) ベースラインの HDSS スコアで層別した van Elteren 検定

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) では、海外 016 試験 (5.3.5.1.3) と同様に、多汗が日常生活に及ぼす影響について検討するため HDSS<sup>1)</sup> 及び皮膚の状態に関するアンケート

(Dermatology Life Quality Index; DLQI)<sup>3)</sup> による評価を実施したこと、国内外臨床試験における投与1回目のHDSSスコア及びDLQI合計スコアは表3のとおりであり、いずれの試験においても原発性腋窩多汗症による日常生活への影響が軽減されたことを説明した。

表3 国内外臨床試験における投与1回目のHDSSスコア及びDLQI合計スコアの変化量(OC)

	ベースライン	変化量		プラセボ群との比較(p値)		
		投与4週後	投与16週後	投与4週後	投与16週後	
<b>HDSSスコア</b>						
LOC114078試験 (5.3.5.1.1)	プラセボ群	3.3 ± 0.46 (74)	-0.5 ± 0.84 (73)	-0.6 ± 0.71 (73)		
	本剤50単位群	3.3 ± 0.44 (78)	-1.6 ± 0.80 (78)	-1.6 ± 0.75 (76)	< 0.001 <sup>a)</sup>	< 0.001 <sup>a)</sup>
016試験 (5.3.5.1.3)	プラセボ群	3.5 ± 0.50 (108)	-0.9 ± 0.86 (108)	-1.0 ± 0.79 (33)		
	本剤50単位群	3.5 ± 0.50 (104)	-2.0 ± 0.86 (104)	-1.6 ± 0.95 (80)	< 0.001 <sup>a)</sup>	0.001 <sup>a)</sup>
	本剤75単位群	3.5 ± 0.50 (110)	-2.0 ± 0.90 (110)	-1.7 ± 0.87 (87)	< 0.001 <sup>a)</sup>	< 0.001 <sup>a)</sup>
<b>DLQI合計スコア</b>						
LOC114078試験 (5.3.5.1.1)	プラセボ群	7.7 ± 5.50 (74)	-1.7 ± 3.66 (73)	-2.5 ± 4.25 (73)		
	本剤50単位群	8.8 ± 4.54 (78)	-6.6 ± 4.82 (78)	-6.9 ± 4.48 (76)	< 0.001 <sup>b)</sup>	< 0.001 <sup>b)</sup>
016試験 (5.3.5.1.3)	プラセボ群	7.8 ± 5.73 (98)	-1.6 ± 4.53 (86)	-2.8 ± 4.02 (26)		
	本剤50単位群	7.8 ± 5.30 (94)	-5.6 ± 4.79 (88)	-5.4 ± 4.40 (66)	< 0.001 <sup>b)</sup>	0.022 <sup>b)</sup>
	本剤75単位群	9.3 ± 5.45 (102)	-7.2 ± 5.59 (93)	-6.1 ± 5.80 (75)	< 0.001 <sup>b)</sup>	0.008 <sup>b)</sup>

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、OC: Observed Case

a) ベースラインのHDSSスコアで層別したvan Elteren検定

b) Wilcoxonの順位和検定

機構は、国内外の診療ガイドラインにおける本剤の臨床的位置付けを踏まえ、患者選択の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験開始時には、米国、英国等においては多汗症に関する診療ガイドラインが整備されていなかったことから、塩化アルミニウム等の外用剤による治療歴の有無にかかわらず患者を組み入れたこと、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078試験)は、海外第Ⅲ相試験と類似の試験デザインに基づき日本人における有効性及び安全性を確認する試験と位置付けて計画したため、同様の患者選択を行ったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078試験)においては前治療に関する情報を収集していなかったが、海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: 505試験、5.3.5.1.3: 016試験)における外用剤治療等による前治療の有無別のレスポンド率率は表4のとおりであり、前治療の有無が本剤の有効性に影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。

表4 海外第Ⅲ相試験における前治療の有無別のレスポンド率

	505試験(5.3.5.1.2)		016試験(5.3.5.1.3)	
	投与4週後の発汗重量のレスポンド率		投与1回目及び2回目のHDSSのレスポンド率	
	プラセボ群	本剤50単位群	プラセボ群	本剤50単位群
前治療あり(外用剤)	34.2 (26/76)	94.3 (216/229)	0 (0/27)	55.0 (11/20)
前治療あり(外用剤以外)	100 (1/1)	77.8 (7/9)	0 (0/4)	57.1 (4/7)
前治療なし	100 (1/1)	100 (4/4)	7.8 (6/77)	54.5 (42/77)

レスポンド率(%) (レスポンド例数/評価例数)

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078試験)では、国内外の腋窩多汗症治療における本剤の臨床的位置付けと異なり、前治療の有無にかかわらず患者が組み入れられているが、試験開始時には国内診療ガイドラインは整備されていなかったこと、海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: 505試験、5.3.5.1.3: 016試験)の部分集団解析結果からは外用剤による前治療の有無の影響は示されていないことを考慮し、提示された試験成績に基づき本剤の有効性を議論することは可能と判断した(本剤の臨床的位置付けにつ

<sup>3)</sup> 皮膚の状態が被験者の生活に与えた影響を、症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療の6領域、10項目に対して0点(全くない、この質問は私にあてはまらない)～3点(非常に)の4段階で評価した。

いては「(5) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)。その上で機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078 試験)の重症度に基づく対象患者の選択及び有効性評価項目の設定については問題ないものと考えており、海外臨床試験(5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.1.3: 016 試験)と同様の発汗重量に対する有効性が示され、日常生活への影響の軽減も認められていることから、原発性腋窩多汗症治療における本剤の臨床的意義は示されていると考える。

## 2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078 試験)における第1治療期での投与4週後の発汗重量のレスポンド率<sup>2)</sup>率について、患者背景別の解析結果は表5のとおりであり、検討された範囲では、性別、年齢、体重、ベースラインの重症度、併用薬の有無のいずれの患者背景も本剤群とプラセボ群の発汗重量のレスポンド率に大きな影響を与えておらず、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表5 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078 試験)における患者背景別の投与4週後の発汗重量のレスポンド率(FAS、LOCF)

		プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
性別	男性	47.4 (19)	100.0 (17)	52.6 [30.2, 75.1]
	女性	45.5 (55)	95.1 (61)	49.6 [35.4, 63.9]
年齢	40歳未満	37.0 (46)	100.0 (51)	63.0 [49.1, 77.0]
	40歳以上 65歳未満	59.3 (27)	88.9 (27)	29.6 [7.69, 51.6]
	65歳以上	100.0 (1)	- (0)	-
体重 <sup>a)</sup>	53.4 kg 未満	50.0 (36)	92.5 (40)	42.5 [24.2, 60.8]
	53.4 kg 以上	42.1 (38)	100.0 (38)	57.9 [42.2, 73.6]
ベースラインの 発汗重量 <sup>a)</sup>	90.4 mg 未満	48.6 (37)	97.4 (39)	48.8 [31.9, 65.6]
	90.4 mg 以上	43.2 (37)	94.9 (39)	51.6 [34.2, 69.0]
ベースラインの HDSS スコア	3	48.1 (52)	96.6 (58)	48.5 [34.1, 62.8]
	4	40.9 (22)	95.0 (20)	54.1 [31.4, 76.7]
ベースラインの DLQI 合計スコア <sup>a)</sup>	8 未満	51.4 (37)	94.3 (35)	42.9 [25.1, 60.8]
	8 以上	40.5 (37)	97.7 (43)	57.1 [40.7, 73.6]
併用薬の有無	なし	64.3 (28)	100.0 (22)	35.7 [18.0, 53.5]
	あり	34.8 (46)	94.6 (56)	59.9 [44.9, 74.8]

-: 算出不能、レスポンド率(%) (評価例数)

a) 中央値により層別

機構は、提示された国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078 試験)成績から、検討された各因子について、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではなく、現時点で大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

## (2) 本剤の安全性について

機構は、原発性腋窩多汗症を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況について、既承認効能・効果を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況と差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原発性腋窩多汗症を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC114078 試験)における主な有害事象の発現割合は表6のとおりであったことを説明した上で、既承認効能・効果を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況と比較したところ、原発性腋窩多汗症に特有の有害事象として代償性発汗が認められたことを説明した。また申請者は、適応疾患により重度の事象の発現状況に大きな差異は認められなかったこと、原発性腋窩多汗症を対象とした臨床試験において、注射部位疼痛又は

不快感、代償性発汗等の因果関係が否定されなかった有害事象は、主に投与 8 週までの早期に発現したこと、既承認効能・効果においても注射部位疼痛は同様に投与後の早い時期に認められたことを説明した。

表 6 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) における主な有害事象発現割合

	第 1 治療期		第 2 治療期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ→ 本剤群	本剤→ 本剤群
評価例数	74	78	66	34
有害事象	29.7 (22)	53.8 (42)	33.3 (22)	32.4 (11)
鼻咽頭炎	12.2 (9)	20.5 (16)	6.1 (4)	11.8 (4)
湿疹	4.1 (3)	3.8 (3)	0	2.9 (1)
代償性発汗	0	2.6 (2)	1.5 (1)	0
口唇炎	0	2.6 (2)	1.5 (1)	0
せつ	2.7 (2)	2.6 (2)	0	0
足部白癬	1.4 (1)	2.6 (2)	0	0
毛包炎	0	2.6 (2)	0	0
節足動物咬傷	0	2.6 (2)	0	0
節足動物刺傷	0	2.6 (2)	0	0
上腹部痛	0	2.6 (2)	0	0
貧血	0	2.6 (2)	0	0
季節性アレルギー	0	1.3 (1)	0	5.9 (2)
インフルエンザ	0	1.3 (1)	3.0 (2)	2.9 (1)
背部痛	2.7 (2)	1.3 (1)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	4.1 (3)	0	4.5 (3)	5.9 (2)
紅色汗疹	2.7 (2)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、個別の有害事象として、代償性発汗、遠隔部位への作用及び肺機能への影響について、以下のように説明した。

### 1) 代償性発汗について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) における代償性発汗に関連する有害事象<sup>4)</sup>の発現割合は表 7 のとおりであり、認められた事象はすべて軽度であり、投与 8 週後までの早期に認められたこと、重度の事象として、海外臨床試験<sup>5)</sup>において多汗症がプラセボ対照試験の本剤 50 単位群で 0.6 % (2/346 例)、非盲検非対照試験で 0.5 % (4/861 例) に認められたことを説明した。また申請者は、発汗部位について、汗腺の密度が比較的高い部位 (手掌、足、顔等) からの発汗が多かったことを説明した。なお申請者は、海外臨床試験において、016 試験 (5.3.5.1.3) の本剤 50 単位群の 1 例及び 513 試験 (参考 5.3.5.2.3) の 1 例で多汗症が複数回認められたが、いずれも軽度であり、発汗部位、発現時期及び持続期間に一定の傾向は認められなかったこと、これらの症例はいずれも本剤投与が継続されているが、多汗症の悪化は認められなかったこと、海外臨床試験において、投与回数増加に応じた代償性発汗に関連する有害事象<sup>4)</sup>の発現割合の増加は認められなかったことから、本剤を継続投与した場合に代償性発汗が悪化する可能性は低いと考えることを説明した。

<sup>4)</sup> MedDRA PT で冷汗、代償性発汗、多汗症、寝汗及び汗腺障害に該当する事象。

<sup>5)</sup> プラセボ対照試験: 5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.1.3: 016 試験

非盲検非対照試験: 5.3.5.2.1: 506 試験、参考 5.3.5.2.2: 046 試験、参考 5.3.5.2.3: 513 試験、参考 5.3.5.2.4: 075 試験

表7 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）における代償性発汗に関連する有害事象発現割合

	第1治療期		第2治療期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ→ 本剤群	本剤→ 本剤群
評価例数	74	78	66	34
代償性発汗に 関連する有害事象	1.4 (1)	2.6 (2)	1.5 (1)	0
代償性発汗	0	2.6 (2)	1.5 (1)	0
多汗症	1.4 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、米国アラガン社の所有する安全性データベース（1990年1月1日～2011年12月31日、25616105～28132633人年）<sup>6)</sup>において、多汗症に係る適応で報告された代償性発汗に関連する有害事象<sup>4)</sup>は多汗症21件、代償性発汗5件、冷汗1件、汗腺障害1件が報告されていること、このうち汗腺障害については重篤な事象であったが、腋窩多汗症の治療のため本剤が投与された男性に足部からの持続的な発汗が認められたものであり、代償性発汗の可能性が考えられたことを説明した。

以上より申請者は、代償性発汗は本剤との因果関係が否定できない有害事象であり、添付文書において副作用の項に「発汗」を記載し、さらに脚注において本剤を投与した原発性腋窩多汗症患者において腋窩部以外での発汗の増加が報告されている旨を記載することで注意喚起を行うことを説明した。

## 2) 遠隔部位への作用について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）において、遠隔部位への作用に関連する有害事象<sup>7)</sup>の発現割合はプラセボ群0%（0/74例）、本剤群1.3%（1/78例）であり、本剤群で軽度の呼吸困難が認められたが、本剤との因果関係は否定されていること、海外臨床試験<sup>5)</sup>における遠隔部位への作用に関連する有害事象<sup>7)</sup>の発現割合は表8のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であり、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかったこと、筋力低下については、いずれも投与後1週以内に発現しており、本剤との因果関係は否定されていないが、軽度の事象であったことを説明した。

表8 海外臨床試験における遠隔部位への作用に関連する有害事象発現割合

	プラセボ対照試験			非盲検非対照 試験
	プラセボ群	本剤 50 単位群	本剤 75 単位群	
評価例数	186	346	110	861
遠隔部位への作用に 関連する有害事象	0.5 (1)	1.2 (4)	1.8 (2)	0.7 (6)
便秘	0	0.6 (2)	0.9 (1)	0.1 (1)
筋力低下	0.5 (1)	0	0.9 (1)	0.5 (4)
霧視	0	0.3 (1)	0	0
嚙下障害	0	0.3 (1)	0	0
複視	0	0	0	0.1 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、既承認効能・効果<sup>8)</sup>を対象とした海外プラセボ対照試験<sup>9)</sup>における遠隔部位への作用

<sup>6)</sup> 米国アラガン社により日本を含む全世界から収集されたすべての自発報告からの有害事象及び臨床試験からの重篤な有害事象が含まれている。

<sup>7)</sup> MedDRA PT で徐脈、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、便秘、口内乾燥、嚙下障害、麻痺性イレウス、ボツリヌス中毒、筋力低下、尿閉、骨盤底筋力低下、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、誤嚥、横隔膜麻痺、発声障害、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸抑制及び呼吸不全に該当する事象。

<sup>8)</sup> 片側顔面痙攣については、プラセボ対照試験が実施されておらず、実施された非盲検非対照試験において、因果関係が否定されなかった有害事象及び投与に関連する有害事象のみが収集されている。

<sup>9)</sup> 痙性斜頸: 140 試験、上肢痙縮: 008 試験、030 試験、044 試験、065 試験、130 試験、133/134 試験、418/422 試験、下肢痙縮: 138/139 試験、501 試験、702 試験、小児尖足: 021 試験、118 試験、120 試験。なお、眼瞼痙攣の 202 試験については、プラセボ対照試験であるが、プラセボ群においても片眼に本剤が投与されているため、本解析には含まれていない。

に関連する有害事象<sup>7)</sup>の発現割合は、表9のとおりであり、原発性腋窩多汗症を対象とした臨床試験における発現割合は、既承認効能・効果を対象とした臨床試験と比較して低く、また原発性腋窩多汗症を対象とした臨床試験で新たに認められた事象はなかったことを説明した。

表9 既承認効能・効果を対象とした海外プラセボ対照試験における遠隔部位への作用に関連する有害事象発現割合

	痙性斜頸		上肢痙縮		下肢痙縮		小児尖足	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	82	88	182	362	97	213	160	162
遠隔部位への作用に関連する有害事象	3.7 (3)	8.0 (7)	4.4 (8)	6.4 (23)	5.2 (5)	5.2 (11)	2.5 (4)	1.2 (2)
便秘	0	0	0.5 (1)	1.4 (5)	2.1 (2)	0.9 (2)	2.5 (4)	0
筋力低下	1.2 (1)	2.3 (2)	1.1 (2)	2.2 (8)	0	0.5 (1)	0	1.2 (2)
霧視	0	0	0.5 (1)	0.6 (2)	0	0	0	0
嚥下障害	2.4 (2)	6.8 (6)	1.1 (2)	0.6 (2)	0	0	0	0
複視	0	0	0.5 (1)	0	1.0 (1)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0.5 (1)	0.6 (2)	1.0 (1)	1.4 (3)	0	0
嚥下性肺炎	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0
会話障害	1.2 (1)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0
筋緊張低下	0	0	0	0.3 (1)	0	0	0	0
構語障害	0	0	1.1 (2)	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	2.3 (2)	0	0	0	0.5 (1)	0	0
徐脈	0	0	0	0.3 (1)	0	0.5 (1)	0	0
尿閉	0	0	0	0.6 (2)	1.0 (1)	0.5 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、米国アラガン社の所有する安全性データベース (1990年1月1日～2011年12月31日、25616105～28132633 人年)<sup>6)</sup>において、遠隔部位への作用に関連する有害事象<sup>7)</sup>として、多汗症の適応では眼瞼下垂が1例報告されているが、当該症例では2週間以内に本剤が合計800単位投与されており、添付文書において推奨している累積投与量を上回る用量が投与された症例であったこと、すべての適応症を通して多く報告された事象は筋力低下 (24件)、嚥下障害 (19件)、眼瞼下垂 (16件) 等であったが、遠隔部位への作用に関連する有害事象<sup>7)</sup>として報告された事象の大部分は筋痙縮の適応で認められたものであったことを説明した。

以上より申請者は、遠隔部位への作用について、原発性腋窩多汗症におけるリスクは既承認効能・効果におけるリスクを上回るものではなく、現在の添付文書における注意喚起で対応可能と考えることを説明した。

### 3) 肺機能への影響について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) において、肺機能に関連する有害事象<sup>10)</sup>はプラセボ群 1.4% (1/74例、気管支炎) 及び本剤群 2.6% (2/78例、喘息及び呼吸困難各1例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていること、海外臨床試験<sup>5)</sup>における肺機能に関連する有害事象<sup>10)</sup>の発現割合は表10のとおりであり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であったことを説明した。

<sup>10)</sup> MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち肺機能に関連する事象並びに「感染症および寄生虫症」のうち肺炎 (サブタイプを含む)、下気道感染及び気管支炎に該当する事象。

表 10 海外臨床試験における肺機能に関連する有害事象発現割合

	プラセボ対照試験			非盲検非対照試験
	プラセボ群	本剤 50 単位群	本剤 75 単位群	
評価例数	186	346	110	861
肺機能に関連する有害事象	3.2 (6)	5.2 (18)	7.3 (8)	4.5 (39)
喘息	0	0.3 (1)	0.9 (1)	0.6 (5)
肺炎	0	0.6 (2)	1.8 (2)	0.7 (6)
原発性異型肺炎	0	0	0	0.1 (1)
咳嗽	0.5 (1)	2.0 (7)	0.9 (1)	1.5 (13)
気管支痙攣	0	0	0.9 (1)	0.1 (1)
気道うっ血	0.5 (1)	0	0	0.2 (2)
下気道感染	1.1 (2)	0	0	0.2 (2)
肺塞栓症	0	0.3 (1)	0	0
肺水腫	0	0	0	0.1 (1)
血胸	0	0.3 (1)	0	0
気管支炎	1.1 (2)	2.0 (7)	2.7 (3)	1.0 (9)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、既承認効能・効果<sup>8)</sup>を対象とした海外プラセボ対照試験における肺機能に関連する有害事象<sup>10)</sup>の発現割合は表 11 のとおりであり、原発性腋窩多汗症を対象とした臨床試験において多く認められた肺炎、咳嗽及び気管支炎の発現割合は、既承認効能・効果を対象とした臨床試験での発現割合を上回るものではなかったことを説明した。

表 11 既承認効能・効果を対象とした海外プラセボ対照試験における肺機能に関連する有害事象発現割合

	痙攣性斜頸		上肢痙攣		下肢痙攣		小児尖足	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	82	88	182	362	97	213	160	162
肺機能に関連する有害事象	7.3 (6)	9.1 (8)	5.5 (10)	6.6 (24)	6.2 (6)	6.1 (13)	8.1 (13)	9.3 (15)
喘息	1.2 (1)	0	0.5 (1)	0.3 (1)	0	0	1.9 (3)	2.5 (4)
肺炎	0	0	0.5 (1)	0.6 (2)	2.1 (2)	0.5 (1)	1.3 (2)	0.6 (1)
咳嗽	3.7 (3)	5.7 (5)	2.2 (4)	0.8 (3)	0	0.9 (2)	3.1 (5)	6.8 (11)
気道うっ血	0	0	0	0.3 (1)	0	0.5 (1)	0	1.2 (2)
下気道感染	0	0	0.5 (1)	0	1.0 (1)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
気管支炎	2.4 (2)	1.1 (1)	1.1 (2)	2.2 (8)	0	1.9 (4)	1.9 (3)	1.2 (2)
呼吸困難	0	0	0.5 (1)	0.6 (2)	1.0 (1)	1.4 (3)	0	0
嚔下性肺炎	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0
胸膜炎	0	0	0	0.3 (1)	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0.5 (1)	0.6 (2)	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	2.1 (2)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1.1 (1)	0	0.3 (1)	0	0.5 (1)	0	0
労作性呼吸困難	0	1.1 (1)	0	0.8 (3)	0	0.5 (1)	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0.3 (1)	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、米国アラガン社の所有する安全性データベース (1990 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日、25616105～28132633 人年)<sup>6)</sup>において、肺機能に関連する有害事象<sup>10)</sup>として、多汗症に係る適応では呼吸困難が 10 件、咳嗽が 4 件報告されており、このうち呼吸困難の 3 例は重篤な事象であったこと、すべての適応症を通して多く報告された事象は呼吸困難 (372 件)、咳嗽 (88 件)、肺炎 (71 件)、誤嚥性肺炎 (36 件) 等であったが、肺機能に関連する有害事象<sup>10)</sup>として報告された事象の多くは筋痙攣及び痙攣性斜頸に係る適応で認められたものであったことを説明した。

以上より申請者は、肺機能への影響について、原発性腋窩多汗症におけるリスクは既承認効能・効果におけるリスクを上回るものではなく、現在の添付文書における注意喚起で対応可能と考えることを説



明した。

機構は、原発性腋窩多汗症における有害事象プロファイルは、代償性発汗を除き既承認効能・効果において認められているリスクを上回るものではなく、添付文書においては現在の注意喚起を継続することで大きな問題はないと考える。また、代償性発汗については、国内外臨床試験における発現割合は低く、また本剤投与回数の増加等が代償性発汗の発現や症状に影響を及ぼす可能性について議論することは困難と考えるが、原発性腋窩多汗症に特有の有害事象であることから、原発性腋窩多汗症患者に本剤を投与した際に代償性発汗が発現する可能性があることを医師等の医療関係者及び患者に対して十分に情報提供する必要があると考える。なお、代償性発汗の発現状況、遠隔部位への作用及び肺機能への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

### (3) 反復投与時の有効性及び安全性について

機構は、本剤を反復投与した際の実効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本剤反復投与時の有効性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）における投与 1 及び 2 回目の有効性評価の結果は表 12 のとおりであり、投与 1 回目と 2 回目で本剤の有効性に大きな差異は認められなかったこと、また、海外 505/506 試験（5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）の本剤群における発汗重量のレスポンド率は、投与 1～3 回目でそれぞれ 95.1、97.6 及び 93.3 %、016 試験（5.3.5.1.3）の本剤 50 単位群における発汗重量のレスポンド率は、投与 1 及び 2 回目でそれぞれ 88.5 及び 100.0 % であったことから、本剤を反復投与した場合でも効果は減弱せず、同様の効果が得られると考えることを説明した。

表 12 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）における投与回ごとの有効性の概略（FAS）

	評価例数	発汗重量のレスポンド率 <sup>a)</sup>	発汗重量 (mg) <sup>b)</sup>		HDSS スコア <sup>c)</sup>		
			ベースライン	投与 4 週後	ベースライン	投与 4 週後	
投与 1 回目	プラセボ群	74	45.9 (34)	152.5 ± 142.4	82.9 ± 98.9	3.3 ± 0.46 (74)	2.8 ± 0.80 (73)
	本剤群	78	96.2 (75)	142.1 ± 111.0	18.9 ± 36.5	3.3 ± 0.44 (78)	1.7 ± 0.70 (78)
投与 2 回目	プラセボ→ 本剤群	65	92.3 (60)	145.4 ± 163.6	17.3 ± 35.4	2.8 ± 0.64 (65)	1.3 ± 0.50 (65)
	本剤→ 本剤群	34	97.1 (33)	84.5 ± 92.9	6.7 ± 7.5	2.3 ± 0.62 (34)	1.4 ± 0.50 (34)

発汗重量: LOCF、HDSS スコア: OC

a) 投与 4 週後における発汗重量のレスポンド率 (%) (該当例数)

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

次に申請者は、本剤反復投与時の安全性について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）における第 1 治療期及び第 2 治療期の有害事象の発現割合は表 6 に示したとおりであったこと、海外臨床試験<sup>5)</sup>における投与回ごとの有害事象の発現割合は表 13 のとおりであったことを説明し、国内外臨床試験において投与回数の増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 13 海外臨床試験における投与回ごとの有害事象発現割合

プラセボ対照試験								
	1回目		2回目		3回目		4回目	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	186	346	68	48	8	5	1	1
有害事象	40.3 (75)	50.6 (175)	36.8 (25)	56.3 (27)	0	60.0 (3)	0	0
軽度	22.0 (41)	24.3 (84)	26.5 (18)	33.3 (16)	0	40.0 (2)	0	0
中等度	16.7 (31)	20.2(70)	8.8 (6)	22.9 (11)	0	20.0 (1)	0	0
重度	1.1 (2)	5.5 (19)	1.5 (1)	0	0	0	0	0

  

非盲検非対照試験								
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
評価例数	861	595	391	288	204	116	53	18
有害事象	39.6 (341)	38.2 (227)	34.0 (133)	33.7 (97)	27.0 (55)	26.7 (31)	13.2 (7)	22.2 (4)
軽度	17.4 (150)	17.1 (102)	13.6 (53)	10.8 (31)	9.3 (19)	11.2 (13)	3.8 (2)	22.2 (4)
中等度	17.3 (149)	16.3 (97)	16.1 (63)	18.1 (52)	15.7 (32)	10.3 (12)	9.4 (5)	0
重度	4.6 (40)	4.7 (28)	4.3 (17)	4.9 (14)	2.0 (4)	5.2 (6)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、提示された国内外臨床試験成績から、本剤を反復投与した際にも初回投与時と同様の有効性が期待でき、安全性についても大きな問題はないと考える。なお、本剤を反復投与した際の実効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

#### (4) 中和抗体陽性例における有効性及び安全性について

機構は、中和抗体陽性例における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原発性腋窩多汗症を対象とした国内外臨床試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験、5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.2.1: 506 試験、5.3.5.1.3: 016 試験、参考 5.3.5.2.2: 046 試験、参考 5.3.5.2.3: 513 試験、参考 5.3.5.2.4: 075 試験）における中和抗体陽性例は表 14 のとおりであり、3 例では本剤投与前から中和抗体陽性であったが、いずれの症例でも本剤の有効性が認められたこと、本剤投与後に中和抗体陽性となった 4 例のうち 2 例については、抗体陽性となった後に本剤が投与されていないため、影響は不明であるが、その他の 2 例については、抗体陽性となった後も本剤の有効性が認められたこと、いずれの症例についても安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

表 14 国内外臨床試験における抗体検査の概要

	投与回数	投与量	抗体陽性例の割合 <sup>a)</sup>
国内臨床試験			
LOC114078 試験	2回まで	50 単位	0 (0/83)
海外臨床試験			
505 試験	単回	50 単位	0.4 (1/224)
506 試験	3回まで	50 単位	0.5 (1/203 <sup>b)</sup> )
016 試験	4回まで	50 及び 75 単位	0 (0/209)
046 試験	12回まで	50 単位	1.7 (3/181)
513 試験	8回まで	50 単位	0.2 (1/422)
075 試験	5回まで	50 単位	0.7 (1/126)

a) 発現割合 (%) (抗体陽性例/本剤投与例における抗体検査実施例)

b) 先行試験 (5.3.5.1.2: 505 試験) を含めて本剤が投与された例数

以上より申請者は、原発性腋窩多汗症を対象とした国内外臨床試験成績から、本剤を適切に使用した場合においては、中和抗体が産生される可能性は非常に低いと考えられるが、その可能性を完全に否定できるものではないことから、他の疾患と同様、添付文書において中和抗体産生に関する注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、原発性腋窩多汗症を対象とした国内外臨床試験における検討症例数は極めて限定的であり、中和抗体産生により作用が減弱する可能性を完全に否定できるものではないことから、既承認効能・効

果と同様に注意喚起することは適切と考える。なお、中和抗体による本剤の有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

#### (5) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けを説明した上で、効能・効果を「腋窩多汗症」とすることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原発性腋窩多汗症の治療について、国内ガイドライン（田中智子ら、*日皮会誌*, 120: 1607-1625, 2010）では、塩化アルミニウムの単純外用又は密封（包帯療法）法（Occlusive Dressing Technique; ODT）を選択することが推奨されており、塩化アルミニウムの単純外用/ODT で効果がない場合に、第二選択薬として A 型ボツリヌス毒素の投与が推奨されていること、これらの治療により効果が得られない患者に対しては内視鏡的胸部交感神経遮断術の選択肢があるが、外用剤や A 型ボツリヌス毒素による可逆的治療でも症状のコントロールが比較的望めること及び代償性発汗を高率に合併することが問題とされていることから、強くは勧められていないこと、海外ガイドライン（Hornberger J et al, *J Am Acad Dermatol*, 51: 274-286, 2004）においても、塩化アルミニウムの外用治療による効果が不十分な患者に対して A 型ボツリヌス毒素の投与が推奨されていることを説明した。以上より申請者は、本剤は過去の治療で効果が不十分な患者に対する次の治療法として使用できる薬剤であると考えており、本剤の臨床的位置付けについては、添付文書において効能・効果に関連する使用上の注意として記載することを説明した。

その上で申請者は、本邦における本剤の効能・効果について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）では HDSS スコアが 3 又は 4 の重度の患者を対象として本剤の有効性及び安全性が確認されていること、重症度の低い患者では制汗剤等の外用剤でも症状のコントロールが可能と考えられることから、本剤が軽症の患者に漫然と使用されることのないよう、本剤の効能・効果を重度の腋窩多汗症に限定することを説明した。また申請者は、続発性多汗症の治療については、海外ガイドライン（International Hyperhidrosis Society, *About Hyperhidrosis. Clinical Guidelines. Generalized Hyperhidrosis*, <http://www.sweathelp.org/en/about-hyperhidrosis/clinical-guidelines/generalized-hyperhidrosis.html>）では、原因疾患に対する適切な治療を行うこと及び薬剤性の続発性多汗症の場合は原因薬剤の用量を調節することとされていること、続発性多汗症を対象とした本剤の臨床試験成績、公表文献等は存在しないことから、原発性腋窩多汗症に限定することが適切と考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤の効能・効果を「重度の原発性腋窩多汗症」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、過去の治療で効果不十分な場合に本剤を使用するよう記載することを説明した。

機構は、国内外ガイドラインの記載に基づく本剤の臨床的位置付け及び本剤の潜在的リスクを踏まえると、本剤の効能・効果を「重度の原発性腋窩多汗症」とすることは適切と考える。また機構は、本邦の一般的な医療現場において、現時点では原発性腋窩多汗症に対する治療アルゴリズムが十分に浸透しているとは言い難いことから、国内ガイドラインに準じて診断及び治療を行うよう添付文書において注意喚起すること、医療機関向け資材等により、本剤を使用する医師に対し原発性腋窩多汗症の診断、治療法に関する十分な情報提供を行うことが必要と考える。なお、本剤の最終的な効能・効果等の記載については専門協議における検討を踏まえ判断することとしたい。

#### (6) 本剤の用法・用量について

機構は、原発性腋窩多汗症における用法・用量の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腋窩多汗症患者に本剤 5～10 単位 (0.05～0.1 mL) を皮内投与したとき、発汗のない範囲は 1.2～1.9 cm の円内であったとの報告 (Karamfilov T et al, *Arch Dermatol*, 136: 487-490, 2000) を踏まえ、腋窩多汗症患者に対する本剤の投与方法として、1～2 cm 間隔で個々の発汗部位の面積に合わせて複数箇所皮内投与すべきと考えたこと、投与量については、平均的な腋窩の面積から算出すると、片腋窩あたり本剤 50 単位が妥当な投与量となることを説明した。また申請者は、片腋窩あたり本剤 50 単位を 10～15 ヶ所に 1～2 cm 間隔で皮内投与するとの用法・用量で実施した海外臨床試験 (5.3.5.1.2: 505 試験) における発汗重量のレスポonder率及び実測値はそれぞれ表 1 及び表 2 に示したとおりであり、本剤 50 単位の投与により、臨床的に意義のある症状の改善が認められたこと、より高用量における有効性及び安全性を検討するため、本剤 50 又は 75 単位を設定した海外臨床試験 (5.3.5.1.3: 016 試験) を実施したが、表 1～表 3 に示したとおり、有効性については本剤 50 単位よりも本剤 75 単位で効果が高まる傾向は認められなかったこと、安全性については、いずれの用量においても大きな問題は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、海外では本剤 50 単位/腋窩の用量で承認されていること、既承認効能・効果における用法・用量は国内外で同様であり、日本人における本剤に対する反応性は海外と同様であると考えたことから、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) は片腋窩あたり本剤 50 単位を 10～15 ヶ所に 1～2 cm 間隔で皮内投与する用法・用量により実施し、日本人原発性腋窩多汗症患者における有効性及び安全性が確認されたことを説明し、本邦における用法・用量を、片腋窩あたり本剤 50 単位を 10～15 ヶ所に 1～2 cm 間隔で皮内投与すると設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の効果持続期間を説明した上で、本剤の投与間隔の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 505/506 試験 (5.3.5.1.2、5.3.5.2.1) においては、本剤の効果持続期間は 16 週間程度であることが示唆されていたこと (Bushara KO et al, *J Neurol Sci*, 150: S71, 1997、Bushara KO et al, *Clin Exp Dermatol*, 21: 276-278, 1996、Naumann M et al, *Arch Dermatol*, 134: 301-304, 1998、Odderson IR, *Dermatol Surg*, 24: 1237-1241, 1998) から、投与間隔を 16 週間以上と設定したこと、当該試験における投与 1 回目の効果持続期間は表 15 のとおりであり、これらの試験成績を踏まえ、欧州 (英国、ドイツ及びフランス) における本剤の投与間隔は 16 週間以上とされていることを説明した。また申請者は、海外 016 試験 (5.3.5.1.3) では、ノンレスポonderの被験者が試験に参加している期間を最小限にし、かつ、試験期間中に 2 回の投与が可能となるよう、投与間隔を 8 週間以上と設定し、2 回目の投与後も HDSS スコアが 3 又は 4 であった被験者は 046 試験 (参考 5.3.5.2.2) に移行可能としたこと、当該試験における投与 1 回目の効果持続期間は、表 15 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC114078 試験) では、海外添付文書における投与期間を参考に最短の期間を 16 週間、40 週間の試験期間内に 2 回目の投与後の観察期間を十分に確保するため最長の期間を 24 週間と設定したこと、当該試験における投与 1 回目の効果持続期間は表 15 のとおりであったことを説明した。

表 15 国内外臨床試験における投与 1 回目の効果持続期間

	投与群	評価 例数	効果持続期間 (日)		
			投与間隔 <sup>a)</sup>	発汗重量 <sup>b)</sup>	HDSS <sup>c)</sup>
国内臨床試験					
LOC114078 試験 (5.3.5.1.1)	プラセボ群	74	113 [112, 119]	35 [28, 56]	30 [28, 35]
	本剤 50 単位群	78	NA [172, NA]	273 [171, NA]	NA [NA, NA]
海外臨床試験					
505/506 試験 (5.3.5.1.2, 5.3.5.2.1)	プラセボ群	49	115 [113, 119]	7 [7, 8]	
	本剤 50 単位群	158	268 [231, 293]	139 [126, NA]	
016 試験 (5.3.5.1.3)	プラセボ群	108	125 [81, 167]	34 [31, 37]	49.5 [36, 64]
	本剤 50 単位群	104	NA [279, NA]	315 [210, NA]	175 [141, 203]
	本剤 75 単位群	110	301 [241, NA]	NA [222, NA]	189 [141, 202]

NA: 算出不能、中央値 [95%信頼区間]

a) 1 回目の投与から 2 回目の投与までの期間

b) 1 回目の投与からベースラインの発汗重量の 50%より大きい値が最初に観察された時点までの期間

c) 1 回目の投与後初めて HDSS スコアが 3 又は 4 となるまでの期間

なお申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.2: 505 試験、5.3.5.2.1: 506 試験、5.3.5.1.3: 016 試験）において、投与回数が増えるに従い投与間隔が短くなる傾向が認められたが、その要因として、臨床試験においては試験期間が規定されているため、効果が持続しにくい被験者の割合が投与回数とともに高まったこと、最終投与時の投与間隔は試験終了時までと取り扱ったためセンサリング（データ打ち切り）の影響を受けたことが考えられたことを説明した。その上で申請者は、投与間隔の短い小規模な集団における解析であるが、本剤 50 単位を 3 回以上投与された被験者（35/391 例）における投与間隔（中央値）は、投与 1~2 回目で 137.0 日、投与 2~3 回目で 139.0 日及び投与 3~4 回目で 148.0 日であり、反復投与により投与間隔が短くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤投与により 4~9 ヶ月間効果が持続したことから、本剤の投与間隔を 4 ヶ月以上と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、提示された国内外臨床試験成績より、本邦における原発性腋窩多汗症に対する用法・用量として、片腋窩あたり本剤 50 単位を 10~15 ヶ所に 1~2 cm 間隔で皮内投与すると設定し、投与間隔を 4 ヶ月以上と設定することに大きな問題はないと考えるが、本剤の投与間隔と有効性及び安全性の関係については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

## (7) 本剤の適正使用について

機構は、原発性腋窩多汗症に対して本剤の使用が想定される診療科及び推定患者数を説明した上で、既承認効能・効果で実施している適正使用のための方策に加えて、さらなる方策を講じる必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC114078 試験）における試験実施施設は、14 施設中 12 施設が皮膚科であり、麻酔科及びペインクリニック科が 1 施設ずつであったこと、原発性局所多汗症に関する疫学調査においても患者が受診した診療科は皮膚科が最も多かったこと（横関博雄ら、*厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立：平成 21 年度総括・分担研究報告書*, 29-46, 2010）を説明した上で、麻酔科及びペインクリニック科では、既承認効能・効果で既に本剤が使用されており、これらの診療科で本剤を使用する施設数が大幅に増加することはないと考えられるが、原発性腋窩多汗症に係る承認取得後は、本剤が主に使用されると想定される皮膚科において、本剤の使用が増加するものと考えられることを説明した。また申請者は、本邦における疫学調査の結果、HDSS スコアが 3 又は 4 である腋窩多汗症患者は 358 万人と推定されていること（横関博雄ら、*厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性局所*

多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立、平成21年度総括・分担研究報告書、29-46, 2010)、過去1年間に診療を行った原発性腋窩多汗症の患者数について全国の皮膚科主標榜医399人を対象に申請者が調査を行った結果、重度の原発性腋窩多汗症患者数は、約2.5万人と推定され、そのうち本剤の処方が見込まれる患者数は約6000人と推定されたことを説明した。その上で申請者は、原発性腋窩多汗症においても、既承認効能・効果と同様に、本剤を使用する医師への資格講習制度、失活・廃棄の管理、適切な投与対象患者への投与に関する流通管理、関連学会との協力による適正使用情報の提供等の適正使用のための方策を徹底して実施することにより、本剤の適正使用を担保できると考えることを説明した。

なお申請者は、原発性腋窩多汗症の診断基準が周知されるよう、本剤を使用する医師への講習において、原発性局所多汗症の診断基準、続発性多汗症との鑑別及び腋窩多汗症の重症度判定に関する内容を説明することに加え、本剤の投与対象とならない症例についても例示することで、本剤の不適切な使用が行われないよう方策を講じることを説明した。

機構は、既承認効能・効果と同様に、資格講習制度、失活・廃棄の管理、流通管理等の適正使用のための方策を実施することに、現時点で大きな問題はないと考えるが、原発性腋窩多汗症に係る効能追加に伴い、本剤の投与対象患者数及び本剤を処方する診療科の範囲が拡大することを踏まえると、上記の適正使用のための方策が徹底されることが重要と考える。なお、製造販売後調査においては、本剤の適正使用に係る情報を収集し、必要に応じて更なる対策を講じていくことが必要と考える。

#### **(8) 製造販売後調査について**

機構は、本剤反復投与時の有効性及び安全性、本剤の投与間隔と有効性及び安全性との関係、中和抗体発現による有効性及び安全性への影響、代償性発汗の発現状況、遠隔部位への作用及び肺機能に関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

### **Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1.1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### **Ⅳ. 総合評価**

機構は、提出された資料から、本剤の重度の原発性腋窩多汗症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、国内外ガイドラインにおいて重度の原発性腋窩多汗症患者に対する選択肢の一つとされており、本邦においても新たな薬物治療の選択肢を提供すると考えられ、臨床的意義はあると考える。なお本剤の効能・効果については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、本剤反復投与時の有効性及び安全性、本剤の投与

間隔と有効性及び安全性との関係、中和抗体発現による有効性及び安全性への影響、代償性発汗の発現状況、遠隔部位への作用及び肺機能に関連する有害事象の発現状況等については、製造販売後に十分な調査を行う必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 4 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ボトックス注用 50 単位、同注用 100 単位
[一 般 名]	A 型ボツリヌス毒素
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 15 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 製造販売後調査について

機構は、重度の原発性腋窩多汗症患者を対象として、患者背景（性別、年齢、前治療薬、併用薬、重症度等）と本剤の安全性及び有効性の関係、本剤を反復投与した際の安全性及び有効性、代償性発汗の発現状況、遠隔部位における有害事象、肺機能に関連する有害事象等を検討するための製造販売後調査を実施することを申請者に求めた。

申請者は、重度の原発性腋窩多汗症患者を調査対象とし、調査予定症例数を 300 例、1 症例あたりの観察期間を 12 ヶ月間とする特定使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、重度の原発性腋窩多汗症患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

#### (2) 本剤の適正使用について

本剤の投与対象患者数及び本剤を処方する診療科の範囲が拡大することを踏まえると、既承認効能・効果と同様に、資格講習制度、失活・廃棄の管理、流通管理等の適正使用のための方策を実施することが適切との機構の考えは、専門協議においても支持された。また、専門委員からは、本剤の適正使用を推進するためには、日本皮膚科学会の診療ガイドライン（田中智子ら、*日皮会誌*, 120: 1607-1625, 2010）の治療アルゴリズムを、臨床現場に十分に浸透させることが重要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ機構は、本剤の適正使用を推進するための方策について具体的に説明するよう申請者に求めたところ、申請者は、既承認効能・効果と同様に、本剤を使用する医師に対し、ボツリヌス毒素製剤の基礎知識、原発性腋窩多汗症の疾患概要、治療アルゴリズム、評価方法、用法・用量、注射のポイ



ント等に関して、対面での講習会、インターネットを利用したライブ形式での講習会又はインターネット上のウェブサイトによる講習を受講することを義務付ける資格講習制度を実施すること（「審査報告（1）、Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略、2．臨床に関する資料、（i）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）本剤の適正使用について」の項参照）、患者同意書に原発性腋窩多汗症の診断基準及び重症度評価尺度の確認欄を設け、本剤が重度の原発性腋窩多汗症にのみ使用されるよう注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

#### [承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

### Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう  
に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は6年とすることが適切と判断する。

[効能・効果] 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症（下線部今回追加）

[用法・用量] 【眼瞼痙攣】  
通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヶ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。

#### 【片側顔面痙攣】

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋<sup>\*</sup>に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。

ただし、2ヶ月以内の再投与は避けること。

※痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

#### 【痙性斜頸】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。

ただし、2ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

#### 【上肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

#### 【下肢痙縮】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヶ月以内の再投与は避けること。

※緊張筋: 腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

#### 【2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足】

通常、2歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヶ月以内の再投与は避けること。

#### 【重度の原発性腋窩多汗症】

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15ヶ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱

した場合に可能であるが、4ヶ月以内の再投与は避けること。

(下線部今回追加)

[承認条件]

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。