

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 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 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。
3. 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。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 19 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 26 年 7 月 25 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 単位含有する用時 溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 5 月 19 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 26 年 7 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の斜視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判断する。

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、斜視

(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

【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。

【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位

(2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位

(3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位

(4) 1ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヶ月以内の再投与は避けること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

(下線部今回追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。
3. 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。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 19 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 26 年 7 月 25 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 単位含有する用時溶解注射剤
[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、重度の原発性腋窩多汗症、 <u>斜視</u>

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	<p>【眼瞼痙攣】</p> <p>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。</p> <p>【片側顔面痙攣】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none">・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。 <p>[※]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</p> <p>【痙性斜頸】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none">・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。

【斜視】

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか1つの筋に1.25~2.5単位

(2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか1つの筋に1.25~2.5単位

(3) 20~50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか1つの筋に2.5~5.0単位

(4) 1ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合: 内直筋に1.25~2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヶ月以内の再投与は避けること。

・1回の投与における1投与筋あたりの投与量は25単位を超えないこと。

(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、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、A型ボツリヌス毒素の斜視に対する作用機序は、投与部位付近の神経筋接合部におけるアセチルコリン遊離抑制を介した筋弛緩作用による眼位を調整する外眼筋の筋張力の不均衡の軽減と推定され（木村久ら、*あたらしい眼科*, 18: 1137-1140, 2001）、既承認効能と同様と考えられることから、新たな薬理試験は実施されておらず、「非臨床に関する資料」について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

斜視は、眼位のずれが生じ、両眼の視線が同じ方向に向かない状態となる眼科疾患であり、両眼視の異常や複視、頭位異常、眼精疲労等の機能的な問題が生じる他、他人と視線が合わない等の容貌上の問題が社会生活を送る上でのハンディキャップになるとされている（丸尾敏夫ら、*視能学*, 文光堂, 294-300, 2006、松尾理ら、*よくわかる病態生理13 眼疾患*, 日本医事新報社, 148-153, 2009）。また、視覚の発達段階にある乳幼児では、両眼視や視力の正常な発達が障害され、両眼視の異常や視力の異常、すなわち弱視を起こすことがある（丸尾敏夫ら、*視能学*, 文光堂, 294-300, 2006）。

ボトックス注用50単位、同注用100単位（以下、「本剤」）の有効成分であるA型ボツリヌス毒素は、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、2012年11月には重度の原発性腋窩多汗症の効能・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、2014年5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、顔面の表情皺、多汗症等の多岐にわたる効能・効果で87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・効果である斜視に係る効能・効果については、米国、フランス、カナダ、オーストラリア等39の国又は地域で承認されている。

本邦では、アラガン・ジャパン株式会社により 年 から臨床試験が実施されたが、当該試験において用量反応性が認められなかったことから、開発が中止された¹⁾。その後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010年12月13日付で申請者に対し開発要請が行われた（医政研発1213第1号、薬食審査発1213第1号）。当該要請を受けて、 年 月 から申請者により臨床試験が開始され、今般申請者は、斜視に対する本剤の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。

なお、本邦において、ジスチグミン臭化物が調節性内斜視の効能・効果で承認されているが、斜視角の矯正を目的とした薬剤は承認されていない。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、12歳以上の水平斜視患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246試験）の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験（参考5.3.5.2.1: Scott試験）の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246試験<2012年5月～2014年6月>）

12歳以上の水平斜視²⁾の患者（目標症例数40例（ベースラインの正面眼位における斜視角が10プリズムジオプトリー（以下、「PD」）以上20PD未満の患者:10例、20PD以上50PD未満の患者:30例、各群10例）³⁾を対象に、ボトックス注用50単位、同注用100単位（以下、「本剤」）の単回投与及び反復投与時の有効性及び安全性を検討するため、無治療対照無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験（第1治療期）及び再投与例を対象とした非遮蔽非対照試験（第2治療期）が実施された。

¹⁾ 当該臨床試験成績については、治験依頼者による監査の結果、GCPからの重大な逸脱が認められたと判断されており、データの信頼性を担保できないことから、本申請のための臨床データパッケージには含まれていない。

²⁾ 主な選択基準は以下のとおり設定された。

- ・ 麻痺性及び共同性斜視患者。ただし、麻痺性斜視患者の場合は3ヶ月以上麻痺が持続し、片眼のみに斜視のある患者を組み入れの対象とする。
- ・ 眼位の偏位が水平方向（内斜視又は外斜視）の患者
- ・ 正面眼位の斜視角（絶対値）が遠見及び近見斜視角ともに10PD以上、50PD未満の斜視患者

³⁾ 目標症例数は、試験開始時は66例（正面眼位における斜視角が10PD以上かつ20PD未満層36例（各群12例）、20PD以上かつ50PD未満層30例（各群10例））であったが、10PD以上かつ20PD未満層については、目標被験者数を収集することが困難と考えられたことから、試験実施中に目標症例数が36例から10例に変更された。

第1治療期開始時における用法・用量は、本剤群では本剤（10 PD 以上 20 PD 未満層: 1.25 又は 2.5 単位、20 PD 以上 50 PD 未満層: 2.5 又は 5.0 単位）を患眼側の内直筋又は外直筋⁴⁾の1ヶ所に投与し、無治療群では治験薬を投与しないと設定された。また、第1治療期4週時に追加投与基準⁵⁾を満たした場合に初回投与量と同量又は2倍量⁶⁾を選択し追加投与すると設定された。第1治療期の最終投与後（無治療群で本剤の投与を受けていない場合は第1治療期開始後）12週から24週までに再投与基準⁷⁾を満たした被験者は第2治療期に移行すると設定され、再投与基準を満たさなかった被験者では更に24週間の観察を行うと設定された。第2治療期では前回投与量と同量又は2倍量を選択し患眼側の内直筋又は外直筋⁴⁾の1ヶ所に再投与し、24週間の観察を行うと設定された。

第1治療期における無作為化症例41例（10 PD 以上 20 PD 未満層: 10例（無治療群3例、本剤1.25単位群4例、本剤2.5単位群3例）、20 PD 以上 50 PD 未満層: 31例（無治療群及び本剤2.5単位群各10例、本剤5.0単位群11例））全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS（Full Analysis Set）1）であった。第1治療期における中止例は3例であり、その中止理由は有害事象の発現1例（10 PD 以上 20 PD 未満層本剤2.5単位群）、治験実施計画書からの逸脱1例（20 PD 以上 50 PD 未満層本剤5.0単位群）、及び中止基準に抵触1例（20 PD 以上 50 PD 未満層本剤5.0単位群）であった。また、第2治療期における総投与症例15例（10 PD 以上 20 PD 未満層: 5例、20 PD 以上 50 PD 未満層: 10例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であり、第2治療期における中止例は20 PD 以上 50 PD 未満層の1例（同意撤回）のみであった。

主要評価項目である第1治療期4週時における正面眼位の斜視角（遠見斜視角と近見斜視角の平均値）のベースラインからの変化量は表1のとおりであり、20 PD 以上 50 PD 未満層では、無治療群と本剤各群の間で統計学的に有意な差が認められた（本剤2.5単位群: $p = 0.031$ 、本剤5.0単位群: $p = 0.005$ 、投与群を因子とした分散分析、検定の多重性はFisherの最小有意差法により調整）。また、10 PD 以上 20 PD 未満層における斜視角のベースラインからの変化量は、本剤各群とも無治療群と比較して大きかったが、無治療群と本剤各群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（本剤1.25単位群: $p = 0.091$ 、本剤2.5単位群: $p = 0.338$ 、投与群を因子とした分散分析、検定の多重性はFisherの最小有意差法により調整）。

⁴⁾ 共同性斜視患者のうち両眼に斜視のある患者は片眼に投与すると設定され、治験期間を通して治験薬を投与する投与筋は同一と設定された。

⁵⁾ 以下のすべてを満たす場合に追加投与を行うと設定された。ただし、第1治療期4週時までに斜視角が水平方向に正位を超えて変動し、内斜視（外斜視）の被験者が10 PD 以上（絶対値）の外斜視（内斜視）となった場合は追加投与を行わないと設定された。

- ・ 第1治療期開始時の正面眼位の斜視角（絶対値）が10 PD 以上 20 PD 未満の被験者では10 PD 以上、20 PD 以上 50 PD 未満の被験者では20 PD 以上の場合
- ・ 被験者が追加投与を希望する場合
- ・ 治験責任（分担）医師が追加投与に関して安全性上の問題がないと判断する場合

⁶⁾ 無治療群では本剤低用量又は高用量のいずれかを投与すると設定された。

⁷⁾ 以下のすべてを満たす場合に再投与を行うと設定された。ただし、第1治療期に斜視角が水平方向に正位を超えて変動し、内斜視（外斜視）の被験者が10 PD 以上（絶対値）の外斜視（内斜視）となった場合は再投与を行わないと設定された。

- ・ 第1治療期開始時の正面眼位の斜視角（絶対値）が10 PD 以上 20 PD 未満の被験者では10 PD 以上、20 PD 以上 50 PD 未満の被験者では20 PD 以上、かつ最大変化時の斜視角と比較した変化率が50%未満の場合
- ・ 前回投与後12週以上経過している場合
- ・ 被験者が再投与を希望する場合
- ・ 治験責任（分担）医師が再投与に関して安全性上の問題がないと判断する場合

表1 第1治療期4週時における斜視角のベースラインからの変化量 (FAS1、OC (Observed Case))

ベースラインの斜視角	投与群	斜視角		ベースラインからの変化量 ^{a)}	無治療群との比較 ^{b)}	
		ベースライン	4週時		群間差 [95%信頼区間]	p値
10 PD 以上 20 PD 未満	無治療群	16.17 ± 2.754 (3)	18.50 ± 7.794 (3)	2.33 ± 6.602		
	本剤 1.25 単位群	15.00 ± 1.414 (4)	7.50 ± 6.137 (4)	-7.50 ± 7.141	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	本剤 2.5 単位群	15.17 ± 2.930 (3)	12.00 ± 1.414 (2)	-3.75 ± 2.475	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20 PD 以上 50 PD 未満	無治療群	33.75 ± 8.760 (10)	33.20 ± 9.855 (10)	-0.55 ± 2.291		
	本剤 2.5 単位群	30.55 ± 6.166 (10)	17.15 ± 17.645 (10)	-13.40 ± 15.105	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	本剤 5.0 単位群	35.27 ± 9.152 (11)	18.00 ± 18.126 (11)	-17.27 ± 15.476	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本試験の有効性解析対象集団は FAS1 と設定されていたが、主要解析における欠測値の取り扱いには OC と計画されていたため、第1治療期4週時における斜視角のベースラインからの変化量は FAS1 から第1治療期4週時までに中止した1例 (10 PD 以上 20 PD 未満層本剤 2.5 単位群) を除いた集団で評価されている。

b) 投与群を因子とした分散分析、検定の多重性は Fisher の最小有意差法により調整

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、第1治療期4週時までの 10 PD 以上 20 PD 未満層の無治療群で 0% (0/3 例)、本剤 1.25 単位群で 0% (0/4 例) 及び本剤 2.5 単位群で 100.0% (3/3 例) 並びに 20 PD 以上 50 PD 未満層の無治療群で 10.0% (1/10 例)、本剤 2.5 単位群で 40.0% (4/10 例) 及び 5.0 単位群で 36.4% (4/11 例)、第1治療期4週時以降に 29.3% (12/41 例)、第2治療期に 40.0% (6/15 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、第1治療期4週時までの 10 PD 以上 20 PD 未満層の 2.5 単位群で 1 例 (斜視⁸⁾) 認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) の発現割合は表 2 のとおりであった。

表2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況

	第1治療期4週時まで						第1治療期 4週時以降	第2治療期
	10 PD 以上 20 PD 未満			20 PD 以上 50 PD 未満				
	無治療群	1.25 単位群	2.5 単位群	無治療群	2.5 単位群	5 単位群		
評価例数	3	4	3	10	10	11	41	15
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	66.7 (2)	0	30.0 (3)	18.2 (2)	7.3 (3)	6.7 (1)
眼瞼下垂	0	0	0	0	20.0 (2)	18.2 (2)	4.9 (2)	6.7 (1)
斜視	0	0	33.3 (1)	0	0	9.1 (1)	0	0
複視	0	0	0	0	0	9.1 (1)	2.4 (1)	0
結膜充血	0	0	33.3 (1)	0	0	0	0	0
治療効果増強	0	0	0	0	10.0 (1)	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0	0	0	2.4 (1)	0
眼筋麻痺	0	0	0	0	0	0	0	6.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)、心電図検査、視力検査並びに細隙灯顕微鏡検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人水平斜視患者において斜視角 20 PD 以上 50 PD 未満層における本剤投与時の無治療に対する優越性が示され、斜視角 10 PD 以上 20 PD 未満層においても本剤投与時の有効性が示唆されたこと、安全性に関して大きな問題は認められなかったことを説明した。

⁸⁾ 初回投与において、治験薬を外直筋に投与すべきところを誤って内直筋に投与され斜視が増悪したため、外直筋後転術が施行された。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、斜視治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、斜視治療には非観血的療法と手術療法があり、非観血的療法には屈折矯正、プリズム矯正、視機能訓練等があるが、非観血的療法は調節性内斜視等の一部の斜視で使用されているものの、斜視角が大きな患者では不応であること(大庭正裕ら、*新しい眼科*, 19: 1557-1564, 2002)を説明した。また申請者は、非観血的療法で十分な効果が得られない又は非観血的療法が適さない場合の治療法は筋弱化術、筋強化術等の手術療法のみであるが、10~30%において再手術が必要となると報告されていること(松尾理監修、*よくわかる病態生理 13 眼疾患*, 日本医事新報社, 148-153, 2009、岩重博康ら、*日眼会誌*, 90: 54-62, 1986)を説明した。その上で申請者は、米国及び英国のガイドライン及び教科書では、斜視の治療法として本剤も記載されており⁹⁾、外眼筋に経結膜的に投与が可能である本剤は、手術療法と比較して侵襲が低く外来投与が可能であること、初回投与後に経過観察し効果を確認した後、再投与を行うことで、眼位の矯正効果を確認しながら治療することが可能であることを説明した。そして申請者は、本剤の作用は可逆的であることから、永続的な副作用が少なく、手技が容易で侵襲が少なく反復投与が可能であるため、本邦においても標準治療として教科書に記載されていること¹⁰⁾を説明した。さらに申請者は、本剤の臨床的位置付けに関する国内外の斜視専門医への聞き取り調査の結果から、斜視の治療においては個々の患者の状態により非観血的療法、手術又は本剤が選択されるが、一般的に本剤よりも非観血的療法や手術が優先されると想定されること、一方で手術に抵抗がある患者、手術が困難な患者、斜視手術後の過矯正や低矯正、麻痺性斜視の早期や甲状腺眼症などの斜視角が安定せず、一時的な効果を期待する患者等に対しては本剤が使用されると考えられることを説明した。以上より申請者は、本剤は本邦における斜視治療に新たな選択肢を提供するものであることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績、国内外教科書等を踏まえると、本剤は斜視治療に対する選択肢の一つとなり得ると考えるが、本剤の使用にあたっては、他の治療法と比較した本剤のベネフィット及び遠隔部位や呼吸機能に及ぼす影響、中和抗体の発現等の本剤の潜在的なリスクを正しく理解した上で患者の症状に応じて適切な治療を選択することが重要であると考え。なお、本剤の適正使用を推進するための方策については、「(8) 製造販売後の検討事項について」の項で議論することとする。

⁹⁾ American Academy of Ophthalmology, *Esotropia and exotropia Preferred practice pattern*, 2012、American Optometric Association, *Strabismus: Esotropia and Exotropia Optometric clinical practice guideline*, 2011、Taylor RH, *Guidelines for the management of strabismus in childhood*, The Royal College of Ophthalmologists, 2012、Moore AP et al editors, *Handbook of botulinum toxin treatment, 2nd edition*, Wiley-Blackwell, 383-403, 2003、Jankovic J et al editors, *Therapy with botulinum toxin*, Marcel Dekker, 371-376, 1994、Pratt-Johnson JA editors, *Management of strabismus and amblyopia, 2nd edition*, Thieme, 169-186, 2001

¹⁰⁾ 大野重昭監修、*標準眼科学*, 医学書院, 288-298, 2010; 丸尾敏夫ら、*斜視・弱視診療アトラス改訂第3版*, 金原出版, 218-219, 1998; 丸尾敏夫ら、*斜視と眼球運動異常*, 文光堂, 204-210, 2002; 丸尾敏夫ら、*視能学*, 文光堂, 404-405, 2006、松尾理監修、*よくわかる病態生理 13 眼疾患*, 日本医事新報社, 148-153, 2009

(2) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC116246 試験) における目標症例数の変更について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、斜視角が 10 PD 以上 20 PD 未満層の目標症例数が変更されていることから、その経緯及び試験成績の解釈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相試験の試験計画立案時には 10 PD 以上 20 PD 未満層の目標症例数を、無治療群と本剤 1.25 単位群及び 2.5 単位群の比較において、それぞれの検出力が 82%以上となるように 36 例と設定したが、① 斜視患者の多くは斜視の手術歴を有しているため、多くが現在の除外基準に抵触すること、② 本剤投与時から投与後 4 週時までの来院回数が 4 回と多く、社会人や学生等の患者から治験参加の同意が得ることが困難であること、③ 本剤の作用は可逆的であるため、手術歴のない患者は本剤投与よりも手術実施を希望する傾向があること、④ 斜視角が 10 PD 以上 20 PD 未満の患者は、患者本人が生活上の不便を感じず、かつ整容的問題の程度も軽度であり、治療を望まないもしくは受診しない傾向があることから組入れが進まず、■■■■年■月に症例組入れ促進のために、治験実施期間の 7 ヶ月の延長、斜視手術後の患者を条件付きで組入れ可とする除外基準の変更、来院回数削減及び実施施設の追加を実施したことを説明した。しかしながら申請者は、10 PD 以上 20 PD 未満の患者集団では、① 斜視による日常生活への影響が少ないため治験に参加してまで治療しようと思わないこと、② 就学・就労により多忙であるため頻回な通院が困難であること、③ 眼科愁訴がない患者は眼科を受診しない、20 PD 未満の斜視は整容面で気にならない、小角度の斜視による複視の解消にはプリズム眼鏡の着用が有用である等の理由により治療対象患者が少ないことから、当該措置を講じた後も組入れが進まなかったことを説明した。以上より申請者は、実施可能性を考慮して、10 PD 以上 20 PD 未満層における目標症例数を 36 例から 10 例に変更したことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の 10 PD 以上 20 PD 未満層での第 1 治療期 4 週時の斜視角のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本剤 1.25 及び 2.5 単位のいずれにおいても無治療群に対する優越性は示されなかったものの、無治療群と比較して本剤各群において改善傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、個別の被験者ごとに斜視角の推移を検討したところ、本剤群では投与部位を誤ったため中止した 1 例⁸⁾を除いて、すべての被験者で斜視が改善し、そのうち 33.3% (2/6 例) では第 1 治療期 4 週時の斜視角が 10 PD 未満まで改善したことを説明した。

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験では試験開始後に 10 PD 以上 20 PD 未満層の目標症例数を変更しており、統計学的な有効性の評価は困難であるものの、10 PD 以上 20 PD 未満の水平斜視患者においても本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、本来であれば試験計画立案時に、患者人口等の基礎調査、試験計画の実施可能性、本邦の斜視治療における本剤のニーズ(特に斜視角が 10 PD 以上 20 PD 未満の患者におけるニーズ)等を十分に調査した上で、当該調査結果を適切に反映した試験計画を立案すべきであったと考える。しかしながら機構は、10 PD 以上 20 PD 未満の患者集団の特性、本邦の斜視治療における本剤のニーズ等を踏まえると、20 PD 以上 50 PD 未満層の組入れと比較して大幅に遅れることなく 10 PD 以上 20 PD 未満層の組入れを行うことは困難であったことは理解でき、10 PD 以上 20 PD 未

満層において当初計画した目標症例数を達成できなかったことはやむを得ないものとする。その上で機構は、10 PD 以上 20 PD 未満の水平斜視患者における本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験成績から明確な結論を導くことは困難であるものの、斜視角が 20 PD 以上 50 PD 未満の水平斜視患者においては本剤の有効性が示されていること、国内第Ⅲ相試験の無治療群では斜視角の改善はほとんど認められなかった（表 1）のに対し、10 PD 以上 20 PD 未満層の本剤各群では、誤投与の 1 例⁸⁾を除き全例で斜視角の改善が認められたことを踏まえると、10 PD 以上 20 PD 未満の水平斜視患者においても本剤の有効性は期待できると考える。なお機構は、10 PD 以上 20 PD 未満の水平斜視患者における本剤の有効性については、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) 本剤の有効性に影響を与える因子について

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:LOC116246 試験）の第 1 治療期投与 4 週時の斜視角のベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析結果は表 3 のとおりであり、特に 10 PD 以上 20 PD 未満層では評価例数が少なかったものの、いずれの部分集団においても本剤各群では斜視角の改善が認められたことを説明した。

表3 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: LOC116246 試験)における患者背景別の第1治療期投与4週時の斜視角のベースラインからの変化量(FAS1、OC)

		10 PD 以上 20 PD 未満			20 PD 以上 50 PD 未満		
		投与群	ベースラインからの変化量	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	投与群	ベースラインからの変化量	無治療群との群間差 [95%信頼区間]
性別	男性	無治療	2.33 ± 6.602 (3)		無治療	-0.17 ± 0.289 (3)	
		1.25	-2.00 (1)	-4.33 [-37.13, 28.47]	2.5	-20.80 ± 18.431 (5)	-20.63 [-44.95, 3.68]
		2.5	-5.50 (1)	-7.83 [-40.63, 24.97]	5.0	-22.75 ± 15.218 (6)	-22.58 [-46.12, 0.96]
	女性	無治療	- (0)		無治療	-0.71 ± 2.782 (7)	
		1.25	-9.33 ± 7.506 (3)	-	2.5	-6.00 ± 6.062 (5)	-5.29 [-16.08, 5.51]
		2.5	-2.00 (1)	-	5.0	-10.70 ± 14.503 (5)	-9.99 [-20.78, 0.81]
年齢	≤ 18 歳	無治療	- (0)		無治療	-1.67 ± 2.887 (3)	
		1.25	-9.33 ± 7.506 (3)	-	2.5	-10.50 ± 14.849 (2)	-8.83 [-34.66, 17.00]
		2.5	-2.00 (1)	-	5.0	- (0)	-
	≥ 19 歳	無治療	2.33 ± 6.602 (3)		無治療	-0.07 ± 2.050 (7)	
		1.25	-2.00 (1)	-4.33 [-37.13, 28.47]	2.5	-14.13 ± 16.088 (8)	-14.05 [-28.58, 0.47]
		2.5	-5.50 (1)	-7.83 [-40.63, 24.97]	5.0	-17.27 ± 15.476 (11)	-17.20 [-30.77, -3.63]
体重 ^{a)}	< 56.4 kg	無治療	9.50 (1)		無治療	-0.06 ± 1.898 (8)	
		1.25	-9.33 ± 7.506 (3)	-18.83 [-56.12, 18.46]	2.5	-6.88 ± 6.625 (4)	-6.81 [-15.43, 1.81]
		2.5	- (0)	-	5.0	-17.38 ± 11.477 (4)	-17.31 [-25.93, -8.69]
	≥ 56.4 kg	無治療	-1.25 ± 3.182 (2)		無治療	-2.50 ± 3.536 (2)	
		1.25	-2.00 (1)	-0.75 [-15.77, 14.27]	2.5	-17.75 ± 18.099 (6)	-15.25 [-46.28, 15.78]
		2.5	-3.75 ± 2.475 (2)	-2.50 [-14.76, 9.76]	5.0	-17.21 ± 18.257 (7)	-14.71 [-45.18, 15.75]
発症年齢 ^{a)b)}	< 34.0 歳	無治療	9.50 (1)		無治療	-0.50 ± 2.729 (5)	
		1.25	-7.50 ± 7.141 (4)	-17.00 [-42.41, 8.41]	2.5	-18.75 ± 23.757 (4)	-18.25 [-38.94, 2.44]
		2.5	-2.00 (1)	-11.50 [-43.64, 20.64]	5.0	-18.90 ± 10.449 (5)	-18.40 [-37.91, 1.11]
	≥ 34.0 歳	無治療	-1.25 ± 3.182 (2)		無治療	-0.60 ± 2.074 (5)	
		1.25	- (0)	-	2.5	-9.83 ± 5.820 (6)	-9.23 [-25.22, 6.75]
		2.5	- (0)	-	5.0	-15.92 ± 19.668 (6)	-15.32 [-31.30, 0.67]
罹病期間 ^{a)b)}	< 3.2 年	無治療	-1.25 ± 3.182 (2)		無治療	-2.50 ± 3.536 (2)	
		1.25	-7.00 ± 8.660 (3)	-5.75 [-26.97, 15.47]	2.5	-10.60 ± 8.003 (5)	-8.10 [-31.60, 15.40]
		2.5	- (0)	-	5.0	-11.64 ± 15.929 (7)	-9.14 [-31.66, 13.38]
	≥ 3.2 年	無治療	9.50 (1)		無治療	-0.06 ± 1.898 (8)	
		1.25	-9.00 (1)	-18.50	2.5	-16.20 ± 20.729 (5)	-16.14 [-30.78, -1.50]
		2.5	-2.00 (1)	-11.50	5.0	-27.13 ± 9.357 (4)	-27.06 [-42.79, -11.34]
眼球運動障害の種類	麻痺性	無治療	- (0)		無治療	- (0)	
		1.25	-17.00 (1)	-	2.5	-13.50 (1)	-
		2.5	- (0)	-	5.0	-22.75 ± 8.421 (4)	-
	共同性	無治療	2.33 ± 6.602 (3)		無治療	-0.55 ± 2.291 (10)	
		1.25	-4.33 ± 4.041 (3)	-6.67 [-17.20, 3.87]	2.5	-13.39 ± 16.021 (9)	-12.84 [-25.52, -0.16]
		2.5	-3.75 ± 2.475 (2)	-6.08 [-17.86, 5.69]	5.0	-14.14 ± 18.229 (7)	-13.59 [-27.19, 0.01]
眼位のずれの方向	内斜視	無治療	9.50 (1)		無治療	-1.50 ± 2.236 (5)	
		1.25	-17.00 (1)	-26.50	2.5	-21.50 ± 21.806 (4)	-20.00 [-37.98, -2.02]
		2.5	-2.00 (1)	-11.50	5.0	-25.08 ± 8.587 (6)	-23.58 [-39.81, -7.36]
	外斜視	無治療	-1.25 ± 3.182 (2)		無治療	0.40 ± 2.133 (5)	
		1.25	-4.33 ± 4.041 (3)	-3.08 [-14.06, 7.89]	2.5	-8.00 ± 6.156 (6)	-8.40 [-22.11, 5.31]
		2.5	-5.50 (1)	-4.25 [-18.97, 10.47]	5.0	-7.90 ± 17.473 (5)	-8.30 [-22.62, 6.02]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、無治療: 無治療群、1.25: 本剤 1.25 単位群、2.5: 本剤 2.5 単位群、5.0: 本剤 5.0 単位群

a) 中央値で層別

b) 発症年齢及び罹病期間が不明の被験者が 1 例認められ、当該被験者における斜視角の変化量は-5.50 PD であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験の評価例数は少なく、評価に限界はあるものの、提示された試験成績からは、検討された各患者背景について本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は示唆されていないことから、現時点で特段の対応は不要と考える。なお機構は、患者背景が本剤の有効性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 既承認効能・効果における安全性プロファイルの異同について

機構は、斜視を対象とした国内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、斜視を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）における主な有害事象の発現割合は表 4 のとおりであり、既承認効能・効果の国内臨床試験と比較して眼瞼下垂、結膜出血、複視、斜視等の眼障害に関連する有害事象の発現割合が高かったこと、その他の有害事象については、既承認効能・効果の国内臨床試験と大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 4 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）における主な有害事象の発現割合

	第 1 治療期 4 週時まで						第 1 治療期 4 週時以降	第 2 治療期
	10 PD 以上 20 PD 未満			20 PD 以上 50 PD 未満				
	無治療群	1.25 単位群	2.5 単位群	無治療群	2.5 単位群	5 単位群		
評価例数	3	4	3	10	10	11	41	15
有害事象	0	0	100.0 (3)	10.0 (1)	40.0 (4)	36.4 (4)	29.3 (12)	40.0 (6)
眼瞼下垂	0	0	0	0	20.0 (2)	18.2 (2)	4.9 (2)	6.7 (1)
結膜出血	0	0	33.3 (1)	0	0	9.1 (1)	0	0
斜視	0	0	33.3 (1)	0	0	9.1 (1)	0	0
複視	0	0	0	0	0	9.1 (1)	2.4 (1)	0
結膜充血	0	0	33.3 (1)	0	10.0 (1)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	10.0 (1)	0	0	4.9 (2)	6.7 (1)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	4.9 (2)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2.4 (1)	6.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、提示された臨床試験成績から、眼障害関連の有害事象を除き、斜視患者における本剤の安全性リスクは既承認効能・効果を上回るものではないと考える。なお、本剤の安全性プロファイルを踏まえた個別の有害事象として、眼障害関連の有害事象及び遠隔部位への作用については、次項以降で議論することとする。

2) 眼障害関連の有害事象について

機構は、斜視患者における眼障害関連の有害事象の発現状況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: LOC116246 試験）における眼障害関連の有害事象¹¹⁾の発現割合は表 5 のとおりであり、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であったこと、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は投与部位を誤ったことによる斜視 1 例⁸⁾のみであったこと、眼球運動障害 1 例を除き全例において転帰は回復又は軽快であったこと、眼球運動障害の 1 例についても症状は改善傾向にあったことを説明した。

¹¹⁾ MedDRA SOC で「眼障害」に該当する事象。

表5 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）における眼障害関連の有害事象の発現割合

	第1治療期4週時まで						第1治療期 4週時以降	第2治療期
	10 PD 以上 20 PD 未満			20 PD 以上 50 PD 未満				
	無治療群	1.25 単位群	2.5 単位群	無治療群	2.5 単位群	5 単位群		
評価例数	3	4	3	10	10	11	41	15
有害事象	0	0	100.0 (3)	0	30.0 (3)	27.3 (3)	12.2 (5)	26.7 (4)
眼瞼下垂	0	0	0	0	20.0 (2)	18.2 (2)	4.9 (2)	6.7 (1)
結膜出血	0	0	33.3 (1)	0	0	9.1 (1)	0	0
斜視	0	0	33.3 (1)	0	0	9.1 (1)	0	0
複視	0	0	0	0	0	9.1 (1)	2.4 (1)	0
結膜充血	0	0	33.3 (1)	0	10.0 (1)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	2.4 (1)	0
眼運動障害	0	0	0	0	0	0	2.4 (1)	0
点状角膜炎	0	0	0	0	0	0	2.4 (1)	0
結膜沈着物	0	0	0	0	0	0	0	6.7 (1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	6.7 (1)
角膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	6.7 (1)
眼筋麻痺	0	0	0	0	0	0	0	6.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、米国 Allergan 社の所有する安全性データベース（1990年1月1日～2013年12月31日、10645943～14923963人・年）¹²⁾において、斜視又は先天性斜視の適応で報告された眼障害関連の有害事象¹¹⁾は62件（眼瞼下垂21件、斜視8件、複視及び眼運動障害各5件、外眼筋不全麻痺3件、上強膜炎、眼筋麻痺及び霧視各2件等）であり、多くの事象は眼瞼痙攣又は片側顔面痙攣の適応で本剤施注部位又はその近傍に認められる既知の事象であったことを説明した。

機構は、本剤投与による過剰補正のリスク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相試験において、10 PD 以上 20 PD 未満層では過剰補正¹³⁾された被験者は認められなかったが、20 PD 以上 50 PD 未満層では第1治療期4週時までに本剤2.5単位群の10.0% (1/10例)及び本剤5.0単位群の27.3% (3/11例)に過剰補正¹³⁾された被験者が認められたことを説明した。そして申請者は、それらの被験者のうち斜視角の絶対値が10 PDを超えて過剰補正された被験者は、本剤2.5単位群の1例のみであり、当該被験者の投与1週後の斜視角は-40.0 PDであったが、投与8週後には-0.5 PDとほぼ正眼位に回復したことを説明した。その上で申請者は、過剰補正をされても本剤の作用は可逆的であり自然経過で効果は減弱することから、本剤投与による過剰補正のリスクは低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、眼瞼下垂等の眼障害関連の有害事象は本剤を斜視患者に投与した際の特有のリスクと考えるが、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は1例⁸⁾のみであり、重症度や転帰も考慮すると、眼障害関連の有害事象が斜視患者において臨床上大きな問題となる可能性は高くないと考える。また機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）において過剰補正された被験者が認められたものの、ほとんどは臨床上問題とならない程度であり、本剤による過剰補正が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、本剤に

¹²⁾ 米国 Allergan 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。曝露患者数は、米国、欧州及びその他の国又は地域に分けて推定されており、その他の国又は地域における推定曝露患者数は1回の投与に用いられる最小及び最大本数を基に算出されているため、推定曝露患者数を幅記載とした。なお、米国の医療データベース（Truven Health MarketScan）を用いた調査により、本剤使用患者のうち斜視患者は0.3%と推定されている。

¹³⁾ 過剰補正は、「斜視角のベースラインからの変化率が-100%より小さい」と定義した。

よる眼障害のリスクについては、医師等の医療従事者向けの資材等により医療現場に情報提供するとともに、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。

3) 遠隔部位への作用について

機構は、斜視患者における遠隔部位への作用関連の有害事象の発現状況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: LOC116246 試験）における遠隔部位への作用関連の有害事象¹⁴⁾の発現割合は表6のとおりであり、投与部位と隣接していない部位における有害事象は認められなかったと説明した（眼障害関連の有害事象については、「2) 眼障害関連の有害事象について」の項参照）。

表6 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）における遠隔部位への作用関連の有害事象の発現割合

	第1治療期4週時まで						第1治療期 4週時以降	第2治療期
	10 PD 以上 20 PD 未満			20 PD 以上 50 PD 未満				
	無治療群	1.25 単位群	2.5 単位群	無治療群	2.5 単位群	5 単位群		
評価例数	3	4	3	10	10	11	41	15
遠隔部位への作用 関連の有害事象	0	0	0	0	20.0 (2)	18.2 (2)	7.3 (3)	6.7 (1)
眼瞼下垂	0	0	0	0	20.0 (2)	18.2 (2)	4.9 (2)	6.7 (1)
複視	0	0	0	0	0	9.1 (1)	2.4 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、米国 Allergan 社の所有する安全性データベース（1990年1月1日～2013年12月31日、10645943～14923963人・年）¹²⁾において、斜視患者で報告された遠隔部位への作用関連の有害事象はなかったことを説明した。したがって申請者は、斜視患者での遠隔部位への作用のリスクは高くなく、添付文書における更なる注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等から、斜視患者における遠隔部位への作用のリスクが既承認効能・効果におけるリスクを上回る可能性は低いと考える。ただし機構は、国内第Ⅲ相試験の評価例数は極めて限られていることから、遠隔部位への作用のリスクについては、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。

(4) 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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）の第1治療期及び第2治療期における斜視角の最大変化量¹⁵⁾、最終変化量及び最大変化率¹⁶⁾は表7のとおりであり、第1治療期と比較

¹⁴⁾ 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、嚥下障害、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。

¹⁵⁾ 最大変化量 (PD) = 各投与後の最大変化時における斜視角 - 第1治療期開始前の斜視角
なお、外斜視の被験者の測定値には-1を乗じ、内斜視の被験者の斜視角の符号に合わせた。

¹⁶⁾ 最大変化率 (%) = 斜視角の最大変化量/第1治療期開始前の斜視角 × 100
なお、外斜視の被験者の測定値には-1を乗じ、内斜視の被験者の斜視角の符号に合わせた。

して第2治療期において斜視角の最大変化量、最大変化率及び最終変化量の減少は認められなかったことから、反復投与により効果の減弱及び効果持続期間の短縮が生じる可能性はないと考えることを説明した。

表7 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246試験）における斜視角の最大変化量、最終変化量及び最大変化率

10 PD 以上 20 PD 未満		無治療-本剤群	本剤 1.25 単位	本剤 2.5 単位	合計
第1治療期の最終投与48週時まで	評価例数	3	4	3	10
	最大変化量	-9.50 ± 2.179	-8.88 ± 6.434	5.83 ± 22.115	-4.65 ± 13.265
	最大変化率	-58.30 ± 3.936	-57.80 ± 37.767	47.17 ± 151.828	-26.46 ± 90.460
	最終変化量	-0.50 ± 4.924	-1.25 ± 11.266	9.17 ± 19.107	2.10 ± 12.358
第2治療期の最終投与24週時まで	評価例数	2	1	2	5
	最大変化量	-5.75 ± 8.132	-3.00	-8.75 ± 2.475	-6.40 ± 4.891
	最大変化率	-32.85 ± 46.457	-21.40	-55.30 ± 2.121	-39.54 ± 27.740
	最終変化量	-4.00 ± 9.192	-2.00	0.50 ± 0.707	-1.80 ± 5.131
20 PD 以上 50 PD 未満		無治療-本剤群	本剤 2.5 単位群	本剤 5.0 単位群	合計
第1治療期の最終投与48週時まで	評価例数	10	10	11	31
	最大変化量	-13.00 ± 6.142	-18.70 ± 18.642	-27.45 ± 14.794	-19.97 ± 15.027
	最大変化率	-42.31 ± 22.361	-64.24 ± 62.742	-80.47 ± 38.877	-62.93 ± 45.716
	最終変化量	-2.50 ± 3.993	-6.70 ± 7.387	-11.18 ± 12.007	-6.94 ± 9.077
第2治療期の最終投与24週時まで	評価例数	6	3	1	10
	最大変化量	-18.33 ± 12.424	-12.33 ± 2.021	-9.50	-15.65 ± 9.967
	最大変化率	-52.37 ± 31.892	-44.67 ± 21.426	-42.20	-49.04 ± 26.192
	最終変化量	-6.83 ± 7.387	-2.33 ± 4.752	-4.50	-5.25 ± 6.317

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、国内第Ⅲ相試験の第1治療期及び第2治療期における有害事象の発現割合は、それぞれ43.9%（18/41例）及び40.0%（6/15例）であり、発現割合に差異は認められず、重症度についても、第1治療期では軽度26.8%（11/41例）、中等度17.1%（7/41例）であったのに対し、第2治療期では軽度26.7%（4/15例）、中等度13.3%（2/15例）であり、大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、第2治療期に移行した被験者のうち、第1治療期と同一の有害事象を発現した被験者は1例（鼻咽頭炎）のみであったが、当該被験者は第1治療期で無治療群であり、第1治療期に発現した事象は本剤投与前であったことを説明した。以上より申請者は、本剤の反復投与により安全性のリスクが増加する傾向は認められないと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、本剤の反復投与に伴い有効性の減弱化及びリスク増大が認められる可能性は低いと考えるが、国内第Ⅲ相試験の評価例数は極めて限られていることから、本剤を反復投与した際の有効性及び安全性については、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。

(5) 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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246試験）において、スクリーニング時及び試験終了時に中和抗体検査を行った結果、いずれの時点においても中和抗体陽性例は認められなかったことを説明した。なお申請者は、本剤の国内外臨床試験16試験を用いたメタアナリシスにおける中和抗体産生率は0.49%（11/2240例）であり、中和抗体産生により効果の欠如が認められた症例は3例のみであったことが報告されていること（Naumann M et al, *Movement Disorders*, 25: 2211-

2218, 2010) を説明した。以上より申請者は、斜視に対して本剤を適切に使用した場合に中和抗体が産生される可能性は低いと考えるが、既承認効能・効果と同様に添付文書において中和抗体産生に関する注意喚起を実施することを説明した。

機構は、斜視を対象とした国内臨床試験における評価例数は極めて限られており、中和抗体産生により作用が減弱する可能性を明確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を実施することは適切と考える。なお機構は、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。

(6) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）は水平斜視患者を対象に実施されているが、効能・効果を「斜視」と設定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、斜視には様々な分類方法があり、眼位のずれの方向の違いから、水平斜視（内斜視及び外斜視）並びに上下斜視（上斜視及び下斜視）に分類される他、眼球運動障害の有無により、共同性斜視及び麻痺性斜視（非共同性斜視）に分類されること（丸尾敏夫ら、*視能学*, 文光堂, 294-300, 2006、松尾理ら、*よくわかる病態生理 13 眼疾患*, 日本医事新報社, 148-153, 2009）を説明した。その上で申請者は、上下斜視は患者数が非常に少なく（厚生労働省大臣官房統計情報部、*平成 23 年度患者調査 閲覧第 97 表（総患者数、傷病基本分類）*, 2011）、臨床試験の実施が困難であったこと、筋緊張が強い外眼筋のいずれか 1 筋に本剤を投与することで、その外眼筋で筋弛緩作用を発現しバランスが良くなり、眼位が正位に近づくという機序は水平斜視と上下斜視で共通であることから、水平斜視で有効性が示された本剤は上下斜視に対しても有効性が期待できると考えることを説明した。さらに申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.2.1: Scott 試験）では上下斜視患者においても水平斜視患者と同様に斜視角の減少が報告されていること、国内外において上下斜視患者に対する本剤の長年に渡る投与実績があること¹⁷⁾を説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験における共同性斜視及び麻痺性斜視患者における斜視角の変化量は表 3 に示したとおりであり、麻痺性斜視の例数は少なかったものの、いずれの部分集団においても斜視の改善が認められたことを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験では、陳旧性の麻痺性斜視、50 PD を超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱화를伴うデュアン症候群、過去の拮抗筋の後転術により生じた二次性斜視及び甲状腺眼症による斜視患者は、除外していたことを説明した上で、陳旧性の麻痺性斜視については、発症からの時間経過が長く、拮抗筋の拘縮の程度が強くなるため、本剤の効果は期待できず、手術による治療が一般的に行われていることから、当該病型の改善に対しては効果を有しないことを添付文書に記載し注意喚起することを説明した。また申請者は、50 PD を超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱화를伴うデュアン症候群及び過去の拮抗筋の後転術により生じ

¹⁷⁾ Dunn WJ et al, *Ophthalmology*, 93: 470-475, 1986、岩重博康ら、*眼科臨床医報*, 81: 951-961, 1987、McNeer KW, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 26: 162-164, 1989、McNeer KW, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 27: 3-9, 1990、Scott AB, *Arch Ophthalmol*, 108: 509-510, 1990、Petitto VB et al, *Ophthalmology*, 98: 509-513, 1991、Lennerstrand G et al, *Acta Ophthalmol Scand*, 76: 27-37, 1998、Kikkawa DO et al, *Am J Ophthalmol*, 135: 427-431, 2003、Stiglmayer N et al, *Coll Antropol*, 29: 41-46, 2005、Merino PS et al, *Eur J Ophthalmol*, 24: 147-152, 2014、Brin MF et al editors, *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*, Lippincott Williams & Wilkins, 189-195, 2002、Moore AP et al editors, *Handbook of botulinum toxin treatment*, Wiley-Blackwell, 383-403, 2003

た二次性斜視については、最新の Company Core Data Sheet（以下、「CCDS」）に有効性が確立されていないことが記載されていることも踏まえ、添付文書においてもその旨を記載し注意喚起することを説明した。一方で申請者は、甲状腺眼症による斜視については、原疾患の治療により斜視が治癒する可能性があることから国内第Ⅲ相試験の対象から除外したが、当該斜視に対しても本剤が有効であるとの報告¹⁸⁾もあることから、特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

以上より申請者は、陳旧性の麻痺性斜視、50 PD を超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群及び過去の拮抗筋の後転術により生じた二次性斜視について添付文書で注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「斜視」と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が検討されたのは水平斜視患者のみであるものの、本剤の作用機序は水平斜視と上下斜視で共通であると考えられること、上下斜視の患者数は限られており、適切な比較試験の実施が困難であることは理解できること等を踏まえると、本剤の効能・効果を水平斜視に限定せず「斜視」と設定することは可能と考える。その上で機構は、陳旧性の麻痺性斜視については、病態を踏まえると本剤の有効性は期待できないと考えられること、50 PD を超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群及び過去の拮抗筋の後転術により生じた二次性斜視患者は、国内第Ⅲ相試験から除外されており、CCDS においても有効性が確立されていない旨記載されていることを踏まえると、これらの斜視について添付文書で注意喚起することは適切と考えるが、最終的な記載内容については専門協議における検討を踏まえて判断したい。また機構は、甲状腺眼症による斜視については、国内第Ⅲ相試験から除外されていたものの、本剤の有効性を示唆する報告もあることを踏まえると、添付文書における注意喚起は不要と考えるが、国内第Ⅲ相試験から除外されていた旨は適正使用資材等を通して医療現場に情報提供すべきと考える。なお機構は、斜視の種類が有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても情報収集する必要があると考える。

(7) 用法・用量について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: LOC116246 試験) における用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国では 1977 年から 1984 年に斜視の治療を目的として本剤の投与が実施された患者の有効性及び安全性に関するデータがレトロスペクティブに収集された Scott 試験 (5.3.5.2.1) の成績に基づき、米国 Oculinum 社 (現米国 Allergan 社) により承認申請がなされ、本剤の斜視に対する効能・効果が承認されたが、米国における用法・用量の詳細な設定根拠は不明であることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験では、米国における用法・用量を参考に、10 PD 以上 20 PD 未満の患者では初回投与量を 1.25 又は 2.5 単位、20 PD 以上 50 PD 未満の患者では初回投与量を 2.5 又は 5.0 単位と設定したことを説明した。また申請者は、本剤の最大効果の発現時期は多くの患者で投与 1~2 週後であり、一部の患者では投与 4 週後であったとの報告 (岩重博康ら, *日眼会誌*, 90: 1366-1374, 1986) に基づき、初回投与時の効果が十分に発揮された後に追加投与

¹⁸⁾ 大庭正裕ら, *あたらしい眼科*, 19: 1557-1564, 2002、木村久, *あたらしい眼科*, 12: 415-422, 1995、Dunn WJ et al, *Ophthalmology*, 93: 470-475, 1986

の要否が判断可能となるよう、追加投与までの間隔を4週間と設定し、追加投与基準⁵⁾を満たした場合は初回投与量と同量又は2倍量の投与を可能と設定したことを説明した。さらに申請者は、本剤の効果持続時間は3ヶ月程度とされていることから、第1治療期の最終投与12～24週時に再投与基準⁷⁾を満たした場合は前回投与量と同量又は2倍量を投与すると設定したことを説明した。なお申請者は、国内第Ⅲ相試験では12歳以上の小児患者も対象としたが、両眼視機能の発達は6歳ごろまでに完成しており(丸尾敏夫ら、*視能学*, 文光堂, 176-183, 2006)、臨界期を過ぎた12歳以上の斜視であれば、小児と成人を同一とみなすことは可能と考え、小児患者と成人患者で同一の用法・用量を設定したことを説明した。

2) 初回投与量について

① 水平斜視患者における初回投与量について

機構は、水平斜視患者における初回投与量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: LOC116246試験)における本剤各用量群の有効性は表1に示したとおりであり、10PD以上20PD未満層及び20PD以上50PD未満層のいずれにおいても、低用量と高用量¹⁹⁾で有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、20PD以上50PD未満層においてベースラインの斜視角が40PD以上であった被験者は、本剤2.5単位群で2例、本剤5.0単位群で5例存在したが、本剤2.5単位群の2例ではいずれも2.5PD程度の改善しか認められなかったのに対し、本剤5.0単位群では2例で追加投与基準⁵⁾を下回る20PD未満となったこと、残り3例のうち2例についても-15及び-16PDの改善が認められたことを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験の無治療群では、全被験者で追加投与が行われたが、追加投与時に高用量が選択された被験者は、10PD以上20PD未満層で1例、20PD以上50PD未満層で2例認められ、追加投与前の斜視角は10PD以上20PD未満層で27.5PD、20PD以上50PD未満層で45.0及び37.5PDと比較的大きかったことから、斜視角の大きい患者では高用量からの投与開始が必要であると推測されることを説明した。さらに申請者は、国内外の教科書、ガイドライン、公表文献等を精査したところ、水平斜視患者に対する本剤の初回投与量として、国内では0.5～5.0単位が、海外では0.25～50.0単位が投与されていたこと²⁰⁾、初回投与量の選択基準については、一般に2.5～7.5単位を使用し、年齢、体重、斜視の種類、斜視角の大きさに応じて算出すると記載されている報告があったこと(岩重博康、*あたらしい眼科*, 8: 1885-1891, 1991)を説明した。なお申請者は、国内の斜視専門医10名を対象に初回投与量としての高用量¹⁹⁾の必要性について聞き取り調査を行ったところ、6名の医師が斜視角の大きい患者では高用量¹⁹⁾が必要との見解を示したことを説明した。また申請者は、当該聞き取り調査結果での初回投与時に高用量¹⁹⁾の投与が必要となる患者の割合は、20PD未満(2.5単位)で70～100%、20PD以上50PD未満(5.0単位)で10～80%であったことを説明した。

¹⁹⁾ 低用量: 10PD以上20PD未満層で1.25単位、20PD以上50PD未満層で2.5単位
高用量: 10PD以上20PD未満層で2.5単位、20PD以上50PD未満層で5.0単位

²⁰⁾ 岩重博康ら、*日眼会誌*, 90: 1366-1374, 1986、岩重博康ら、*日眼会誌*, 99: 232-237, 1995、岩重博康、*あたらしい眼科*, 8: 1885-1891, 1991、Abbasoglu OE et al, *Eye*, 10: 385-391, 1996、Carruthers JDA et al, *Arch Ophthalmol*, 108:1432-1435, 1990、Flanders M et al, *Can J Ophthalmol*, 22: 212-217, 1987、Gammon JA et al, *J Ophthalmic Nurs Technol*, 5: 51-57, 1986、Moore AP et al editors, *Handbook of botulinum toxin treatment, 2nd edition*, Wily-Blackwell, 383-403, 2003、Brin MF et al editors, *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*, Lippincott Williams & Wilkins, 189-195, 2002

以上より申請者は、水平斜視患者における初回投与量を 20 PD 未満の患者で 1.25～2.5 単位、20 PD 以上 50 PD 未満の患者で 2.5～5.0 単位と設定することは適切と考えることを説明した。

② 上下斜視患者及び外転神経麻痺患者における初回投与量について

機構は、上下斜視患者及び外転神経麻痺患者における初回投与量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、上下斜視患者における初回投与量について、日本人患者における本剤の有効性及び安全性は検討していないが、水平斜視患者においては、米国の用法・用量と同様の用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験で有効性が示されたこと、上下斜視患者と水平斜視患者における本剤の作用機序は共通していると考えられることから、上下斜視患者における初回投与量は、米国と同様に 1.25～2.5 単位と設定することが適切と考えることを説明した。なお申請者は、上下斜視患者についても高用量（2.5 単位）からの投与開始の必要性について国内の斜視専門医 10 名へ聞き取り調査を行ったところ、6 名の医師が主に斜視角の大きい患者では高用量からの投与開始が必要との見解を示したこと、当該聞き取り調査結果での初回投与時に高用量（2.5 単位）が必要な患者の割合は 5～100%であったことを説明した。

次に申請者は、外転神経麻痺患者における初回投与量について、外転神経麻痺では自然寛解することも多いため投与量は比較的低用量（1.25～2.5 単位）から開始し、また、初回投与時期は外転神経麻痺が 1 ヶ月以上経過した時点で検討するとされていること（Scott AB, *Vol VII Module 12: Botulinum toxin treatment of strabismus*, American Academy of Ophthalmology, 1-11, 1989）を説明した。その上で申請者は、麻痺性斜視患者における自然寛解率は動眼神経麻痺で 13～80%、滑車神経麻痺で 14～82.1%、外転神経麻痺で 32～82.6%、回復期間は動眼神経麻痺で 42 日～3.3 ヶ月、滑車神経麻痺は 52 日～3 ヶ月、外転神経麻痺は 45 日～2.7 ヶ月と報告されており²¹⁾、自然寛解率及び回復期間に麻痺性斜視の種類による大きな差異はないものの、外転神経麻痺患者の投与筋は内直筋に限定されるのに対し、動眼神経麻痺及び滑車神経麻痺患者ではその病態に合わせて投与筋を選択する必要があることから、動眼神経麻痺及び滑車神経麻痺患者に対して個別に用量設定することは困難と考えることを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験では自然寛解が見込める症例を除外するため、麻痺性斜視については 3 ヶ月以上麻痺が持続している患者を対象としたが、麻痺の回復を待つ間に進行する拮抗筋の拘縮を予防するために、早期に本剤を使用することがよいという報告があること（木村久, *あたらしい眼科*, 12: 415-422, 1995）から、申請用法・用量では、外転神経麻痺が 1 ヶ月以上持続する場合に投与可能と設定したことを説明した。なお申請者は、外転神経麻痺患者についても高用量からの投与開始の必要性について国内の斜視専門医 10 名へ聞き取り調査を行ったところ、7 名の医師が斜視角の大きい患者や運動制限がある患者では高用量からの投与開始が必要との見解を示したこと、当該聞き取り調査結果での初回投与時に高用量（2.5 単位）が必要な患者の割合は 10～100%であったことを説明した。

以上より申請者は、上下斜視及び 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺患者における初回投与量を 1.25～2.5 単位と設定することは適切と考えることを説明した。

²¹⁾ Kobashi R et al, *Jpn J Ophthal*, 40: 502-510, 1996、岩崎嘉秀ら, *日本眼科学会雑誌*, 97: 845-850, 1993、藤井雅彦ら, *眼科臨床医報*, 95: 750-753, 2001、三村治ら, *眼科臨床医報*, 101: 178-181, 2007

3) 追加投与量及び投与間隔について

機構は、追加投与量及び投与間隔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:LOC116246 試験）の本剤群において追加投与された被験者は21.4%（6/28例）であり、これらの6例のうち、2例では追加投与4週後に斜視角が10PD未満に改善したこと、これらの被験者において追加投与後4週以内に認められた有害事象は、10PD以上20PD未満の本剤2.5単位群で同量が追加投与された1例に認められた齲歯のみであったことを説明した。さらに申請者は、国内外の教科書および公表文献に記載された追加投与又は再投与までの間隔及び用量は、水平斜視患者で1~50週及び1.25~25単位、上下斜視患者で2~4ヶ月及び2.5~15単位、外転神経麻痺患者で1~5ヶ月及び0.75~7.75単位の範囲であったこと²²⁾を説明した。以上より申請者は、初回投与で効果不十分の場合の追加投与量を米国と同様に初回投与量の2倍量を上限と設定すること、追加投与までの間隔を4週間以上と設定することは適切と考えることを説明した。

4) 再投与量及び投与間隔について

機構は、再投与量及び投与間隔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:LOC116246 試験）における再投与時の有効性は表7のとおりであり、前回投与量と同量又は2倍量の投与により、初回投与時と同程度の有効性が示唆されたこと、また、安全性につ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、国内第Ⅲ相試験における再投与間隔²³⁾（平均値 ± 標準偏差）は、10PD以上20PD未満層で117 ± 24日、20PD以上50PD未満層で137 ± 29日であったこと、効果持続期間²⁴⁾は表8のとおりであり、10PD以上20PD未満層の第2治療期では効果持続期間が短かったものの、評価例数が5例と少なくばらつきが大きかったことによるものと考えられることを説明した。以上より申請者は、再投与量を前回投与量の2倍量を上限と設定すること、再投与までの期間を3ヶ月超と設定することは適切と考えることを説明した。

²²⁾ Carruthers JDA et al, *Arch Ophthalmol*, 108:1432-1435, 1990、Dengis CA et al, *Exp Brain Res*, 119: 475-482, 1998、Dunn WJ et al, *Ophthalmology*, 93: 470-475, 1986、Flanders M et al, *Can J Ophthalmol*, 22: 212-217, 1987、Gammon JA et al, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 22: 221-226, 1985、Han SH et al, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 38: 68-71, 2001、Holmes JM et al, *J AAPOS*, 5: 370-376, 2001、Hunter DG et al, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 33: 241-246, 1996、Kikkawa DO et al, *Am J Ophthalmol*, 135: 427-431, 2003、Kraft SP et al, *Am Orthopt J*, 39: 89-97, 1989、Moore AP et al editors, *Handbook of botulinum toxin treatment, 2nd edition*, Wiley-Blackwell, 383-403, 2003、Lennerstrand G et al, *Acta Ophthalmol Scand*, 76: 27-37, 1998、McNeer KW, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 27: 3-9, 1990、McNeer KW, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 26: 162-164, 1989、Merino PS et al, *Eur J Ophthalmol*, 24: 147-152, 2014、Metz HS et al, *Am J Ophthalmol*, 112: 381-384, 1991、Metz HS et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226: 141-144, 1988、Murray ADN, *Aust N Z J Ophthalmol*, 17: 239-245, 1989、Petitto VB et al, *Ophthalmology*, 98: 509-513, 1991、Repka MX et al, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 31: 79-83, 1994、Scott AB et al, *Ophthalmology*, 92: 676-683, 1985、Scott AB, *Arch Ophthalmol*, 108: 509-510, 1990、Brin MF et al editors, *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*, Lippincott Williams & Wilkins, 189-195, 2002、Stiglmayer N et al, *Coll Antropol*, 29: 41-46, 2005、Wagner RS et al, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 26: 106-108, 1989、Wutthiphans S et al, *J Med Assoc Thai*, 91: S86-91, 2008、岩重博康ら, *日本眼科学会雑誌*, 90: 1366-1374, 1986、岩重博康ら, *日本眼科学会雑誌*, 99: 232-237, 1995、岩重博康ら, *眼科臨床医報*, 81: 951-961, 1987、大庭正裕ら, *日本眼科学会雑誌*, 103:112-118, 1999

²³⁾ 前回投与（第1治療期の最終投与）後から再投与実施までの期間。

²⁴⁾ 効果持続期間は、「第1治療期又は第2治療期の最終投与後、正面眼位における斜視角の最大変化時の斜視角と比較した変化率で50%より小さい値が最初に観察された時点までの期間」と定義した。

表 8 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）における効果持続期間

	10 PD 以上 20 PD 未満		20 PD 以上 50 PD 未満	
	第 1 治療期	第 2 治療期	第 1 治療期	第 2 治療期
評価例数	10	5	31	10
効果持続時間（日）	86.0 [6.0, 189.0]	63.0 [56.0, NA]	88.0 [58.0, 140.0]	83.5 [6.0, 115.0]

中央値 [95%信頼区間]、NA: 算出不能

5) 最大用量について

機構は、最大用量を 25 単位とすること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（5.3.5.2.1: Scott 試験）で投与された平均投与量は本剤 3.62～6.83 単位であり、最大用量は本剤 125.0 単位であったこと、米国における最大用量は当該試験成績を基に本剤 25 単位と設定されたが、その設定根拠の詳細は不明であることを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: LOC116246 試験）では、初回投与量を 1.25～5.0 単位、追加投与及び再投与時にそれぞれ前回投与量の 2 倍量の投与を可能と設定していたことから、最大で本剤 20.0 単位が投与可能であったが、実際に投与された最大用量は本剤 5.0 単位であったことを説明した。

その上で申請者は、本剤 5 単位を超える用量の必要性について国内の斜視専門医 10 名へ聞き取り調査を行ったところ、6 名の医師が本剤 5 単位を超える投与量が必要との見解を示し、必要とされる最大投与量としては 10 単位が 4 名、15 単位が 2 名であったこと、5 単位を超える用量が必要な患者としては、甲状腺眼症による斜視、強い拘縮が見られる麻痺性斜視及び斜視角の大きい患者が挙げられ、本剤の投与対象のうちそれらの患者の割合は 1～20%であったことを説明した。そして申請者は、甲状腺眼症に対する治療としては、活動期には免疫抑制療法が施行され（Wiersinga WM et al, *Trends Endocrinol Metab*, 13: 280-287, 2002）、その後、非活動期へ移行してから少なくとも 6 ヶ月以上経過した後手術が行われる（Bartalena L et al, *Eur J Endocrinol*, 158: 273-285, 2008）が、免疫療法の奏効割合は約 80%であり（Bartalena L et al, *Eur J Endocrinol*, 158: 273-285, 2008）、十分な効果が得られない患者も存在すること、症状が再燃する場合もあることから、手術が可能となるまでの間の治療法としては本剤による治療以外に選択肢がないことを説明した。さらに申請者は、甲状腺眼症等の内分泌障害に伴う斜視では通常のコモングラビシドと比較して多くの投与量が必要であり、その理由として外眼筋の肥大及び筋線維化・拘縮が本剤の効果に影響した可能性が指摘されていること（Scott AB, *Doc Ophthalmol*, 58: 141-145, 1984、Dunn WJ et al, *Ophthalmology*, 93: 470-475, 1986）、実際に内分泌障害による斜視を対象として本剤の有効性及び安全性を検討した公表文献 3 報²⁵⁾における最大用量はそれぞれ 5、15 及び 20 単位であったことを説明した。また申請者は、強い拘縮が見られる麻痺性斜視及び斜視角の大きい患者については、通常手術が優先されるが、手術で効果が認められない患者では、手術既往眼に筋の癒着・癒着を認めることが多く、手術効果の予測が困難であるため、再々手術が必要となるリスクがあること（岩重博康, *眼科手術*, 5: 181-184, 1992、木村亜紀子, *あたらしい眼科*, 27: 1659-1664, 2010）を説明した。

さらに申請者は、海外臨床試験では、23.4%（531/2273 例）の被験者に本剤 0.14 単位/kg 超（10 歳以下の小児）又は 5.0 単位以上（成人）の用量が投与されたが、安全性に大きな問題は認められ

²⁵⁾ Dunn WJ et al, *Ophthalmology*, 93: 470-475, 1986、Kikkawa DO et al, *Am J Ophthalmol*, 135: 427-431, 2003、Stiglmayer N et al, *Coll Antropol*, 29: 41-46, 2005

なかったこと、国内外の公表文献²⁶⁾では最大 25 単位まで本剤が投与された経験があり、安全性に大きな問題は認められていないことを説明した。また申請者は、米国 Allergan 社の所有する安全性データベース（1990 年 1 月 1 日～2013 年 12 月 31 日、10645943～14923963 人・年）¹²⁾において、本剤 5 単位を超える用量が投与された患者で報告された有害事象は眼瞼下垂 4 例、適応外使用、斜視及び先天性斜視各 3 例であり、重篤な有害事象は斜視の 3 例のみであったこと、本剤 5 単位以下の用量においても重篤な斜視は 4 例認められていることを説明した。

以上より申請者は、申請時用法・用量においては、最大用量を本剤 25 単位と設定したが、国内第Ⅲ相試験では本剤 5.0 単位を超える用量における有効性及び安全性は検討していないこと、斜視専門医への聞き取り調査で本剤 25 単位が必要との見解を示した医師はいなかったことを踏まえ、最大用量として 25 単位を設定する必要性はないと考えることを説明した。その上で申請者は、甲状腺眼症による斜視、強い拘縮が見られる麻痺性斜視、斜視角の大きい患者等の患者集団においては本剤 5 単位を超える用量が必要と考えられ、また、これらの患者では本剤による治療以外に治療選択肢がないこと、米国で最大用量を 25 単位として承認されて以降、世界各国で斜視患者に本剤が使用されていること、海外製造販売後安全性情報からは、高用量に特徴的な事象の発現は認められておらず、また、重篤な有害事象の発現状況に用量依存性は認められていないことから、本剤の最大用量は、多くの患者に対応できる 10 単位と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、水平斜視患者における初回投与量、追加投与量及びその投与間隔並びに再投与量及びその投与間隔については、大きな問題はないと考える。また機構は、上下斜視患者における初回投与量について、日本人患者における検討は行われていないものの、水平斜視患者と本剤の作用機序は共通していると考えられること、日本人水平斜視患者においては米国と同様の用量で本剤の有効性が示されていることを踏まえれば、上下斜視患者においても米国と同様の初回投与量を設定することは可能と考える。そして機構は、外転神経麻痺患者における初回投与量について、国内第Ⅲ相試験では外転神経麻痺患者も水平斜視と同一の用法・用量を設定していたが、自然寛解することも多いと報告されていることを踏まえ、1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺患者における初回投与量の設定に大きな問題はないと考える。一方で機構は、本剤の最大用量について、海外においては最大 25 単位まで投与可能と設定されているものの、その詳細な設定根拠は不明であること、国内第Ⅲ相試験において本剤 25.0 単位を投与した経験はないこと、斜視専門医への聞き取り調査から本剤 25 単位までの増量の必要性は示されていないことから、本邦における最大用量を本剤 25 単位と設定する必要性は低いと考える。その上で機構は、国内第Ⅲ相試験において投与された最大用量は本剤 5.0 単位であったが、甲状腺眼症による斜視患者や強い拘縮が見られる麻痺性斜視患者等、国内第Ⅲ相試験から除外されていたものの本剤 5 単位を超える用量が必要である患者は存在すると考えられること、当該患者における治療選択肢

²⁶⁾ Abbasoglu OE et al, *Eye*, 10: 385-391, 1996, Carruthers JDA et al, *Arch Ophthalmol*, 108:1432-1435, 1990, Flanders M et al, *Can J Ophthalmol*, 22: 212-217, 1987, Gammon JA et al, *J Ophthalmic Nurs Technol*, 5: 51-57, 1986, 岩重博康ら, *日本眼科学会雑誌*, 90: 1366-1374, 1986, 岩重博康ら, *日本眼科学会雑誌*, 99: 232-237, 1995, 岩重博康, *あたらしい眼科*, 8: 1885-1891, 1991

は限られていることを踏まえると、本剤 5 単位で効果不十分な場合の治療選択肢として本剤 10 単位への増量を可能することに意義はあるものとする。

以上より機構は、本剤の斜視に対する用法・用量は以下のとおりと設定することが適切と考えるが、最終的な用法・用量については、専門協議における検討を踏まえて判断したい。

[用法・用量] (下線部: 申請時からの変更点)

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか 1 つの筋に 1.25~2.5 単位

(2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか 1 つの筋に 1.25~2.5 単位

(3) 20~50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合: 外眼筋のうちいずれか 1 つの筋に 2.5~5.0 単位

(4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合: 内直筋に 1.25~2.5 単位

・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

・1 回の投与における 1 投与筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

(8) 製造販売後の検討事項について

機構は、水平斜視患者を対象とした国内臨床試験成績、既承認効能・効果における安全性情報等を踏まえると、過敏症反応、眼障害、痙攣発作、中和抗体の産生、痙攣性斜頸患者における嚥下障害、遠隔部位への作用、転倒の発現状況、神経筋障害を有する患者へ投与した際の安全性、筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、患者背景が有効性及び安全性に及ぼす影響及び眼瞼下垂等の斜視に特有の眼障害の発現状況についても併せて情報収集する必要があると考える。

さらに機構は、本剤の有効成分はボツリヌス毒素であること、斜視に対する本剤の使用にあたっては本適応特有の投与手技が必要となることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師のみが本剤を使用可能となるよう適切な方策を講じる必要があると考える。また機構は、本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう適切な方策を講じる必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された斜視患者全症例を対象に、目標症例数 300 例、1 症例当たりの観察期間を最長 1 年間とする全例調査を実施予定であることが説明されている。

これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したい。

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: LOC116246 試験）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

提出された資料から、斜視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。本剤は、斜視の治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義があると考え。また、本剤の効能・効果及び用法・用量については、専門協議においてさらに検討する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 27 年 5 月 19 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 26 年 7 月 25 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、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) 用法・用量について

本剤の最大用量を 10 単位と設定すべきとの機構の考えは専門協議においても支持されたことから、機構は、本剤の用法・用量について、本剤の投与対象筋を明確にし、記載整備した上で、以下のとおり変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]（下線部: 申請時からの変更点）

通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合: 上直筋又は下直筋に 1.25~2.5 単位

(2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合: 内直筋又は外直筋に 1.25~2.5 単位

(3) 20~50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合: 内直筋又は外直筋に 2.5~5.0 単位

(4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合: 内直筋に 1.25~2.5 単位

・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3 ヶ月以内の再投与は避けること。

・1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、筋電計を用いた外眼筋への本剤の投与には特に高度な解剖学的知識や施注手技が必要であることから、既承認効能・効果と同様の講習会の受講だけでなく、眼科専門医の資格を有することも本剤投与可能医師の資格取得の条件に加えるべきとの意見が専門委員より示された。これを踏まえ機構は、本剤の適正使用のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、専門的知識・経験のある医師による本剤の使用を確保するために、本剤使用可能医師の資格付与のための条件として、講習会の受講に加えて、眼科専門医であることも設定することを説明した上で、施注手技の難易度を鑑み、講習会は既承認効能・効果と異なりライブ形式のみに限定すること、講習会では、斜視の概要、評価方法及び各種治療法、治療対象筋の解剖、用法・用量、施注時の注意点（ビデオを用いた解説を含む）、国内臨床試験成績並びに安全性情報について解説することを説明した。さらに申請者は、関連学会と協力して共催セミナー等を通じ、筋電図測定技術及び斜視に関する診断及び治療法に関する啓発並びに本剤の安全性及び適正使用に関する情報提供を行うことを説明した。また申請者は、既承認効能・効果と同様に、失活・廃棄の管理及び適切な投与対象患者への投与に関する流通管理を行うことを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、審査報告（1）の「Ⅱ. 2. <審査の概略>（8）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表9に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表10に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 過敏感反応 神経筋障害を有する患者への投与 中和抗体の産生 痙性斜頸における嚥下障害 遠隔筋への影響 眼障害 痙攣発作 	<ul style="list-style-type: none"> 筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヶ月間隔で投与したときの相互作用 転倒 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（斜視） 使用成績調査（斜視）（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 流通管理 失活・廃棄の管理 医療従事者向け資材の作成、提供 患者向け資材の作成、提供 市販直後調査（斜視）による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項²⁷⁾を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

²⁷⁾ 「痙性斜頸における嚥下障害」及び「転倒」については、それぞれ痙性斜頸患者並びに下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者におけるリスクに基づき設定されているため、除く。

申請者は、斜視患者を対象として、表 11 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 11 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	斜視患者を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	斜視と診断され、斜視に対して初めて本剤が投与された全症例
観察期間	最長 1 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> • 患者背景（年齢、性別、偏位の方向、斜視の分類、発症年齢、病因、斜視角、合併症等） • 本剤の投与状況（投与量、投与量変更理由、中止・終了理由等） • 斜視に対する前治療及び併用療法 • 有害事象の発現状況 • 肺機能検査、抗体検査の実施の有無及び結果 • 正面眼位における斜視角、有効性総合評価

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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。
3. 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。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定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、斜視

（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

【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1～2cm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。

【斜視】

通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

(1) 上下斜視の場合: 上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位

(2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合: 内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位

(3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合: 内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位

(4) 1ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合: 内直筋に1.25～2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、3ヶ月以内の再投与は避けること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

(下線部今回追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 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。
3. 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。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。