

ボトックス注用50単位
ボトックス注用100単位

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

臨床に関する概括評価の目次

	頁
2.5. 臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1. 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1. はじめに.....	1
2.5.1.2. 腋窩多汗症の病態および疫学.....	1
2.5.1.3. 治療の現状と問題点.....	2
2.5.1.4. A型ボツリヌス毒素の薬理学的分類.....	4
2.5.1.5. 本邦において承認された効能・効果.....	5
2.5.1.6. 臨床開発計画.....	5
2.5.1.7. 規制当局によるガイダンスおよび助言.....	8
2.5.1.8. 治験の倫理的実施.....	10
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	11
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価.....	12
2.5.4. 有効性の概括評価.....	13
2.5.4.1. 有効性の評価方法.....	15
2.5.4.1.1. 対象患者.....	15
2.5.4.1.2. 試験デザイン.....	15
2.5.4.1.3. 評価項目および評価方法.....	16
2.5.4.1.4. 解析計画の概要.....	22
2.5.4.2. ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性.....	23
2.5.4.3. 有効性の成績.....	24
2.5.4.3.1. 全試験を通しての有効性の評価.....	24
2.5.4.3.1.1. 重量測定法による発汗重量.....	24
2.5.4.3.1.2. 多汗症疾患重症度評価尺度（HDSS）.....	28
2.5.4.3.1.3. 被験者の満足度.....	29
2.5.4.3.1.4. 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）.....	30
2.5.4.3.1.5. Minorのヨードデンプン法による発汗面積.....	32
2.5.4.3.1.6. SF-12健康調査票.....	33
2.5.4.3.1.7. 多汗症の影響に関する質問票.....	33
2.5.4.3.1.8. 患者日誌スコア.....	33
2.5.4.3.1.9. 効果持続期間.....	34

2.5.4.3.2. 反復投与での有効性.....	35
2.5.4.3.3. 部分集団における有効性.....	36
2.5.4.4. 中和抗体の産生.....	36
2.5.4.5. 推奨用法・用量に関する考察.....	37
2.5.4.6. 有効性の結論.....	39
2.5.5. 安全性の概括評価.....	40
2.5.5.1. 序文.....	40
2.5.5.2. 安全性の評価方法.....	42
2.5.5.3. 曝露状況および人口統計学的特性.....	44
2.5.5.3.1. 曝露状況.....	44
2.5.5.3.2. 人口統計学的特性.....	46
2.5.5.4. 有害事象.....	47
2.5.5.4.1. 比較的好くみられる有害事象.....	47
2.5.5.4.1.1. 単回投与でみられた有害事象.....	47
2.5.5.4.1.2. 全期間にみられた有害事象.....	51
2.5.5.4.1.3. 投与回ごとにみられた有害事象.....	53
2.5.5.5. 死亡、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象.....	56
2.5.5.5.1. 死亡.....	56
2.5.5.5.2. その他の重篤な有害事象.....	56
2.5.5.5.3. 重要な有害事象の分析.....	56
2.5.5.5.3.1. 試験中止に至った有害事象.....	56
2.5.5.5.3.2. 注目すべき有害事象.....	57
2.5.5.5.3.2.1. 腋窩以外の発汗.....	57
2.5.5.5.3.2.2. 遠隔部位での作用に関連した有害事象.....	58
2.5.5.6. 臨床検査、バイタルサイン、心電図.....	60
2.5.5.7. 部分集団での安全性.....	60
2.5.5.8. その他の安全性に関する情報.....	62
2.5.5.8.1. 薬物相互作用.....	62
2.5.5.8.2. 妊娠および授乳時の使用.....	62
2.5.5.8.3. 過量投与、薬物乱用、中止の影響.....	63
2.5.5.8.4. 自動車運転および機械操作に対する影響または 精神機能の障害.....	63

2.5.5.9. 世界における市販後使用経験.....	64
2.5.5.9.1. CCDS改訂の概要および対応（承認申請後）	64
2.5.5.10. 安全性の結論	66
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論	67
2.5.6.1. 本剤のベネフィット	67
2.5.6.2. 本剤のリスク	68
2.5.6.3. 結論.....	70
2.5.7. 参考文献.....	71

2.5 の略号等一覧

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
BTX	GSK1358820
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research (生物学的製剤評価研究センター)
CCDS	Company Core Data Sheet (企業中核データシート)
CTD	Common Technical Document
DLQI	Dermatology Life Quality Index [®] (皮膚の状態に関するアンケート)
ETS	Endoscopic Thoracic Sympathectomy (内視鏡的胸部交感神経遮断術)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
HDSS	Hyperhidrosis Disease Severity Scale (多汗症疾患重症度評価尺度)
ITT	Intent-to-Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
MedDRA/J	日本語版 MedDRA
mITT	modified Intent-to-Treat
ODT	Occlusive Dressing Technique [密封 (包帯療) 法]
PP	Per Protocol
PPS	Per Protocol Set (治験実施計画書に適合した解析対象集団)
PSUR	Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)
QOL	Quality of Life (生活の質)
SD	Standard Deviation (標準偏差)
SP	Safety Population (安全性解析対象集団)

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. はじめに

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る。その作用に着目した Scott らは、サル之眼筋に A 型ボツリヌス毒素を投与することで眼位を変化させうることを見出し、斜視治療など臨床応用への道を開いた[Scott, 1973]。その後、Allergan 社は A 型ボツリヌス毒素に関する研究、開発、製造および販売などの権利を Scott より承継し、1989 年に米国にて斜視および眼瞼痙攣の承認を取得して以来、2012 年 6 月現在世界 85 ヶ国で様々な疾患に対して承認を取得している。

日本においては 20 年 月に GSK1358820 (販売名：ボトックス[®]注用 50/100 単位、以下、本剤) の製造販売承認元であるアラガン株式会社からグラクソ・スミスクライン株式会社へ本剤の製造販売承認の承継を行い、これまで、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、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、上肢痙縮および下肢痙縮の適応症について承認を取得している。また、本剤の腋窩多汗症の適応に関しては、未承認薬・適応外薬に係る開発の要望を受け、「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判断され、グラクソ・スミスクライン株式会社に対して開発要請 (医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号、平成 22 年 5 月 21 日) されたものである。本章は、「重度の原発性腋窩多汗症」を効能・効果とする承認事項一部変更承認取得を目的とした本剤の臨床開発に関する情報をまとめたものである。

2.5.1.2. 腋窩多汗症の病態および疫学

ヒト汗腺には、エクリン汗腺、アポクリン汗腺およびアポエクリン汗腺が存在するが、多汗症の原因となる汗はこのうちエクリン汗腺から分泌される[嵯峨, 2007]。エクリン汗腺はコリン作動性神経により調節されており、アセチルコリンがエクリン汗腺のシナプス後膜におけるムスカリン受容体を刺激することにより発汗を誘発すると考えられている[Schlereth, 2009; Gelbard, 2008]。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, 2002; Stolman, 1998]、全身の発汗が増加する全身性多汗症と体の一部のみの発汗量が増加する局所性多汗症に分類される。また、それぞれの多汗症には原因疾患がない「原発性 (特発性) 多汗症」と、感染、内分泌の疾患、脊髄損傷などの他の疾患に起因して発症する「続発性 (二次性) 多汗症」がある。原発性多汗症は、手掌、足底、腋窩という限局した部位から過剰な発汗を認めることが多い。腋窩に多汗症がみられるのが「腋窩多汗症」である (図 2.5.1-1) [Strutton, 2004; 田中, 2010a]。

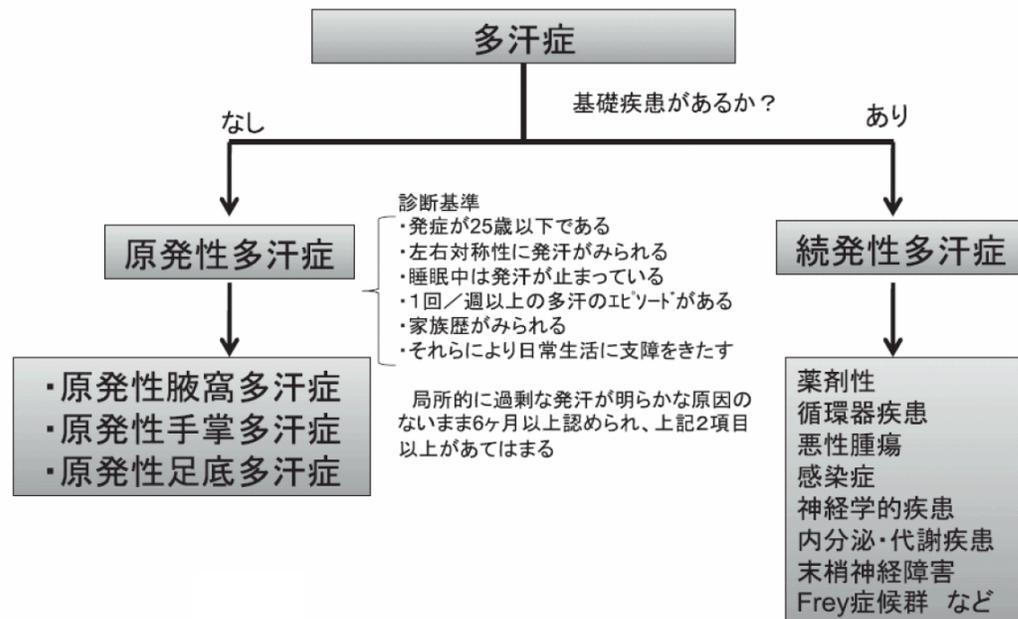


図 2.5.1-1 多汗症の診断アルゴリズム

Data source: [田中, 2010a]

腋窩は精神性発汗と温熱性発汗の共存する特殊な環境下にあり、腋窩多汗症では左右対称性に腋窩の多汗がみられ、下着やシャツにしみができるほどとなる。また、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、仕事や社交、身体的活動、レジャーなどの日常生活および社会生活において制限があるばかりでなく、心理的また精神的苦痛をきたす難治性疾患である[Strutton, 2004; 田中, 2010a; Hornberger, 2004]。

米国における疫学調査では、必要な回答が得られた 96,500 世帯、234,500 名を解析対象とした結果が報告され、その調査結果より 780 万人（人口の 2.8%）が多汗症で、腋窩多汗症は約 400 万人（人口の 1.4%）、そのうち日常生活に影響がある腋窩多汗症は 130 万人（人口の 0.5%）であると推定されている[Strutton, 2004]。

本邦での疫学調査は、企業や学校 19 ヲ所、5～64 歳を対象にアンケート調査を行い、有効回答 5,807 名を解析対象とした結果が報告されている[田中, 2010b]。本調査の中で「汗」で日常生活に支障をきたすほど困っていると回答した人は約 14%、そのうち基礎疾患を持たない原発性の局所多汗症（手足、足底、腋窩）の患者は 741 名であり、腋窩多汗症の罹患率は 5.75%であったと報告されている。原発性局所多汗症患者のうち、多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale : HDSS）スコアによる評価において重症の指標となる 3 または 4 を訴えた割合は約 45%であった。以上の結果から本邦においては約 358 万人が日常生活に影響がある腋窩多汗症と推定されている[田中, 2010b]。

2.5.1.3. 治療の現状と問題点

海外ガイドラインでの腋窩多汗症の治療アルゴリズムを、図 2.5.1-2 に示す。海外のガイドラインにおいては、市販の制汗剤、塩化アルミニウムによる適切な外用治療から開始し、外用治療による効果が不十分な患者に対して A 型ボツリヌス毒素による治療が推奨されて

いる[Hornberger, 2004]。さらにその他の治療で効果が得られない患者に対して、内視鏡的胸部交感神経遮断術（Endoscopic Thoracic Sympathectomy : ETS）や汗腺を除去する手術などの手術療法が最終的な治療法と位置付けられている。また、イオントフォーシス（発汗部位を水道水に浸し、そこに弱電流を流して電気分解を起こし、汗腺からの汗の生成を抑制する治療）および抗コリン剤の内服は、特定の患者において、手術療法を施行する前に試してもよいと示されている。

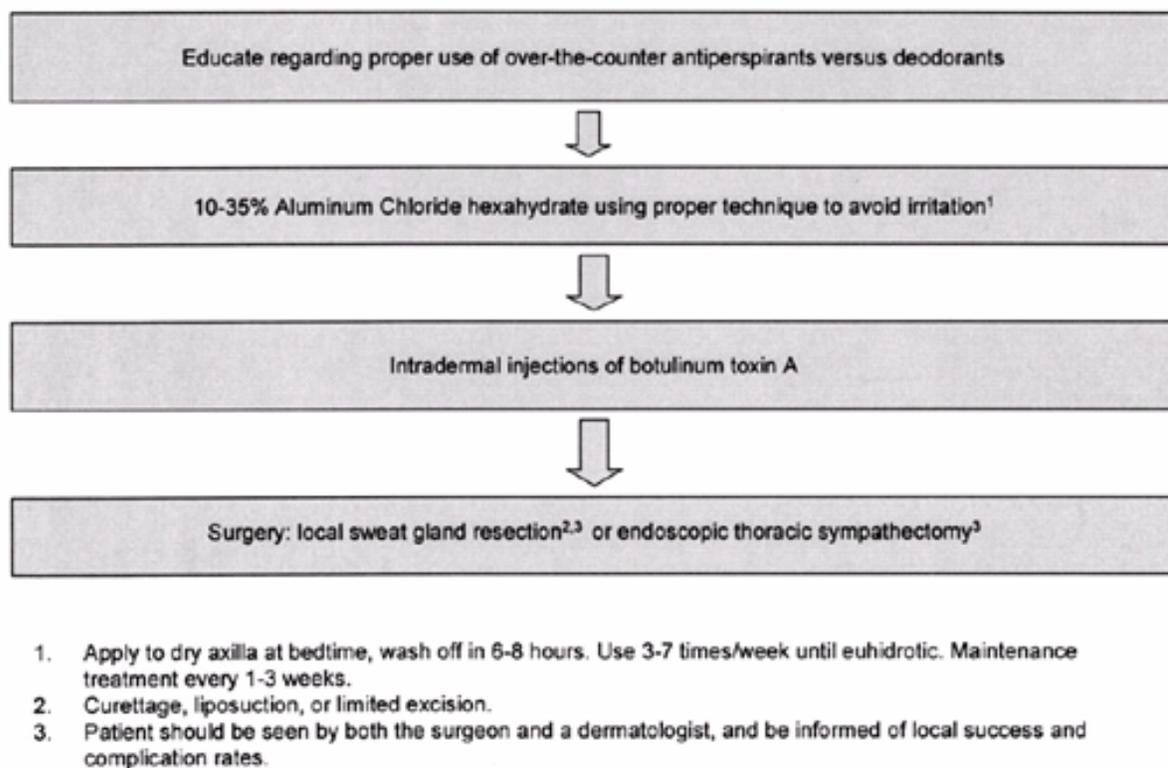


図 2.5.1-2 腋窩多汗症の治療アルゴリズム（海外）

Data source: [Hornberger, 2004]

本邦では、多汗症は難治性疾患として認識されておらず、未治療もしくは美容クリニック、エステティックサロンなどで対症的な処置がなされているのが現状である。このような背景から本邦においても重症度に応じた適切な治療が行われるように、診断基準および診療ガイドラインが策定された[田中, 2010a]。国内ガイドラインでの腋窩多汗症の治療アルゴリズムを、図 2.5.1-3 に示す。本ガイドラインでは、治療は、塩化アルミニウムの単純外用または密封（包帯療法）法（Occlusive Dressing Technique : ODT）をまず選択することが推奨されている。イオントフォーシスは腋窩に対しては推奨されず、塩化アルミニウム単純外用/ODT で効果がない場合、第 2 選択として A 型ボツリヌス毒素が推奨されている。A 型ボツリヌス毒素については欧米では非常に推奨度の高い治療であるが、本邦では保険適応外であるため推奨度は B~C1 とされている。次の選択療法として ETS があるが、有効ではあるものの、外用療法や A 型ボツリヌス毒素の可逆的治療でもコントロールが比較的望めるということから強くは勧められていない。いずれもエビデンスレベルがやや低いが、神経ブロック、レ

ーザー療法、抗コリン剤などの内服療法、精神（心理）療法なども用いてもよいとされている。

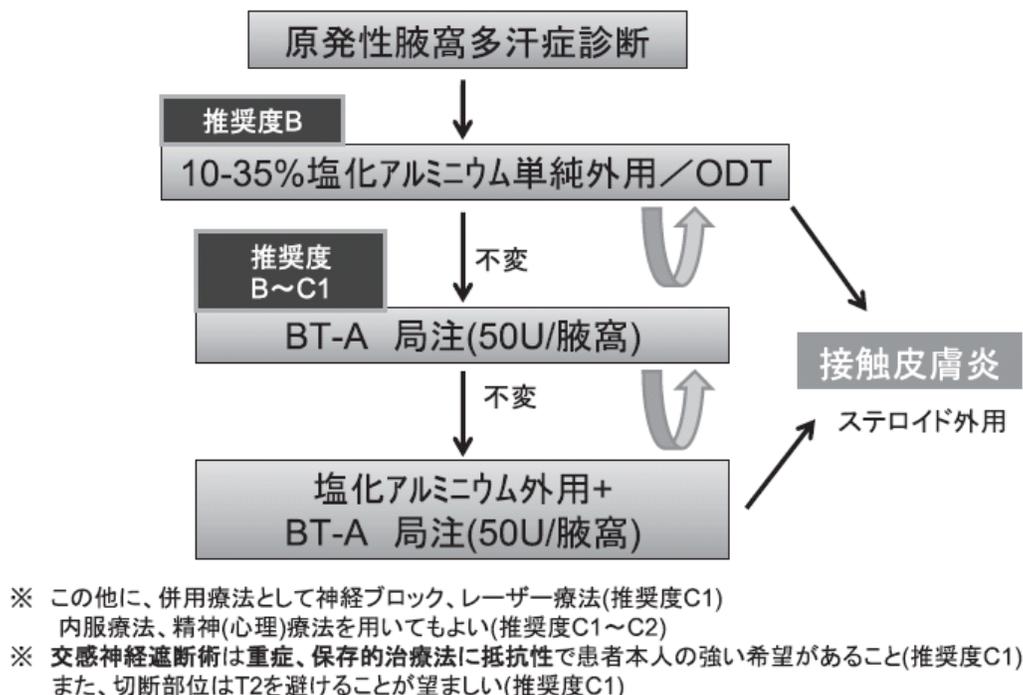


図 2.5.1-3 腋窩多汗症の治療アルゴリズム（国内）

Data source: [田中, 2010a]

現在、本邦および海外で実施されている治療の問題点については、以下のような点があげられる。

- 塩化アルミニウム外用：刺激性皮膚炎など皮膚のかぶれやかゆみが見ることがあり、長期的に使用することが難しい場合がある。そのため、治療の休止、ステロイド外用などで対応する必要がある。保険適応のある外用薬がなく院内製剤として処方されているのみである。
- イオントフォレーシス：腋窩には施行が難しく、皮膚刺激を引き起こすことがある。
- 抗コリン剤の内服療法：副交感神経からのアセチルコリンの放出をも遮断するため口渇、眠気、悪心などの副作用が発現する。したがって、効果を期待して増量すると副作用が増強するため、満足する効果が得られるほどの増量ができない。
- ETS、汗腺除去などの手術療法：いずれの手術においても他の部位から異常発汗が起こる代償性発汗が問題となる。不可逆的療法である。

2.5.1.4. A型ボツリヌス毒素の薬理学的分類

- 治験薬コード：GSK1358820
- 一般名：（和）A型ボツリヌス毒素（英）Botulinum Toxin Type A
- 本質：ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生される単純タンパク質
- 構造：神経毒素、血球凝集素および非神経毒素－非血球凝集素からなる複合体

本剤は、ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) により産生される A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。本剤は運動神経または交感神経終末の受容体部位に結合して神経終末内に入り込み、アセチルコリン放出を抑制することで神経筋伝達を阻害する。具体的には、神経終末内で小胞と結合してアセチルコリンを放出させるのに重要な役割を果たしている 25kD までのシナプトソーム関連タンパク質 (SNAP-25) を神経毒素が切断する [Simpson, 1989; Simpson, 1981]。エクリン汗腺はおもにコリン作動性神経により調節されていることから、多汗症の治療に際しては、コリン作動性神経およびエクリン汗腺の接合部において、神経終末部からのアセチルコリン放出を抑制し、神経伝達を阻害することにより、局所的な発汗量低下作用を示す [Campanati, 2003; Skroza, 2011]。

2.5.1.5. 本邦において承認された効能・効果

本邦において本剤 (販売名：ボトックス®注用 50/100 単位) は眼瞼痙攣を効能・効果として 1996 年 10 月 9 日に輸入承認され、その後、効能追加として片側顔面痙攣、痙性斜頸、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、上肢痙縮および下肢痙縮の適応症について承認を取得している (表 2.5.1-1)。本剤は骨格筋弛緩作用のみならず、平滑筋への作用、分泌腺 (汗腺など) への作用、直接の鎮痛作用が知られるようになり、海外では、過活動膀胱、片頭痛の予防投与などについても承認されている。現在までに本剤の有効性が報告された病態は 200 を優に超えるとされる [目崎, 2007]。

表 2.5.1-1 本邦において承認された効能・効果とその承認日

適応	承認日
眼瞼痙攣	1996 年 10 月 9 日
片側顔面痙攣	2000 年 1 月 18 日
痙性斜頸	2001 年 6 月 20 日
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	2009 年 2 月 23 日
上肢痙縮、下肢痙縮	2010 年 10 月 27 日

2.5.1.6. 臨床開発計画

海外では、おもに欧州および米国で実施された臨床試験により構築された臨床データパッケージ (表 2.5.1-2) を用いて、2012 年 6 月現在米国、英国、フランス、ドイツを初めとして世界 69 カ国で腋窩多汗症に対して 50 単位/片腋窩の用量にて承認が得られている (多汗症として承認されている 13 カ国を含む)。

欧州では、両側の持続性原発性腋窩多汗症患者を対象とし、本剤 50 単位/片腋窩またはプラセボを単回投与した際の有効性および安全性を評価したプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (191622-505 試験) および本試験の被験者に引き続き最大 3 回まで反復投与する非盲検試験 (191622-506 試験) が実施され、申請資料とされた。米国では上述した 2 試験に加え、重量測定法の評価者間および評価者内の信頼性の確認を行った 191622-015 試験、および両側の持続性原発性腋窩多汗症患者を対象とし、本剤 75 単位/片腋窩、50 単位/片腋窩またはプラセボを反復皮内投与した際の有効性および安全性を評価したプラセボ対照二重盲検比

較試験（191622-016 試験）が申請資料として用いられている。これらの試験のうち、本剤が投与された 191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験を本邦における用量設定の妥当性を示す試験として評価試験とすることとした。

表 2.5.1-2 海外における承認申請時の臨床データパッケージ

国名	臨床データパッケージ				承認時期	承認効能・効果
	191622-505	191622-506	191622-016	191622-015		
米国	○	○	○	○	2004 年 7 月	局所薬で十分な効果が得られない重度の原発性腋窩多汗症の治療
英国	○	○			2001 年 7 月	制汗剤や汗止めによる局所治療では効果が得られない重度の腋窩多汗症治療
フランス	○	○			2003 年 7 月	外用剤で効果がなく心理的および社会的に重要な影響がある重症腋窩多汗症
ドイツ	○	○			2003 年 8 月	日常生活に影響があり外用剤で効果がない持続性の重症原発性腋窩多汗症

上述の海外臨床試験を踏まえ、本邦における臨床開発計画として、海外で実施された臨床試験と同様に成人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした試験を計画した（LOC114078 試験）。本試験では、本剤 50 単位/片腋窩を投与した際の有効性について重量測定法による発汗重量を指標として、プラセボに対する優越性を検証し、さらに本剤を初回投与を含め最大 2 回反復投与した際の有効性および安全性を検討し、評価試験とすることとした。

その他、海外において Allergan 社が実施した原発性腋窩多汗症患者を対象として本剤を投与した全臨床試験のうち、上述した海外臨床試験以外の 191622-046 試験、191622-513 試験および 191622-075 試験については参考試験とし、本邦における臨床データパッケージを構成することとした（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3 臨床データパッケージ

試験番号	試験実施場所/ 試験施設数	試験デザイン	投与方法 用法・用量 試験期間	被験者数
【国内臨床試験】（評価試験）				
LOC114078	日本/14 施設	<二重盲検期> 第Ⅲ相 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 <非盲検期> 非盲検 非対照	プラセボまたは本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に単回投与 16~24 週間 再投与基準を満たした場合、本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に皮内投与 初回投与から 40 週間 試験期間：2010/4 - 2011/8 (二重盲検期含む)	本剤：78 プラセボ：74
【海外臨床試験】（評価試験）				
191622-505	ドイツ/7 施設 英国/6 施設 ベルギー/2 施設 スイス/2 施設	第Ⅲ相 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	プラセボまたは本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に単回投与 16 週間 試験期間：1999/4 - 2000/3	本剤：242 プラセボ：78
191622-506	ドイツ/6 施設 英国/6 施設 ベルギー/2 施設	第Ⅲ相 非盲検、非対照 191622-505 試験の 継続試験	本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に、最低 16 週間の投与間隔で最大 3 回まで投与可能 52 週間 試験期間：1999/8 - 2001/1	207
191622-016	米国/17 施設 カナダ/1 施設	第Ⅲ相 二重盲検 無作為化 プラセボ対照	プラセボ、本剤 50 単位または 75 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に、最低 8 週間の投与間隔で最大 6 回まで投与可能 52 週間 試験期間：2001/4 - 2002/10	本剤 75 単位： 110 本剤 50 単位： 104 プラセボ：108
【海外臨床試験】（参考試験）				
191622-046	米国/16 施設 カナダ/1 施設	後期第Ⅲ相 非盲検、非対照 191622-016 試験の 継続試験	本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に、最低 8 週間の投与間隔で最大 18 回まで投与可能 36 ヲ月 試験期間：2002/2 - 2005/10	193
191622-513	米国/8 施設 ドイツ/8 施設 スウェーデン/2 施設 英国/4 施設	後期第Ⅲ/Ⅳ相 非盲検、非対照	本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 1~2 cm 離れた部位に等量ずつ、最低 4 ヲ月の投与間隔で最大 8 回まで投与可能 36 ヲ月 試験期間：2003/11 - 2007/4	424
191622-075	米国/11 施設 カナダ/5 施設	第Ⅳ相 非盲検、非対照	12~17 歳の患者を対象に、本剤 50 単位を各腋窩の皮内の 10~15 ヲ所に、最低 8 週間の投与間隔で最大 6 回まで投与可能 52 週間 試験期間：2005/8 - 2007/6	144

これらの臨床成績のうち、有効性に関しては国内で実施した LOC114078 試験、海外で実施した 191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験の成績を用いて評価した (2.5.4)。中和抗体の産生では、評価試験に加え参考試験とした海外 3 試験の結果も用いた (2.5.4.4)。

また、安全性に関しては表 2.5.1-3 に示した国内 1 試験および海外 6 試験の計 7 試験の成績を用いて評価した (2.5.5)。

2.5.1.7. 規制当局によるガイダンスおよび助言

20 年 月 日にグラクソ・スミスクライン株式会社が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。

本相談は、本邦での申請時の臨床データパッケージ、計画している臨床試験の試験デザインおよび有効性の副次的評価に用いる予定の HDSS の日本語版作成手順に対して助言を求めたものであった。

機構からの助言のおもな内容は以下のとおりであった (1.13.2)。

1. 臨床データパッケージについて

本邦での特発性腋窩多汗症の効能・効果取得のために、評価試験として現在予定している () および ()、 () および ()、参考試験として ()、 ()、 () および () 承認申請することは可能と考える。ただし、 () においても本剤の () および () および ()、 () と考える。

2. 第Ⅲ相試験計画について

● 用法・用量および主要評価項目について

用法・用量として本剤 () と設定すること、 () に異論はない。

● 有効性の観察期間について

() において、本剤の () と考えており、本剤の ()、 () と考える。

● 追加投与の基準と追加投与後観察期間について

本剤を () および ()、 () と考えており、 ()、 () および ()、 () と考える。な

お、[redacted]、[redacted]
 [redacted]と考える。
 [redacted]、本剤を [redacted]
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、本剤の [redacted]
 [redacted]、[redacted]が適
 切である。

- 追加投与を実施する対象患者について
 追加投与を実施する対象患者については、[redacted]
 [redacted]が適切と考える。
- 中和抗体評価について
 [redacted]本剤の [redacted]と考える。

上記の内容を適切に反映し実施した [redacted]において、本剤の [redacted]、
 [redacted]、[redacted]本剤の [redacted]および [redacted]
 [redacted]と考えるが、[redacted]、[redacted]
 [redacted]と考える。 [redacted]
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
 [redacted]、[redacted]と考える。

3. 有効性評価項目の翻訳のバリデーションについて
 [redacted]の翻訳バリデーションについて、[redacted]
 [redacted]に異論はないが、[redacted]
 [redacted]と考える。

これらの助言を受けて、対面助言終了後（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）に [redacted]計画につ
 いて改訂案を提示し機構はそれを了承した。本剤を [redacted]および [redacted]
 を評価するために、[redacted]または [redacted]のいずれかを投与し観察を行い、 [redacted]
 [redacted]、[redacted]、[redacted]
 [redacted]本剤を投与することとした。 [redacted]
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、
 [redacted]（ [redacted]）とすることとした。 [redacted]
 [redacted]、[redacted]観察
 を行うこととした。また、 [redacted]評価することとした。なお
 [redacted]翻訳バリデーションについて、 [redacted]
 [redacted]、[redacted]が翻訳内容を確認したのちに、 [redacted]
 [redacted]確認することとした。

2.5.1.8. 治験の倫理的実施

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施された。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

新たな試験を実施しなかったことから、該当する資料はない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

新たな試験を実施しなかったことから、該当する資料はない。

2.5.4. 有効性の概括評価

GSK1358820（以下、BTX）の腋窩多汗症に対する有効性の評価試験は、以下の国内1試験および海外3試験の計4試験とした。

評価試験

- <国内>第Ⅲ相 : LOC114078 試験（二重盲検試験、非盲検期を含む）
- <海外>第Ⅲ相 : 191622-505 試験（二重盲検試験）
- 191622-506 試験（非盲検試験）
- 191622-016 試験（二重盲検試験）

国内試験は二重盲検でプラセボ対照の第Ⅲ相試験である LOC114078 試験、海外試験は二重盲検でプラセボ対照の第Ⅲ相試験である 191622-505 試験および 191622-016 試験ならびに非盲検の第Ⅲ相試験である 191622-506 試験を用いた。いずれの試験も原発性腋窩多汗症の成人患者（国内 20 歳以上、海外 18 歳以上）を対象として実施し、191622-505 試験は単回投与、LOC114078 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験は反復投与試験であった。BTX の投与量は、191622-016 試験のみ 75 単位／片腋窩（左右腋窩合わせて 150 単位）または 50 単位／片腋窩（左右腋窩合わせて 100 単位）の 2 用量とし、その他 3 試験はすべて 50 単位／片腋窩（左右腋窩合わせて 100 単位）の 1 用量であった（以下、本項では片腋窩の用量で表記する）。

この他に、以下の海外 3 試験を安全性の参考試験とした。ただし、本項の中和抗体の産生（2.5.4.4）では、評価試験に加え参考試験の結果も用いた。

参考試験

- <海外>後期第Ⅲ相 : 191622-046 試験（非盲検試験）
- 後期第Ⅲ/Ⅳ相 : 191622-513 試験（非盲検試験）
- 第Ⅳ相 : 191622-075 試験（非盲検試験）

有効性および安全性評価に用いた臨床試験の概要を、表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性および安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 (添付場所)	試験デザイン	診断 選択基準	投与方法 (治験薬, 用量, 経路, 頻度, 期間)	登録時/完了時の被験者数 (群別)
国内試験 (評価試験)				
LOC114078 (5.3.5.1.1)	<二重盲検期> 第Ⅲ相, 二重盲検, 無作為 化, プラセボ対照	原発性 腋窩多汗 症	BTX 50 単位またはプラセボ, 皮内投与, 単回, 16~24 週間	BTX 50 単位 78/76 例 プラセボ 74/73 例
	<非盲検期> 非盲検, 非対照	原発性 腋窩多汗 症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 2 回 ^a , 40 週間 ^a	BTX 50 単位 42/40 例 プラセボ 7/7 例 BTX 50 単位→BTX 50 単位 34/34 例 プラセボ→BTX 50 単位 66/63 例
海外試験 (評価試験)				
191622-505 (5.3.5.1.2)	第Ⅲ相, 二重盲検, 無作為 化, プラセボ対照	原発性 腋窩多汗 症	BTX 50 単位またはプラセボ, 皮内投与, 単回, 16 週間	BTX 50 単位 242/234 例 プラセボ 78/73 例
191622-506 (5.3.5.2.1)	第Ⅲ相, 非盲検, 非対照, 191622-505 試験の継続試験	原発性 腋窩多汗 症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 3 回, 52 週間	BTX 50 単位→BTX 50 単位 158/133 例 プラセボ→BTX 50 単位 49/41 例
191622-016 (5.3.5.1.3)	第Ⅲ相, 二重盲検, 無作為 化, プラセボ対照	原発性 腋窩多汗 症	BTX 75 単位, BTX 50 単位 またはプラセボ, 皮内投与, 最大 6 回 ^b , 52 週間	BTX 75 単位 110/96 例 BTX 50 単位 104/83 例 プラセボ 108/73 例
海外試験 (参考試験)				
191622-046 (5.3.5.2.2/ref)	後期第Ⅲ相, 非盲検, 非対 照, 191622-016 試験の継続試験	原発性 腋窩多汗 症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 18 回 ^c , 36 ヶ月	BTX 75 単位→BTX 50 単位 77 ^d /53 例 BTX 50 単位→BTX 50 単位 73 ^d /53 例 プラセボ→BTX 50 単位 43 ^d /31 例
191622-513 (5.3.5.2.3/ref)	後期第Ⅲ/Ⅳ相, 非盲検, 非対照	重度の 原発性腋 窩 多汗症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 8 回, 36 ヶ月	BTX 50 単位 424/283 例
191622-075 (5.3.5.2.4/ref)	第Ⅳ相, 非盲検, 非対照	思春期の 原発性 腋窩多汗 症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 6 回 ^e , 52 週間	BTX 50 単位 144/126 例

a: 二重盲検期を含む, b: 実投与回数 = 最大 4 回, c: 実投与回数 = 最大 12 回, d: 移行後治験薬の投与を受けていない 46 例 (BTX 75 単位→BTX 50 単位 21 例, BTX 50 単位→BTX 50 単位 18 例, プラセボ→BTX 50 単位 7 例) を含む, e: 実投与回数 = 最大 5 回

2.5.4.1. 有効性の評価方法

評価試験の有効性の評価方法を、以下に示す。

2.5.4.1.1. 対象患者

国内および海外のすべての試験で、原発性腋窩多汗症の患者を対象とした。

多汗症の診断基準は、いずれの試験も重量測定法による発汗重量（安静時、室温で5分間）が片腋窩あたり50 mg以上とし、LOC114078試験および191655-016試験では多汗症の重症度が多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale：HDSS）スコア3～4を追加した。国内試験では20～75歳、海外試験では18～75歳の患者を対象とした。

患者の組入れ基準の詳細は、2.7.3.3.1.1に記載した。

2.5.4.1.2. 試験デザイン

個々の試験デザインの概略を、図 2.5.4-1 に示す。

LOC114078試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の第Ⅲ相試験であり、非盲検期を含んでいる。BTX 50単位またはプラセボを二重盲検下で単回投与し、重量測定法による発汗重量を指標としたプラセボに対する優越性を検証した。再投与基準（表 2.5.4-2）を満たした被験者全員にBTX 50単位を投与し、BTXを投与2回目まで反復投与（二重盲検期を含む）した際の有効性および安全性を評価した。再投与は、初回投与16、20、24週間後のみ可能とした。なお、二重盲検期のデータが固定された時点で盲検を解除し、その後は非盲検下で再投与の有無にかかわらず初回投与40週間まで観察した。初回投与後を第1治療期（0～40週時）とし、再投与を受けた場合は第2治療期（16～40週時）へ移行とした。本申請では、第1治療期の二重盲検期を対象とした中間解析（図 2.7.3.1-8）に加え、第1治療期および第2治療期を対象とした最終解析の結果を評価した。

191622-505試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の第Ⅲ相試験である。BTX 50単位またはプラセボの初回投与16週間まで観察を行い、BTXの安全性および有効性をプラセボと比較し評価した。なお、試験期間を問題なく完了した被験者は、191622-506試験へ移行可能とした。

191622-506試験は、多施設共同、非盲検、非対照の第Ⅲ相試験であり、191622-505試験の継続試験である。191622-506試験でのBTX 50単位の初回投与後、再投与基準（表 2.5.4-2）を満たした被験者には最大で投与3回目まで反復投与可能とした。再投与は、16週間以上の間隔をおき初回投与32週間まで可能とした。初回投与52週間まで観察を行い、BTXの安全性を評価することを目的としたが、有効性パラメータも追加評価した。

191622-016試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の第Ⅲ相試験である。BTX 75単位、50単位またはプラセボを初回投与後、再投与基準（表 2.5.4-2）を満たした被験者には最大で投与6回目まで反復投与可能とした（結果的には最大

で投与4回目までであった)。再投与は、8週間以上の間隔をおき初回投与44週後まで可能とした。初回投与52週後まで観察を行い、2用量のBTX（75単位および50単位）のいずれかを反復投与した時の安全性および有効性をプラセボと比較し評価した。なお、治験実施計画書に従って完了した被験者は、191622-046試験（参考試験）へ移行可能とした。

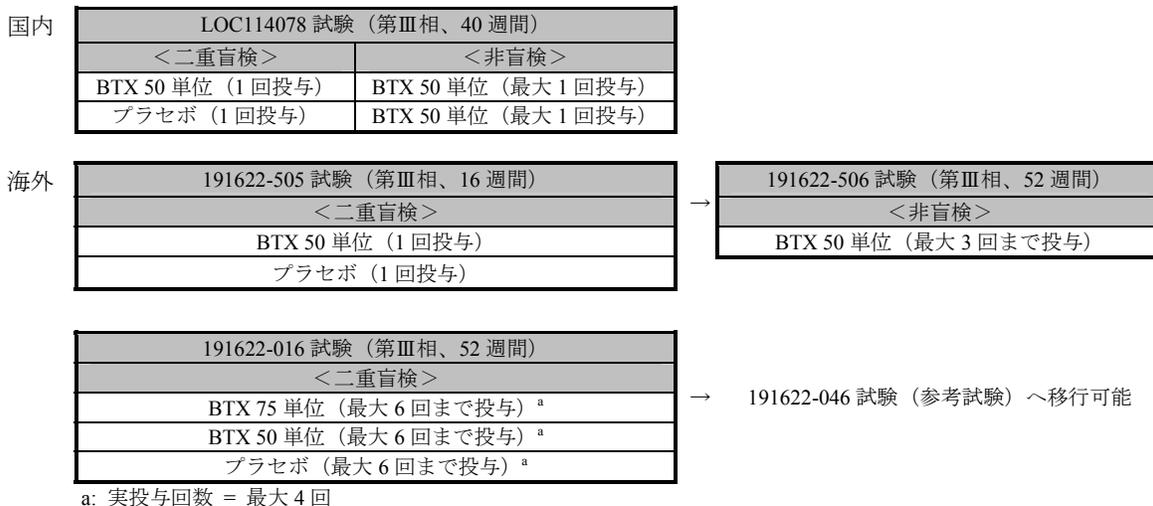


図 2.5.4-1 試験デザインの概略

表 2.5.4-2 各試験の再投与基準

試験		再投与基準
国内	LOC114078 試験	・投与16、20、24週時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（0週時）の平均発汗重量の50%より大きい
海外	191622-505 試験	（再投与なし）
	191622-506 試験	・被験者の希望 ・5分間の各腋窩発汗重量が両腋窩ともに191622-505試験のベースラインの50%以上 ・前回の投与から16週間以上経過（ただし投与32週時以内） ・選択・除外基準に合致 ・妊娠可能な女性の場合、投与前の妊娠検査が陰性
	191622-016 試験	・HDSSスコア3または4 ・5分間の各腋窩発汗重量が両腋窩ともに50mg以上 ・前回の投与から8週間以上経過（ただし投与44週時以内）

HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度

2.5.4.1.3. 評価項目および評価方法

各試験の有効性の評価項目を表 2.5.4-3 に、評価方法の概略を以下に示す。

表 2.5.4-3 各試験の有効性の評価項目

評価項目	定義・説明	国内	海外		
		LOC114078 試験 (最大 2 回投与、 試験期間 40 週)	191622-505 試験 (単回投与、 試験期間 16 週)	191622-506 試験 (最大 3 回投与、 試験期間 52 週)	191622-016 試験 (最大 6 回 ^a 投与、 試験期間 52 週)
重量測定法による発汗重量	ろ紙を腋窩に 5 分間装着して発汗重量を測定	●○ ^b	●○ ^b	●○ ^b	○
多汗症疾患重症度評価尺度 (HDSS)	4 段階評価で、被験者から重症度を聴取	○			●
被験者の満足度	被験者が自身の状態をベースラインと比較し、9 段階で評価	○	○	○	
皮膚の状態に関するアンケート (DLQI)	6 領域 10 項目の調査票の質問の回答を、被験者が選択	○			○
Minor のヨードデンプン法による発汗面積	ヨードデンプン反応で変色させた腋窩の発汗面積を計測		○	○	○
SF-12 健康調査票	健康関連 QOL の包括的尺度		○	○	
多汗症の影響に関する質問票	健康関連 QOL の疾患特異的尺度		○	○	○
患者日記スコア	日常生活、労働生産性、活動に対する多汗症の影響を調査				○
効果持続期間	投与後、再投与または定義した症状に至るまでの日数	○	○	○	○
中和抗体産生 ^c	BTX に対する特異的中和抗体を測定	○	○	○	○

●: 主要評価項目, ○: 副次評価項目

a: 実投与回数 = 最大 4 回, b: 主要評価項目は投与 4 週時の発汗重量のレスポンド率, その他は副次評価項目, c: 中和抗体の評価には参考試験である 191622-046 試験・191622-513 試験・191622-075 試験も用いた, HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度, DLQI: 皮膚の状態に関するアンケート, QOL: 生活の質

重量測定法による発汗重量

重量測定法による発汗重量は、多汗症の治療効果の評価に一般的によく用いられる方法である[Naumann, 1998]。規定の室温および湿度条件下で、あらかじめ重量を測定したろ紙を腋窩に5分間装着し、汗を含んだろ紙の重量を測定して発汗重量を算出した。ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少した被験者を、発汗重量のレスポンドと定義した。

重量測定法のバリデーション試験（191622-015試験）の報告書を、5.3.5.4.1/refに添付した。

多汗症疾患重症度評価尺度（HDSS）

HDSSは、腋窩多汗症に対するBTXの治療効果を検討するため、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の生物学的製剤評価研究センター（Center for Biologics Evaluation and Research：CBER）の提案に基づきAllergan社が作成した患者による有効性の評価スケールである。HDSSのバリデーションは、191622-016試験および191622-075試験（参考試験）で検討した。191622-016試験では重量測定法による発汗重量との相関を確認し（図2.5.4-2）、12～17歳の患者を対象とした191622-075試験では多汗症の影響に関する質問票（Hyperhidrosis Impact Questionnaire[®]）および皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index[®]：DLQI）（いずれも小児版）のスコアとの相関を確認した（5.3.5.2.4/ref）。以上のバリデーションが実施され、現在では、日本およびカナダの関連学会からもHDSSの妥当性および信頼性が認められている[田中, 2010a; Solish, 2007]。

評価にあたっては、以下の4段階の重症度スコアを用いて、発汗による日常生活への影響を被験者から聴取した。

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

各試験での HDSS のレスポonderの定義を、以下に示す。以下の定義に従い、HDSS のレスポonderを評価した。

試験	国内	海外
	LOC114078 試験	191622-016 試験
HDSS のレスポonderの定義	<ul style="list-style-type: none"> 各評価時点の HDSS スコアが、ベースラインと比べてそれぞれ 2 段階以上改善した被験者 	<ul style="list-style-type: none"> 投与 1 回目および投与 2 回目の各投与 4 週後の HDSS スコアが、ベースラインと比べていずれも 2 段階以上改善した被験者 ベースラインの HDSS スコア 4 で、投与 1 回目 4 週後は 2 段階改善したが、投与 2 回目ベースラインの HDSS スコア 3 で、投与 2 回目 4 週後に 1 段階改善した被験者 投与 1 回目に HDSS スコアが 2 段階以上改善し、効果持続により投与 2 回目を受けなかった被験者（投与 44 週まで HDSS スコア 1 または 2、もしくは発汗重量の再投与基準を満たさなかった被験者）

HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度

被験者の満足度

被験者の満足度は、治療に対する被験者の全般的な満足度を評価するために 191622-505 試験および 191622-506 試験で作成した調査方法である。被験者が、自身の多汗症の症状をベースラインと比較し、以下の 9 段階で評価した。調査票を被験者に渡し、各質問でもっともよくあてはまる回答を 1 つ選択するように依頼した。

+4	兆候および症状が完全に消失（約 100%改善）
+3	著明な改善（かなり改善するが兆候および症状がやや残っている。約 75%改善）
+2	中等度改善（明らかに改善するが兆候および症状がかなり残っている。約 50%改善）
+1	軽度改善（やや改善するが兆候および症状が相当残っている。約 25%改善）
0	不変
-1	わずかに悪化（約 25%悪化）
-2	中等度悪化（約 50%悪化）
-3	著明な悪化（約 75%悪化）
-4	非常に悪化（約 100%以上悪化）

皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

DLQI は皮膚科でよく用いられる簡便な患者アンケートであり、様々な皮膚疾患による生活の質（Quality of Life : QOL）への影響を比較することも可能である[Finlay, 1994; Naumann, 2003]。このアンケートを用いて皮膚の状態が被験者の生活にどれくらい影響を与えたかを調査し、評価に用いた。症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療の 6 領域、10 項目から構成される調査票を被験者に渡し、各質問でもっともよくあてはまる回答を 1 つ選択するように依頼した。

症状・感情	1. ここ1週間、皮膚にかゆみや痛み（ひりひり、びりびり、ずきずきするような）を感じましたか
	2. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか
日常活動	3. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか
	4. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか
レジャー	5. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか
	6. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか
仕事・学校	7. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強が全くできないことがありましたか → “いいえ”と答えた方のみにおうかがいします
	8. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか
人間関係	9. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか
	9. ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか
治療	10. ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか

回答は、以下のスコアリングに従い得点化し、合計点を算出した。

3点	非常に（質問7のみ「はい」）
2点	かなり
1点	少し
0点	全くない
	この質問は私にあてはまらない

スコア配分は、症状・感情（0～6点）、日常活動（0～6点）、レジャー（0～6点）、仕事・学校（0～3点）、人間関係（0～6点）、治療（0～3点）で合計スコア（0～30点）とした。

Minor のヨードデンプン法による発汗面積

Minor のヨードデンプン法は、発汗の定性的測定方法である[Minor, 1927]。ヨード溶液を腋窩全体に塗布して乾燥させた後、デンプンを振りかけて放置し、発汗に伴うヨードデンプン反応により青黒く変色した面積を計測した。投与前の各腋窩の発汗部位の特定にも、この方法を用いた。

SF-12 健康調査票

SF-12 健康調査票（SF-12[®] Health Survey[®]）は、一般的によく使われる健康関連 QOL の包括的尺度である[Ware, 1995]。全体的健康感、活力、心の健康、身体の健康、社会生活機能に関連した 12 項目から構成される調査票を被験者に渡し、各質問でもっともよくあてはまる回答を 1 つ選択するように依頼した。

多汗症の影響に関する質問票

多汗症の影響に関する質問票¹は、健康関連 QOL の疾患特異的尺度である。疾患特異的でない他の質問票では検出できない多汗症の症状および治療効果をより詳細に評価するため、Allergan 社と 191622-505 試験の総括医師らで作成した[Naumann, 2002; Teale, 2002]。この質問票を用いて、被験者の現在および過去のライフスタイルに対する多汗症の影響を評価した。質問票を被験者に渡し、ベースラインおよび治療開始時には過去 3～12 ヶ月間の多汗症に対する前治療および効果に対する満足度の評価を、フォローアップ期および試験終了時には最終来院日の治験薬の満足度、活動および生産性向上力の評価を依頼した。

患者日誌スコア

患者日誌は、被験者がリアルタイムに多汗症に対する治療効果を評価する方法として用いた。患者日誌を被験者に渡し、各来院前 7 日間（スクリーニングを除く）および HDSS のノンレスポンドと判定された来院後 7 日間（初回のみ）に記入するよう依頼した。患者日誌の質問の概略を、以下に示す。

質問 1～3	日常生活に対する多汗症の影響に関する質問 質問 1：治療に要した時間、スコア 0（15 分未満）～スコア 3（60 分超） 質問 2：着替えの頻度、スコア 0（0 回）～スコア 3（3 回以上） 質問 3：シャワー／入浴の頻度、スコア 0（0 回）～スコア 3（3 回以上）
質問 4～6	労働生産性に関する質問 質問 4/5：欠勤時間の割合（%） 質問 6：仕事への影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に）
質問 7	活動に対する多汗症の影響に関する質問 質問 7a：公共の場での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7b：他者との対面での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7c：家族／友人関係での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7d：握手での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7e：人間関係での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7f：性行為での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7g：スポーツでの影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に） 質問 7h：その他での影響、スコア 0（なし）～スコア 4（非常に）

効果持続期間

BTX の効果持続期間を、発汗重量（LOC114078 試験）、発汗重量の持続的レスポンド率（191622-505 試験）、投与間隔（191622-506 試験）、HDSS（191622-016 試験）を指標に評価することとした。

¹ 191622-505 試験および 191622-506 試験では「疾患の影響に関する質問票（Impact of Disease Questionnaire[®]）」としていたが、191622-016 試験で「多汗症の影響に関する質問票（Hyperhidrosis Impact Questionnaire[®]）」に名称を変更した。2.5.4 では「多汗症の影響に関する質問票」に表記を統一した。

中和抗体の産生

BTX を長期間反復投与した場合、体内の免疫応答により A 型ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生され、有効性に影響を与える可能性がある。参考試験を含めた全 7 試験を対象に、BTX 投与による中和抗体の産生を検討することとした。

2.5.4.1.4. 解析計画の概要

解析対象集団

主要な有効性の解析対象は、国内試験は最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）、海外試験は Intent-to-Treat (ITT) とした。

主要解析の対象は、LOC114078 試験において、FAS、FAS のうち第 1 治療期の二重盲検期を対象とした FAS1 および FAS のうち第 2 治療期を対象とした FAS2 とした。副次解析の対象集団は、LOC114078 試験において、第 1 治療期の二重盲検期を対象（中間解析の対象、図 2.7.3.1-8）とした FAS1 のうち、投与 1 回目 4 週後の重量測定法による発汗重量の結果がない 1 例を除外した PPS1 とした。また、191622-505 試験では、ITT のうち、治験実施計画書からの逸脱に該当した 26 例を除外した Per Protocol (PP) 集団とした。

各試験の解析対象集団およびその定義は、2.7.3.1.2.4 に記載した。

解析方法

各試験の有効性の主要評価項目の解析方法を、表 2.5.4-4 に示す。その他の評価項目の解析方法は、2.7.3.1.2.6 に記載した。

表 2.5.4-4 有効性の主要評価項目の解析方法

	国内	海外		
	LOC114078 試験	191622-505 試験	191622-506 試験	191622-016 試験
主要評価項目	投与 1 回目 4 週後の発汗重量のレスポンド率	投与 1 回目 4 週後の発汗重量のレスポンド率	各投与 4 週後の発汗重量のレスポンド率	投与 1 回目および投与 2 回目の HDSS のレスポンド率
主要評価項目の解析方法	各評価時点の発汗重量のレスポンド数およびレスポンド率を、投与群別に集計した。レスポンド率の投与群間の差について、点推定値と正規近似による 95%信頼区間を推定し、Fisher の直接確率検定で検定した。	各評価時点の発汗重量のレスポンド数およびレスポンド率を、投与群別に集計した。レスポンド率の投与群間の差について、点推定値と正規近似による 95%信頼区間を推定し、Fisher の直接確率検定で検定した。	各評価時点の発汗重量のレスポンド数およびレスポンド率を、投与群別に集計した。	投与 1 回目および投与 2 回目の HDSS のレスポンド数およびレスポンド率を投与群別に集計し、レスポンド率の投与群間の差をベースライン時の HDSS スコアで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で検定した。

HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度

2.5.4.2. ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性

国内および海外試験²のベースラインの人口統計学的特性を、表 2.5.4-5 に示す。女性被験者の割合が国内試験で高かったが、その他の人口統計学的特性で国内外および群間に大きな差は認められなかった。

表 2.5.4-5 ベースラインの人口統計学的特性（国内試験：SP1、海外試験：SP）

		国内 (LOC114078 試験)		海外 ^a (191622-505 試験/191622-016 試験 併合)		
		BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 346	プラセボ群 N = 186
年齢、歳	平均値 ± SD	36.2 ± 10.05	34.7 ± 11.69	34.0 ± 11.64	31.8 ± 11.08	31.6 ± 9.61
	中央値	35.0	36.0	33.0	29.0	29.0
	最小値	20	20	18	17	18
	最大値	63	73	69	74	61
年齢集団、被験者数 (%)	40 歳未満	51 (65)	46 (62)	79 (71.8)	265 (76.6)	151 (81.2)
	40～64 歳	27 (35)	27 (36)	29 (26.4)	74 (21.4)	35 (18.8)
	65 歳以上	0	1 (1)	2 (1.8)	7 (2.0)	0
性別、被験者数 (%)	男性	17 (22)	19 (26)	60 (54.5)	170 (49.1)	92 (49.5)
	女性	61 (78)	55 (74)	50 (45.5)	176 (50.9)	94 (50.5)
人種、被験者数 (%)	白人	0	0	86 (78.2)	324 (93.6)	166 (89.2)
	黒人	0	0	10 (9.1)	5 (1.4)	7 (3.8)
	アジア人	78 (100) ^b	74 (100) ^b	2 (1.8)	3 (0.9)	4 (2.2)
	ラテンアメリカ人	0	0	10 (9.1)	9 (2.6)	7 (3.8)
	その他	0	0	2 (1.8)	5 (1.4)	2 (1.1)

a: BTX 75 単位群 = 191622-016 試験, BTX 50 単位群 = 191622-505 試験および 191622-016 試験併合, プラセボ群 = 191622-505 試験および 191622-016 試験, b: 全被験者が日本人, SP: 安全性解析対象集団, SD: 標準偏差

Date source: 5.3.5.1.1 Table 5.11, Table 5.12, 米国承認申請時資料概要 2.7.3 付録 Table 2.7.3.6-5

国内および海外試験²のベースラインの疾患特性を、表 2.5.4-6 に示す。国内および海外のいずれの試験でも、発汗量が多く日常生活や QOL への影響のある原発性腋窩多汗症患者が組み入れられた。ベースラインの重量測定法による平均発汗重量は、国内試験で 125.16～137.45 mg および海外試験で 154.18～235.73 mg であり、被験者によりばらつきがみられたが、いずれの試験でも、ベースラインの発汗重量（投与 1 回目）に群間で有意な差はみられなかった（表 2.5.4-8）。

² 191622-506 試験は継続試験のため除く

表 2.5.4-6 ベースラインの疾患特性（国内試験：FAS1、海外試験：ITT）

	国内		海外				
	LOC114078 試験		191622-505 試験		191622-016 試験		
	BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 50 単位群 N = 242	プラセボ群 N = 78	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 104	プラセボ群 N = 108
重量測定法による 発汗重量 (mg)	n = 78 125.16±85.366	n = 74 137.45±128.215	n = 242 215.82±178.73	n = 78 235.73±213.75	n = 110 162.57±121.437	n = 104 154.18±140.589	n = 108 156.38±143.581
HDSS スコア	n = 78 3.3±0.44	n = 74 3.3±0.46			n = 110 3.5±0.50	n = 104 3.5±0.50	n = 108 3.5±0.50
DLQI スコア (合計)	n = 78 8.8±4.54	n = 74 7.7±5.50			n = 102 9.3±5.45	n = 94 7.8±5.30	n = 98 7.8±5.73

平均値 ± SD

HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度, DLQI: 皮膚の状態に関するアンケート, SD: 標準偏差

Date source: 5.3.5.1.1 Table 6.05, Table 6.18, Table 6.22, 5.3.5.1.2 Table 3.2a, 5.3.5.1.3 Table 14.2-2.1, Table 14.2-5, Table 16.1.13-1.1.1

2.5.4.3. 有効性の成績

評価試験（LOC114078 試験、191622-505 試験、191622-506 試験、191622-016 試験）の有効性の成績を、以下に示す。本項では個々の試験成績に加え、米国承認申請時資料概要に記載された併合解析の成績も評価した。

2.5.4.3.1. 全試験を通しての有効性の評価

2.5.4.3.1.1. 重量測定法による発汗重量

投与 4 週後、16 週後の発汗重量のレスポンド率

投与 4 週後、16 週後の発汗重量のレスポンド率を、表 2.5.4-7 に示す。国内および海外のすべての評価試験で評価した。

国内および海外試験の二重盲検下のいずれの投与回でも、プラセボ群と比べ BTX 群の投与 4 週後、16 週後の発汗重量のレスポンド率は有意に高かった（いずれも $P < 0.001$ ）。また、BTX 50 単位群の投与 1 回目の発汗重量のレスポンド率は、国内および海外試験で同程度であった。また、全試験のいずれの投与回でも BTX 群の発汗重量のレスポンド率は 80% を超えており（投与 4 週後で 88.5~100.0%、投与 16 週後で 82.2~91.2%）、単回投与と反復投与で同様の効果が示された。なお、191622-016 試験の投与 4 週後の発汗重量のレスポンド率には、BTX の群間（75 単位群および 50 単位群）で有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-7 投与 4 週後、16 週後の発汗重量のレスポンド率
(国内試験：FAS、海外試験：ITT)

試験	投与回 評価時点	BTX 75 単位群	BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値		
					75 単位 vs プラセボ	50 単位 vs プラセボ	75 単位 vs 50 単位
国内	LOC114078 試験 (二重盲検期) ^a	投与 1 回目	N = 78	N = 74			
		投与 4 週後	96.2	45.9	< 0.001		
		投与 16 週後	87.2	32.4	< 0.001		
	LOC114078 試験 (第 1 治療期/第 2 治療 期併合)	投与 1 回目	N = 143				
		投与 4 週後	94.4				
		投与 16 週後	90.9				
投与 2 回目		N = 34					
投与 4 週後		97.1					
海外	191622-505 試験 ^b	投与 1 回目	N = 242	N = 78			
投与 4 週後		94.2	39.7	< 0.001			
投与 16 週後		82.2	25.6	< 0.001			
海外	191622-505 試験/ 191622-506 試験併合 ^b	投与 1 回目	N = 287				
		投与 4 週後	95.1				
		投与 16 週後	82.2				
		投与 2 回目	N = 123				
		投与 4 週後	97.6				
		投与 16 週後	86.2				
		投与 3 回目	N = 30				
海外	191622-016 試験 ^c	投与 1 回目	N = 110	N = 104	N = 108		
投与 4 週後		94.5	88.5	53.7	< 0.001	< 0.001	0.140
投与 2 回目		N = 53	N = 48	N = 68			
投与 4 週後		94.3	100	45.6	< 0.001	< 0.001	0.244

レスポンド率 (%)

LOC114078 試験: LOCF 解析, 191622-505 試験および 191622-505 試験/191622-506 試験併合: ベースラインを除く各評価時点の欠測値を全被験者の中央値で補完, 191622-016 試験: 投与 4 週後の欠測値をベースラインの HDSS スコアが同じ被験者 (全群) の中央値で補完, a: FAS1, b: 米国承認申請時資料概要での解析結果, c: 投与 16 週後は評価していない, P 値: Fisher の直接確率検定, LOCF: Last Observation Carried Forward, HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度
Data source: 5.3.5.1.1 Table 6.01, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (Final) Table 13.1, 5.3.5.1.3 Table 14.2-7, 米国承認申請時資料概要 2.7.3 付録 Table 2.7.3.6-7, Table 2.7.3.6-9

ベースラインの発汗重量および投与 4 週後、16 週後の変化率

ベースラインの発汗重量および投与 4 週後、16 週後の変化率を、表 2.5.4-8 に示す。国内および海外のすべての評価試験で評価した。

いずれの試験でも、ベースラインの発汗重量 (投与 1 回目) に群間で有意な差はみられなかった。

国内および海外試験の二重盲検下のいずれの投与回でも、投与 4 週後、16 週後の発汗重量の変化率でプラセボ群と BTX 群の間に有意な差がみられた (いずれも $P < 0.001$)。また、全試験のいずれの投与回でも BTX 群の発汗重量の変化率は -80.7~ -89.6% (投与 4 週後)、-58.1~ -81.4% (投与 16 週後) と、発汗重量はベースラインから大きく減少したことが示された。なお、191622-016 試験の投与 4 週後の変化率には、いずれの投与回でも BTX 群間 (75 単位群および 50 単位群) で有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-8 ベースラインの発汗重量および投与 4 週後、16 週後の変化率（国内試験：FAS、海外試験：ITT）（1/2）

試験	投与回 評価時点	BTX 75 単位群	BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値		
					75 単位 vs プラセ ボ	50 単位 vs プラセ ボ	75 単位 vs50 単位
国内	LOC114078 試験 (二重盲検期) ^a	投与 1 回目	N = 78	N = 74			
		ベースライン (mg)	125.16 ± 85.366	137.45 ± 128.215		0.815	
		投与 4 週後 (%)	-87.0 ± 16.00	-34.3 ± 55.77		< 0.001	
		投与 16 週後 (%)	-78.8 ± 40.39	-5.2 ± 109.55		< 0.001	
	LOC114078 試験 (第 1 治療期/第 2 治療期併合)	投与 1 回目	N = 143				
		ベースライン (mg)	134.35 ± 126.973				
		投与 4 週後 (%)	-85.9 ± 24.05				
		投与 16 週後 (%)	-81.4 ± 34.23				
		投与 2 回目	N = 34				
		ベースライン (mg)	84.50 ± 92.872				
		投与 4 週後 (%)	-89.6 ± 15.20				
		投与 16 週後 (%)	-77.6 ± 32.23				
海外	191622-505 試験 ^b	投与 1 回目	N = 242	N = 78			
		ベースライン (mg)	215.82 ± 178.731	235.73 ± 213.749		0.739	
		投与 4 週後 (%)	-82.7 ± 18.22	-23.5 ± 55.42		< 0.001	
		投与 16 週後 (%)	-68.3 ± 37.35	-6.7 ± 94.59		< 0.001	
	191622-505 試験/ 191622-506 試験併合 ^b	投与 1 回目	N = 287				
		ベースライン (mg)	223.29 ± 192.309				
		投与 4 週後 (%)	-83.8 ± 17.32				
		投与 16 週後 (%)	-68.5 ± 35.97				
		投与 2 回目	N = 123				
		ベースライン (mg)	193.54 ± 137.559				
		投与 4 週後 (%)	-86.6 ± 13.63				
		投与 16 週後 (%)	-65.8 ± 80.17				
		投与 3 回目	N = 30				
		ベースライン (mg)	185.52 ± 131.353				
		投与 4 週後 (%)	-87.5 ± 15.06				
		投与 16 週後 (%)	-58.1 ± 97.76				

表 2.5.4-8 ベースラインの発汗重量および投与 4 週後、16 週後の変化率（国内試験：FAS、海外試験：ITT）（2/2）

試験	投与回 評価時点	BTX 75 単位群	BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値		
					75 単位 vs プラセ ボ	50 単位 vs プラセ ボ	75 単位 vs50 単位
海外 191622-016 試験 ^c	投与 1 回目	N = 110	N = 104	N = 108			
	ベースライン (mg)	162.57 ± 121.437	154.18 ± 140.589	156.38 ± 143.581	0.195	0.300	0.777
	投与 4 週後 (%)	-86.6 ± 22.47	-82.0 ± 33.23	-32.5 ± 79.67	< 0.001	< 0.001	0.999
	投与 2 回目	N = 53	n = 48	n = 68			
	ベースライン (mg)	122.58 ± 75.012	109.85 ± 105.147	126.72 ± 75.858	0.636	0.012	0.057
	投与 4 週後 (%)	-80.7 ± 23.63	-86.6 ± 12.27	-23.5 ± 110.39	< 0.001	< 0.001	0.312

ベースライン: 平均値 ± SD, 投与 4 週後および投与 16 週後: 平均変化率 ± SD

LOC114078 試験: LOCF 解析, 191622-505 試験および 191622-505 試験/191622-506 試験併合: ベースラインを除く各評価時点の欠測値を全被験者の中央値で補完, 191622-016 試験: 投与 4 週後の欠測値をベースラインの HDSS スコアが同じ被験者（全群）の中央値で補完, a: FAS1, b: 米国承認申請時資料概要での解析結果, c: 投与 16 週後は評価していない, P 値: Wilcoxon の順位和検定 (LOC11478 試験、191622-505 試験) または ベースラインの HDSS スコアで層別した van Elteren 検定 (191622-016 試験), HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度, SD: 標準偏差, LOCF: Last Observation Carried Forward

Data source: 5.3.5.1.1 Table 6.05, Table 6.07, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (Final) Table 13.4, Table 13.5, Table 6.09, Table 6.11, 5.3.5.1.3 Table 14.2-5, 米国承認申請時資料概要 2.7.3 付録 Table 2.7.3.6-10, Table 2.7.3.6-12

2.5.4.3.1.2. 多汗症疾患重症度評価尺度 (HDSS)

HDSS のレスポonder率を、表 2.5.4-9 に示す。国内では LOC114078 試験、海外では 191622-016 試験で評価した。

国内および海外試験の二重盲検下での BTX 群の HDSS のレスポonder率は 49.1~61.5% であり、プラセボ群と比べ有意に高かった (いずれも $P < 0.001$)。LOC114078 試験の BTX 50 単位群の投与 2 回目の HDSS のレスポonder率が 11.8% と低かったが、これは、HDSS スコアがベースライン (各投与回の 0 週) から 2 段階以上改善した被験者を HDSS のレスポonderと定義したが、BTX 50 単位→BTX 50 単位群のベースライン (第 2 治療期の投与 0 週) では被験者の 71% がスコア 1 または 2 と低スコアが維持されていたためと考えられた。投与 4 週後の HDSS スコアの平均値は、投与 1 回目で 1.5、投与 2 回目で 1.4 と同程度のスコアまで減少していたことから、いずれの投与回でもほぼ同様の HDSS の改善が示された

(2.7.3.3.2.2.1)。なお、191622-016 試験の HDSS のレスポonder率には、BTX 群間 (75 単位群および 50 単位群) で有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-9 HDSS のレスポonder率 (国内試験 : FAS、海外試験 : ITT)

試験 評価時点	BTX 75 単位群	BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値			
				75 単位 vs プラセボ	50 単位 vs プラセボ	75 単位 vs 50 単位	
国内 LOC114078 試験 (二重盲検期) ^a	投与 1 回目	N = 78	N = 74				
	投与 4 週後	n = 78 61.5	n = 73 13.7		< 0.001		
	LOC114078 試験 (第 1 治療期/ 第 2 治療期併合)	投与 1 回目	N = 143				
		投与 4 週後	n = 143 55.2				
投与 2 回目		N = 34					
	投与 4 週後	n = 34 11.8					
海外 191622-016 試験	N = 110	N = 104	N = 108				
	n = 110 49.1	n = 104 54.8	n = 108 5.6	< 0.001	< 0.001	0.378	

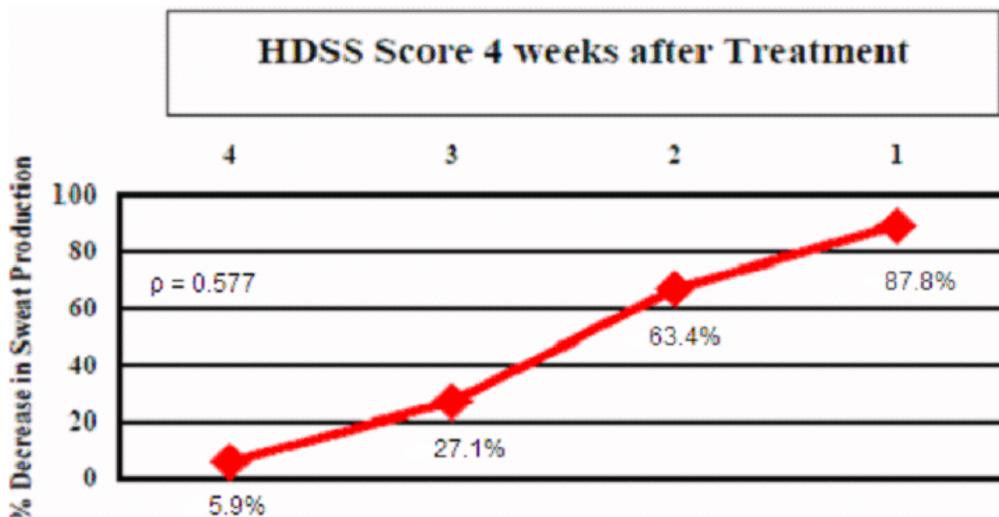
レスポonder率 (%)

a: FAS1, P 値: ベースラインの HDSS スコアで層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定, HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度

Data source: 5.3.5.1.1 Table 6.17, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (Final) Table 14.1, 5.3.5.1.3 Table 14.2-1

HDSS スコアの減少は、多汗症患者の日常生活の障害が緩和されたことを意味する。生理学的パラメータである発汗重量と HDSS スコアとの関連を評価するため、191622-016 試験の投与 1 回目 4 週後の HDSS スコアと発汗重量のベースラインからの変化率との相関性を評価した (図 2.5.4-2)。

HDSS スコアと発汗重量の減少との間には、良好な相関 (相関係数 0.577) が認められた。発汗重量の平均変化率は、HDSS スコア 1 (発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない) となった被験者で 87.8%、HDSS スコア 2 (発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある) で 63.4%、HDSS スコア 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) で 27.1%、HDSS スコア 4 (発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある) で 5.9% の減少を示した。



HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度, ρ : HDSS スコアと発汗重量のベースラインからの変化率との Spearman の順位相関係数

Data source: 5.3.5.1.3 Figure 14.2-7, Table 14.5-2

図 2.5.4-2 投与 1 回目 4 週後の HDSS スコアと発汗重量の変化率 (海外試験、ITT)

2.5.4.3.1.3. 被験者の満足度

被験者の満足度スコアを、表 2.5.4-10 に示す。国内では LOC114078 試験、海外では 191622-505 試験および 191622-506 試験で評価した。

国内および海外試験の二重盲検下での投与 1 回目 4 週後の被験者の満足度の平均スコアは、プラセボ群と比べ BTX 50 単位群で有意に高かった (いずれも $P < 0.001$)。また、全試験のいずれの投与回でも投与 4 週後の BTX 50 単位群の平均スコアは +2.6~+3.4 とベースラインの症状と比べた治療に対する被験者の満足度は高く、単回投与と反復投与で同様の効果を示された。各投与 16 週後の BTX 50 単位群の平均スコアは +2.3~+2.9 であり、被験者の満足度は持続していた。

表 2.5.4-10 被験者の満足度スコア（国内試験：FAS、海外試験：ITT）

試験/投与回/評価時点		BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値	
国内	LOC114078 試験 (二重盲検期) ^a	投与 1 回目	N = 78	N = 74	
		投与 4 週後	n = 78 2.6 ± 1.07	n = 73 0.5 ± 1.05	< 0.001
		投与 16 週後	n = 76 2.6 ± 1.23	n = 73 0.4 ± 0.83	< 0.001
	LOC114078 試験 (第 1 治療期/第 2 治療期併合)	投与 1 回目	N = 143		
		投与 4 週後	n = 143 2.7 ± 1.08		
		投与 16 週後	n = 138 2.6 ± 1.28		
		投与 2 回目	N = 34		
		投与 4 週後	n = 34 3.2 ± 0.88		
		投与 16 週後	n = 34 2.6 ± 1.35		
海外	191622-505 試験	投与 1 回目	N = 242	N = 78	
		投与 4 週後	n = 85 3.3 ± 0.9	n = 29 0.8 ± 1.4	< 0.001
		投与 16 週後	n = 204 2.6 ± 1.6	n = 61 0.3 ± 1.2	< 0.001
	191622-506 試験	投与 1 回目	N = 207		
		投与 4 週後	n = 134 3.4 ± 0.9		
		投与 16 週後	n = 124 2.9 ± 1.2		
	投与 2 回目	投与 4 週後	n = 47 3.4 ± 0.9		
		投与 16 週後	n = 34 2.3 ± 1.8		

平均値 ± SD

a: FAS1, P 値: Wilcoxon の順位和検定, SD: 標準偏差

Data source: 5.3.5.1.1 Table 6.31, Table 6.32, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (Final) Table 17.1, 5.3.5.1.2 Table 3.5, 5.3.5.2.1 Table 3.6

2.5.4.3.1.4. 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

投与 4 週後の DLQI スコアのベースラインからの変化量を、表 2.5.4-11 に示す。国内では LOC114078 試験、海外では 191622-016 試験で評価した。

国内および海外試験の二重盲検下での BTX 群の各投与 4 週後の DLQI の合計スコアのベースラインからの変化量は-4.3~-7.2 であり、プラセボ群と比べ有意な減少を示した（いずれも P<0.001）。また、ほとんどの領域スコアでプラセボ群と比べ有意な減少を示した。LOC114078 試験の BTX 50 単位群の投与 2 回目の DLQI の合計スコアのベースラインからの変化量は-2.6 と低かったが、投与 2 回目 0 週（ベースライン）に低スコアが維持されていたためであり、投与 4 週後の DLQI の合計スコアの平均値は投与 1 回目と同程度まで減少していた（2.7.3.3.2.4.1）。

表 2.5.4-11 投与4週後のDLQIスコアのベースラインからの変化量
(国内試験：FAS、海外試験：ITT) (1/2)

試験 投与回	領域 (スコア配分)	BTX 75 単位群	BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値		
					75 単位 vs プラセボ	50 単位 vs プラセボ	75 単位 vs 50 単位
LOC114078 試験 (二重盲検期) ^a	投与1回目		N = 78	N = 74			
	合計 (0-30)		n = 78 -6.6 ± 4.82	n = 73 -1.7 ± 3.66		< 0.001	
	症状・感情 (0-6)		n = 78 -1.2 ± 1.01	n = 73 -0.2 ± 0.90		< 0.001	
	日常活動 (0-6)		n = 78 -2.2 ± 1.67	n = 73 -0.5 ± 1.33		< 0.001	
	レジャー (0-6)		n = 78 -1.6 ± 1.60	n = 73 -0.6 ± 1.33		< 0.001	
	仕事・学校 (0-3)		n = 78 -0.7 ± 0.75	n = 73 -0.1 ± 0.76		< 0.001	
	人間関係 (0-6)		n = 78 -0.4 ± 0.83	n = 73 -0.1 ± 0.64		0.015	
	治療 (0-3)		n = 78 -0.4 ± 0.69	n = 73 -0.1 ± 0.71		0.005	
LOC114078 試験 (第1治療期/ 第2治療期併合)	投与1回目		N = 143				
	合計 (0-30)		n = 143 -5.5 ± 4.72				
	症状・感情 (0-6)		n = 143 -1.0 ± 0.97				
	日常活動 (0-6)		n = 143 -1.9 ± 1.58				
	レジャー (0-6)		n = 143 -1.2 ± 1.43				
	仕事・学校 (0-3)		n = 143 -0.6 ± 0.79				
	人間関係 (0-6)		n = 143 -0.4 ± 0.80				
	治療 (0-3)		n = 143 -0.3 ± 0.65				
	投与2回目		N = 34				
	合計 (0-30)		n = 34 -2.6 ± 2.65				
	症状・感情 (0-6)		n = 34 -0.5 ± 0.90				
	日常活動 (0-6)		n = 34 -1.1 ± 1.07				
	レジャー (0-6)		n = 34 -0.6 ± 0.82				
	仕事・学校 (0-3)		n = 34 -0.3 ± 0.51				
	人間関係 (0-6)		n = 34 -0.1 ± 0.29				
	治療 (0-3)		n = 34 -0.1 ± 0.50				

表 2.5.4-11 投与 4 週後の DLQI スコアのベースラインからの変化量
(国内試験 : FAS、海外試験 : ITT) (2/2)

試験 投与回	領域 (スコア配分)	BTX 75 単位群	BTX 50 単位群	プラセボ群	P 値		
					75 単位 vs プラセボ	50 単位 vs プラセボ	75 単位 vs 50 単位
191622-016 試験	投与 1 回目	N = 110	N = 104	N = 108			
	合計 (0-30)	n = 93 -7.2 ± 5.59	n = 88 -5.6 ± 4.79	n = 86 -1.6 ± 4.53	< 0.001	< 0.001	0.028
	症状・感情 (0-6)	n = 93 -1.5 ± 1.41	n = 88 -1.3 ± 1.26	n = 86 -0.6 ± 1.14	< 0.001	< 0.001	0.179
	日常活動 (0-6)	n = 93 -2.3 ± 1.75	n = 88 -1.9 ± 1.54	n = 86 -0.3 ± 1.45	< 0.001	< 0.001	0.092
	レジャー (0-6)	n = 93 -1.5 ± 1.65	n = 88 -1.0 ± 1.43	n = 86 -0.2 ± 1.11	< 0.001	< 0.001	0.065
	仕事・学校 (0-3)	n = 88 -0.6 ± 0.92	n = 87 -0.7 ± 0.91	n = 83 -0.1 ± 0.79	< 0.001	< 0.001	0.689
	人間関係 (0-6)	n = 93 -0.7 ± 1.15	n = 88 -0.3 ± 0.84	n = 86 -0.3 ± 1.10	0.012	0.984	0.006
	治療 (0-3)	n = 93 -0.6 ± 0.71	n = 88 -0.4 ± 0.66	n = 86 -0.2 ± 0.74	< 0.001	0.013	0.149
	投与 2 回目	N = 53	N = 48	N = 68			
	合計 (0-30)	n = 43 -4.3 ± 4.65	n = 38 -5.5 ± 5.83	n = 56 -1.1 ± 3.33	< 0.001	< 0.001	0.732
	症状・感情 (0-6)	n = 43 -0.9 ± 1.28	n = 38 -1.2 ± 1.65	n = 56 -0.2 ± 0.95	0.001	< 0.001	0.514
	日常活動 (0-6)	n = 43 -1.3 ± 1.51	n = 38 -1.6 ± 1.62	n = 56 -0.0 ± 1.15	< 0.001	< 0.001	0.961
	レジャー (0-6)	n = 43 -1.0 ± 1.34	n = 38 -0.9 ± 1.17	n = 56 -0.3 ± 1.37	0.010	0.034	0.651
	仕事・学校 (0-3)	n = 40 -0.5 ± 0.75	n = 35 -1.0 ± 1.00	n = 51 -0.2 ± 0.68	0.037	< 0.001	0.025
	人間関係 (0-6)	n = 43 -0.5 ± 0.70	n = 38 -0.5 ± 0.83	n = 56 -0.2 ± 0.83	0.041	0.111	0.748
	治療 (0-3)	n = 43 -0.2 ± 0.51	n = 38 -0.3 ± 0.71	n = 56 -0.1 ± 0.68	0.328	0.133	0.567

平均変化量 ± SD

a: FAS1, P 値: Wilcoxon の順位和検定, DLQI: 皮膚の状態に関するアンケート, SD: 標準偏差

Data source: 5.3.5.1.1 Table 6.23, Table 6.24, Table 6.26, Table 6.27, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (Final) Table 15.2, Table 16.2, 5.3.5.1.3 Table 16.1.13-1.1.1 ~ Table 16.1.13-1.5.2, Table 16.1.13-3.7.1, Table 16.1.13-3.7.2, Table 16.1.13-3.10.1, Table 16.1.13-3.10.2

2.5.4.3.1.5. Minor のヨードデンプン法による発汗面積

Minor のヨードデンプン法による発汗面積は、海外の 191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験で評価した。

いずれの試験でも、発汗面積の減少がみられた。191622-505 試験では、投与 1 回目 4 週後のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比べ BTX 50 単位群で有意に大きかった (P=0.001)。191622-016 試験では、投与 1 回目 4 週後のベースラインからの平均変化量は、BTX 50 単位群およびプラセボ群と比べ BTX 75 単位群で有意に大きかった (BTX 75 単位群対プラセボ群で P<0.001、BTX 75 単位群対 BTX 50 単位群で P=0.047)。投与 2 回目 4 週後には群間に有意差はみられなかった (BTX 75 単位群対プラセボ群で P=0.251、BTX 50 単位群対プラセボ群で P=0.861、BTX 75 単位群対 BTX 50 単位群で P=0.241) (表 2.7.3.3-21)。

Minor のヨードデンプン法は、副次評価項目として上記試験で用いたが、その後に発行された米国およびカナダのガイドラインにおいて発汗量の評価に適さないと述べられており [Hornberger, 2004; Solish, 2007]、評価には限界があると考えられた。

2.5.4.3.1.6. SF-12 健康調査票

SF-12 健康調査票は、海外の 191622-505 試験および 191622-506 試験で評価した。

191622-505 試験では、試験終了時（投与 16 週後または中止時）の身体スコアおよび精神スコアのいずれにおいても、BTX 50 単位群ではベースラインからの有意な減少がみられたが（身体スコア $P=0.012$ 、精神スコア $P=0.013$ ）、プラセボ群ではみられなかった。191622-506 試験では、BTX 50 単位群の投与 1 回目 4 週後および 16 週後までの身体スコアおよび精神スコアのいずれにおいても、ベースラインからの有意な減少がみられた（いずれも $P<0.001$ ）。投与 2 回目では、投与 4 週後の精神スコア（ $P=0.017$ ）を除きベースラインからの有意な減少には至らなかった（表 2.7.3.3-22）。

2.5.4.3.1.7. 多汗症の影響に関する質問票

多汗症の影響に関する質問票は、海外の 191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験で評価した。

いずれの試験でも、投与前に被験者は多汗症の社会的・身体的・職業上・情動的な影響を強く感じていた。すべての領域のほとんどの項目で、投与 1 回目 4 週後に BTX 群はプラセボ群と比べ有意な改善を示した（表 2.7.3.3-23～表 2.7.3.3-26）。なお、投与 2 回目以降も、BTX 群では効果に対する高い満足度が示された。

2.5.4.3.1.8. 患者日誌スコア

患者日誌は、多汗症の影響に関する質問票の改訂版として、海外の 191622-016 試験でのみ評価した。投与 1 回目および 2 回目の 4 週後に、「治療に要した時間」、「着替えの頻度」、「仕事への影響」、「公共の場」、「他者との対面」、「家族／友人関係」、「握手」、「人間関係」、「性行為」の質問項目で、プラセボ群と比べ BTX 群で統計学的に有意な改善がみられた（表 2.7.3.3-27）。

2.5.4.3.1.9. 効果持続期間

BTX の効果持続期間は、以下を指標に評価した。なお、本項では 28 日間を 1 ヶ月と換算して期間を表示した。

- 発汗重量による効果持続期間 (LOC114078 試験)
- 投与間隔による効果持続期間 (191622-505 試験/191622-506 試験/191622-016 試験併合)
- HDSS による効果持続期間 (191622-016 試験)

国内試験での発汗重量による効果持続期間は、初回投与から両腋窩の平均発汗重量がベースラインの 50%より大きい値が最初に観察された時点までの期間と定義した。効果持続期間の中央値は、BTX 50 単位群で 9.8 ヶ月、プラセボ群で 1.3 ヶ月であった。効果持続期間の分布を log-rank 検定で群間比較した結果、プラセボ群と比べ BTX 50 単位群の効果持続期間は有意に長かった ($P < 0.001$)。なお、センサリング (データ打ち切り) 例数は、BTX 50 単位群で 37 例 (47%)、プラセボ群で 2 例 (3%) であった (表 2.7.3.3-28)。

海外試験での BTX 50 単位群の投与間隔による効果持続期間の要約を、表 2.5.4-12 に示す。投与間隔の中央値を効果持続期間と定義し、191622-505 試験/191622-506 試験/191622-016 試験を併合解析し検討した。BTX 50 単位の投与を 1 回以上受けた被験者での投与間隔の中央値は、投与 1~2 回目で 8.3 ヶ月、投与 2~3 回目で 6.0 ヶ月、投与 3~4 回目で 5.3 ヶ月であり、いずれの投与回でもプラセボ群 (投与 1~2 回目で 4.0 ヶ月、投与 2~3 回目で 2.8 ヶ月、投与 3~4 回目で 2.3 ヶ月) と比べ 2 倍以上の効果持続を示した (表 2.7.3.3-29)。投与回数が増えるに従い投与間隔が短くなる傾向がみられたが、効果が持続しにくい被験者の占める割合が投与回数と共に高まることが原因と考えられた。加えて、センサリングによるデータ打ち切りの影響が、試験期間中の投与回数が少ない場合には小さいが、投与回数が増えると大きくなると考えられた。これらの影響を考慮し、効果持続期間の短い小規模な被験者集団ではあるが、BTX 50 単位の投与を 3 回以上受けた被験者 35 例での効果持続期間を検討した。その結果、BTX 50 単位群の投与間隔の中央値は投与 1~2 回目で 4.9 ヶ月、投与 2~3 回目で 5.0 ヶ月、投与 3~4 回目で 5.3 ヶ月と全被験者での結果とほぼ同様の効果持続期間が示された (表 2.7.3.6-3)。

表 2.5.4-12 BTX 50 単位群の投与間隔による効果持続期間の要約（海外試験：ITT）

		191622-505 試験/191622-506 試験/191622-016 試験併合	
		BTX 50 単位の投与を 1 回以上受けた被験者 N = 391	BTX 50 単位の投与を 3 回以上受けた被験者 N = 35
投与間隔 の中央値 (月)	投与 1~2 回目	8.3	4.9
	投与 2~3 回目	6.0	5.0
	投与 3~4 回目	5.3	5.3
予想される データへの影響		<ul style="list-style-type: none"> ・センサリングの影響が大きい ・投与回数の少ない回は、効果持続期間の長い被験者と短い被験者の両方で構成される ・投与回数が増えるに従い、効果持続期間の短い被験者の占める割合が高くなる 	<ul style="list-style-type: none"> ・センサリングの影響が少ない ・効果持続期間の短い被験者で構成される

センサリング: 試験期間の完了や中止により最終投与回のデータが打ち切られること。効果持続期間が実際よりも短く集計される

Data source: 米国承認申請時資料概要 2.7.3 付録 Table 2.7.3.6-16.1, Table 2.7.3.6-16.3

HDSS による効果持続期間³は、投与後初めて HDSS スコアが 3 または 4 となる（または試験中止日）までの期間と定義し、海外の 191622-016 試験で評価した。BTX 50 単位群の効果持続期間の中央値は投与 1 回目で 6.3 カ月、投与 2 回目で 4.8 カ月であり、いずれもプラセボ群と比べ BTX 50 単位群で有意に長く（ $P < 0.001$ ）、BTX 群間（75 単位群および 50 単位群）では有意な差は認められなかった（表 2.7.3.6-4）。

加えて、1 年間（52 週間）の二重盲検試験である 191622-016 試験で、BTX 50 単位の反復投与を受けた被験者は 48/104 例と半数以下であった。そのうち 3 回以上の投与を受けた被験者は 5 例であり（表 2.5.5-4）、BTX の腋窩多汗症に対する効果が長期間持続することが確認された。

以上の結果から、BTX 50 単位の効果持続期間は指標や個人により幅があるが、いずれの投与回でも約 4~9 カ月の範囲と推定された。

2.5.4.3.2. 反復投与での有効性

国内および海外試験での BTX 50 単位群の投与 4 週後の発汗重量のレスポonder率および平均変化率は、いずれの試験のいずれの投与回でも同様に高かった。LOC114078 試験（第 1 治療期/第 2 治療期併合）の発汗重量のレスポonder率は、投与 1 回目で 94.4%、投与 2 回目で 97.1%であった。191622-505 試験/191622-506 試験併合の発汗重量のレスポonder率は、投与 1 回目で 95.1%、投与 2 回目で 97.6%、投与 3 回目で 93.3%であった。191622-016 試験での発汗重量のレスポonder率は、投与 1 回目で 88.5%、投与 2 回目で 100.0%であった（表 2.5.4-7）。LOC114078 試験（第 1 治療期/第 2 治療期併合）の発汗重量の変化率は、投

³ なお、HDSS による効果持続期間については、米国での承認申請審査中に FDA と協議の上、レスポonderのみを対象とした再解析が行われている。米国添付文書に記載されている再解析後の BTX 75 単位群および 50 単位群の効果持続期間の中央値は、投与 1 回目で 7.2 カ月（201 日）であり、投与 2 回目でも同様であった（1.6.1）。

与1回目で-85.9%、投与2回目で-89.6%であった。191622-505試験/191622-506試験併合の発汗重量の平均変化率は、投与1回目で-83.8%、投与2回目で-86.6%、投与3回目で-87.5%であった。191622-016試験の発汗重量の平均変化率は、投与1回目で-82.0%、投与2回目で-86.6%であった（表 2.5.4-8）。

BTX 50 単位群の投与4週後のHDSSの改善は、いずれの投与回でも同様であった。LOC114078試験（第1治療期/第2治療期併合）のBTX 50 単位群の投与4週後のHDSSのレスポンス率は、投与1回目で55.2%、投与2回目で11.8%と投与回数間で差がみられた（表 2.7.3.3-14）。これは、HDSSスコアがベースライン（各投与回の0週）から2段階以上改善した被験者をHDSSのレスポンスと定義したが、BTX 50 単位→BTX 50 単位群のベースライン（第2治療期の投与0週）では被験者の71%がスコア1または2と低スコアが維持されていたためと考えられた。投与4週後のHDSSスコアの平均値は、投与1回目で1.5、投与2回目で1.4と同程度のスコアまで減少していたことから、いずれの投与回でもほぼ同様のHDSSの改善が示された（2.7.3.3.2.2.1）。191622-016試験でHDSSスコアがベースラインと比べて2段階以上改善した被験者の割合は、投与1回目で75.0%、投与2回目で85.4%と、いずれも高かった（表 2.7.3.5-1）。

また、BTX 50 単位群の投与4週後の被験者による評価（被験者の満足度、DLQIおよび患者日誌）では、いずれの試験のいずれの投与回でもほぼ同様の改善がみられた（表 2.7.3.3-17、表 2.7.3.3-18、表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-20、表 2.7.3.3-27）。

以上の結果から、BTX 50 単位の反復投与で効果の減弱はみられず、いずれの投与回でも同様の効果が示された。

2.5.4.3.3. 部分集団における有効性

国内および海外試験での有効性の評価項目を、年齢集団別（40歳未満、40～64歳、65歳以上）および性別で検討した。国内試験は、二重盲検期を対象とした。国内および海外試験のいずれも65歳以上の被験者は少なく評価は困難であったが、年齢によるBTXの効果への明らかな影響はみられなかった。性別では、海外試験のHDSSのレスポンス率が女性でやや高い傾向がみられたが（BTX 50 単位で男性47.4%、女性63.8%）、国内および海外試験の発汗重量のレスポンス率およびベースラインからの変化率は男女で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

2.5.4.4. 中和抗体の産生

BTXを長期間反復投与した場合、体内の免疫応答によりA型ボツリヌス毒素に対する中和抗体が産生され、有効性に影響を与える可能性がある。本項では評価試験に加え参考試験（191622-046試験、191622-513試験、191622-075試験）を含む国内1試験および海外6試験の結果の要約を示す。中和抗体の詳細な検討は、2.7.3.5.2に記載した。

中和抗体検査で陽性が確認された被験者は、国内試験ではいなかったが、海外6試験では7例（191622-505試験で1例、191622-506試験で1例、191622-046試験で3例、191622-513試験で1例および191622-075試験で1例）認められた（表 2.7.3.5-2）。このうち、BTX投

与前が陰性で投与後に陽性となった被験者は4例であり、その割合は海外でBTX投与を受けた被験者の0.3% (4/1413例)と低率であった。これら海外試験においてBTX投与前が陰性で投与後に陽性となった4例のうち、2例の被験者は陽性後の投与でも効果が認められた。残りの2例の被験者は、陽性後に投与を受けていないため有効性への影響は明らかではないが、陽性を示すまでは効果が認められていた(表 2.7.3.5-3)。

以上のように、海外6試験で中和抗体の産生によりBTXの効果に大きな影響が認められた被験者はいなかった。また、これまでに国内および海外で実施された痙性斜頸、眉間の表情皺、過活動膀胱、脳卒中後痙縮、原発性腋窩多汗症を対象とした16試験全体⁴での中和抗体産生率は11/2240例(0.49%)と低く、中和抗体の産生により効果の欠如がみられることはまれであったと報告されている[Naumann, 2010]。BTXを適切に使用した場合、中和抗体が産生される可能性は非常に低いと考えられた。しかしながら、その投与方法(投与量・投与回数)によっては、BTXに対する中和抗体が産生される可能性は否定できない。そのため、他の対象疾患と同様に添付文書(案)で注意喚起することとした(1.8.1)。

2.5.4.5. 推奨用法・用量に関する考察

日本人の重度の原発性腋窩多汗症患者に対する用法・用量を以下のとおり設定した。

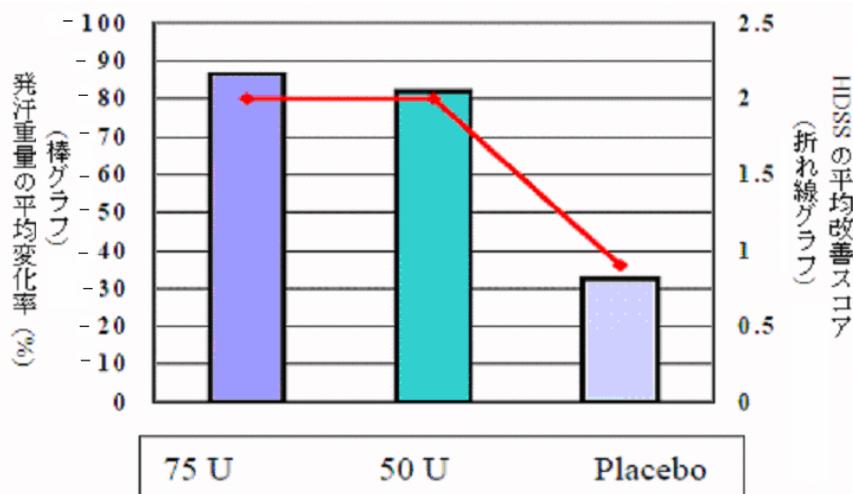
「通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10~15ヵ所)に1~2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。」

海外において、1単位(0.1mL)のBTXを健康成人の前腕に投与することにより、発汗のない範囲は直径1.5cmの円内であったことが確認されている[Cheshire, 1996]。また、腋窩多汗症患者の腋窩の発汗過多の部位に5~10単位(0.05~0.1mL)のBTXを投与すると、発汗のない範囲は最大で直径1.9cmの円内であり[Karamfilov, 2000]、1~2cmの間隔で個々の投与部位の面積にあわせて複数箇所投与すべきであることが示唆された。平均的な腋窩の面積から計算すると、片腋窩あたり50単位が妥当な投与量となる。海外では、片腋窩あたりBTX50単位(または75単位)を複数の部位(10~15ヵ所)に1~2cm間隔で皮内投与する方法を用いて、原発性腋窩多汗症患者を対象に臨床試験(191622-505試験、191622-506試験、191622-016試験)を実施した。これらの臨床試験成績(2.5.4.3)をもとに、2012年6月現在、BTX50単位は「腋窩多汗症」に対し世界69ヵ国(「多汗症」として承認されている13ヵ国を含む)で承認を取得している。

国内のLOC114078試験では、海外で承認されている用法・用量であるBTX50単位の投与1回目の重量測定法による発汗重量(2.5.4.3.1.1)、HDSS(2.5.4.3.1.2)、被験者の満足度(2.5.4.3.1.3)、DLQI(2.5.4.3.1.4)で、プラセボと比べ有意な改善が認められた。さらに、LOC114078試験で認められたBTX50単位による改善は、海外試験と同程度であると考えられた(2.5.4.3)。また、他の既承認適応に対するBTXの承認用法・用量は海外と国内で同

⁴ 被験者への投与回数1~15回(平均3.8回)、1回の投与量BTX10~20単位(眉間の表情皺)からBTX20~500単位(痙性斜頸)である16臨床試験をメタアナリシスした。

様であり、日本人における反応性は外国人と同様であると考えられている（1.8.3.2）。なお、海外の第Ⅲ相の 191622-016 試験で検討した BTX の 2 用量の結果は全般的に類似しており、BTX 50 単位よりも 75 単位で腋窩多汗症に対する効果が高まる傾向はみられなかった（図 2.5.4-3、2.7.3.4）。加えて、海外試験で検討した BTX 50 単位の反復投与で効果の減弱はみられず、いずれの投与回でも同様の効果が示された（2.5.4.3.2）。



HDSS: 多汗症疾患重症度評価尺度
Data source: 5.3.5.1.3 Figure 14.2-8

**図 2.5.4-3 BTX 75 単位および 50 単位の効果：
投与 1 回目 4 週後の発汗重量の変化率と HDSS スコアの改善（海外試験、ITT）**

安全性については、腋窩多汗症患者に対する BTX 50 単位の有害事象プロファイルに、国内および海外試験で大きな違いはみられなかった。BTX 投与による腋窩以外の発汗は特段に注意喚起を要する程のものではないと考えられ、遠隔部位での作用の発現においては既承認の適応症でのリスクを上回る可能性は低いと考えられた。また、BTX 投与による臨床検査値への大きな影響はみられなかった。なお、海外試験において、BTX の反復投与に伴う有害事象の発現頻度の上昇はみられず、忍容性が確認されている。このように安全性の観点からも、海外と同様に BTX 50 単位は腋窩多汗症患者への使用が可能であることが確認された（2.5.5.10）。

以上の結果から、BTX 50 単位は日本人の腋窩多汗症患者に対しても有用な治療薬となり得ることが示され、推奨用量は海外と同様に BTX 50 単位とすることが適切と考えられた。また、BTX 50 単位の効果持続期間が約 4～9 ヶ月の範囲と推定されること（2.5.4.3.1.9）、および国内での投与経験（LOC114078 試験で設定した再投与間隔）をもとに、4 ヶ月以内の再投与は避けるよう規定した。

2.5.4.6. 有効性の結論

- 腋窩多汗症患者に対し片腋窩あたり BTX 50 単位を投与することで、重量測定法による発汗重量の著明な減少、HDSS による重症度の改善が確認された。また、被験者の QOL および満足度においても改善が認められた。これらの BTX 50 単位の有効性は、国内および海外試験で同程度であった。
- 海外試験で検討した BTX の 2 用量の結果は全般的に類似しており、BTX 50 単位よりも 75 単位で腋窩多汗症に対する効果が高まる傾向はみられなかった。
- BTX 50 単位の反復投与で効果の減弱はみられず、いずれの投与回でも同様の効果が示された。
- BTX 50 単位の効果持続期間は、約 4～9 ヶ月の範囲と推定された
- 国内および海外のいずれの試験においても、被験者の BTX 治療に対する高い満足度が示された。

以上より、国内および海外のいずれの試験においても、BTX は腋窩多汗症患者集団で臨床的に意味のある症状の改善を示した。腋窩多汗症患者への BTX 50 単位の投与は、過度の発汗と多汗症による日常生活への負担を大きく減少させ、患者の QOL の向上に貢献する治療法であることが確認された。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 序文

GSK1358820（以下、BTX）の腋窩多汗症に対する安全性は、国内1試験および海外6試験の計7試験を用いて評価した。

国内では、20歳以上の成人患者を対象としたLOC114078試験を実施した。LOC114078試験は、プラセボを対照とした二重盲検比較試験であり、非盲検期を含む。BTX 50単位/片腋窩（左右腋窩合わせて100単位）またはプラセボを二重盲検下で単回投与したのち、非盲検下でBTX 50単位/片腋窩（左右腋窩合わせて100単位）を再投与可能（1回）とした。

海外では、18歳以上の成人患者を対象とした5試験（191622-505試験、191622-506試験、191622-016試験、191622-046試験、191622-513試験）および12～17歳の患者を対象とした1試験（191622-075試験）を実施した。191622-505試験（単回投与）および191622-016試験（反復投与）は、プラセボを対照とした二重盲検比較試験であり、試験終了後はそれぞれ非盲検、非対照の反復投与試験である191622-506試験および191622-046試験へ移行可能とした。191622-513試験および191622-075試験は非盲検、非対照の反復投与試験であった。海外6試験のBTXの投与量は、191622-016試験のみ75単位/片腋窩（左右腋窩合わせて150単位）および50単位/片腋窩（左右腋窩合わせて100単位）の2用量とし、その他5試験はすべて50単位/片腋窩（左右腋窩合わせて100単位）の1用量であった（以下、本項では片腋窩の用量で表記する）。治験薬の投与回数は、各試験で単回～最大18回までと規定した。海外試験は、おもに併合解析の結果を用いて評価した。

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表2.5.5-1に、個々の試験デザインの概略を図2.5.5-1に示す。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 (添付場所)	試験デザイン	診断 選択基準	投与方法 (治験薬, 用量, 経路, 頻度, 期間)	被験者数 ^a (群別)
国内試験 (評価試験)				
LOC114078 (5.3.5.1.1)	<二重盲検期> 第Ⅲ相, 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照	原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位またはプラセボ, 皮内投与, 単回, 16~24 週間	BTX 50 単位 78 例 プラセボ 74 例
	<非盲検期> 非盲検, 非対照	原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 2 回 ^b , 40 週間 ^b	BTX 50 単位 42 例 プラセボ 7 例 BTX 50 単位→BTX 50 単位 34 例 プラセボ→BTX 50 単位 66 例
海外試験 (評価試験)				
191622-505 (5.3.5.1.2)	第Ⅲ相, 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照	原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位またはプラセボ, 皮内投与, 単回, 16 週間	BTX 50 単位 242 例 プラセボ 78 例
191622-506 (5.3.5.2.1)	第Ⅲ相, 非盲検, 非対照, 191622-505 試験の継続試験	原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 3 回, 52 週間	BTX 50 単位→BTX 50 単位 158 例 プラセボ→BTX 50 単位 49 例
191622-016 (5.3.5.1.3)	第Ⅲ相, 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照	原発性 腋窩多汗症	BTX 75 単位, BTX 50 単位 またはプラセボ, 皮内投与, 最大 6 回 ^c , 52 週間	BTX 75 単位 110 例 BTX 50 単位 104 例 プラセボ 108 例
海外試験 (参考試験)				
191622-046 (5.3.5.2.2/ref)	後期第Ⅲ相, 非盲検, 非対照, 191622-016 試験の継続試験	原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 18 回 ^d , 36 ヶ月	BTX 75 単位→BTX 50 単位 77 例 ^e BTX 50 単位→BTX 50 単位 73 例 ^e プラセボ→BTX 50 単位 43 例 ^e
191622-513 (5.3.5.2.3/ref)	後期第Ⅲ/Ⅳ相, 非盲検, 非対照	重度の 原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 8 回, 36 ヶ月	BTX 50 単位 424 例
191622-075 (5.3.5.2.4/ref)	第Ⅳ相, 非盲検, 非対照	思春期の 原発性 腋窩多汗症	BTX 50 単位, 皮内投与, 最大 6 回 ^f , 52 週間	BTX 50 単位 144 例

a: 安全性の解析対象集団, b: 二重盲検期を含む, c: 実投与回数 = 最大 4 回, d: 実投与回数 = 最大 12 回, e: 移行後治験薬の投与を受けていない 46 例 (BTX 75 単位→BTX 50 単位 21 例, BTX 50 単位→BTX 50 単位 18 例, プラセボ→BTX 50 単位 7 例) を含む, f: 実投与回数 = 最大 5 回

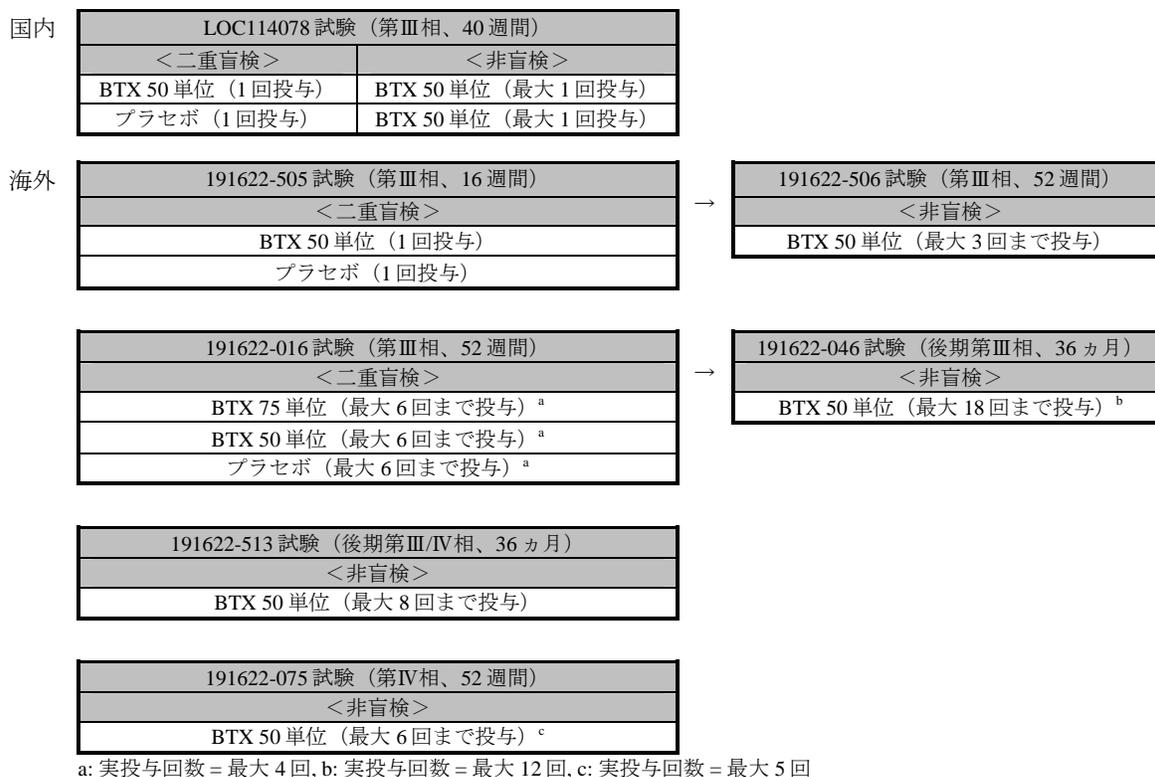


図 2.5.5-1 試験デザインの概略

2.5.5.2. 安全性の評価方法

評価項目

国内および海外試験での安全性の評価項目を、表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2 安全性の評価項目

	試験番号	有害事象	臨床検査	バイタルサイン	12 誘導心電図
国内	LOC114078 試験	○	○	○	○
海外	191622-505 試験	○		○	
	191622-506 試験	○		○	
	191622-016 試験	○	○	○	
	191622-046 試験	○	○	○	
	191622-513 試験	○		○	
	191622-075 試験	○	○	○	

○: 評価実施

臨床検査: 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査 (表 2.7.4.1-3) . この他に国内および海外のすべての試験で妊娠可能な女性に対し妊娠検査 (尿検査) を実施

バイタルサイン: 血圧および脈拍 (全試験), 体温 (海外 6 試験), 呼吸数 (191622-016 試験, 191622-046 試験, 191622-075 試験)

解析対象集団

安全性の解析対象集団は、国内および海外のすべての試験で治験薬 (BTX、プラセボ) を少なくとも 1 回投与された被験者集団 (継続試験である 191622-506 試験および 191622-046 試験では、試験に組み入れられた被験者集団) とした。

各試験で使用した安全性の解析対象集団名および各群の例数を、表 2.5.5-3 に示す。

国内試験の解析対象集団名は、安全性解析対象集団（Safety Population : SP）のうち第 1 治療期の二重盲検期（中間解析の対象、図 2.7.4.1-2）を対象とした集団を SP1、全期間を対象とし第 1 治療期/第 2 治療期を併合した集団を All BTX-treated patients とした。

海外試験の解析対象集団名は、191622-016 試験、191622-513 試験では SP、191622-505 試験、191622-506 試験では Intent-to-Treat (ITT)、191622-046 試験では Enrolled population、191622-075 試験では modified Intent-to-Treat (mITT) とした。海外試験ではさらに、複数の試験データを併合し、3 種類の解析対象集団を定義した。これらの解析対象集団名は、二重盲検プラセボ対照試験である 2 試験（191622-505 試験、191622-016 試験）を併合したものを SP、試験デザインにかかわらず 6 試験を併合したものを All BTX-treated patients 1 および All BTX-treated patients 2 とした。All BTX-treated patients 1 は、各試験で BTX の投与を受けた被験者を合算しており、試験をまたいで BTX の投与を受けた被験者はダブルカウントされている。一方、All BTX-treated patients 2 では、試験をまたいで BTX の投与を受けた被験者であっても 1 例として集計している。併合データのうち、単回投与でみられた有害事象

(2.5.5.4.1.1) は SP、全期間にみられた有害事象 (2.5.5.4.1.2) は All BTX-treated patients 1、投与回ごとにみられた有害事象 (2.5.5.4.1.3) は All BTX-treated patients 2 を用いて解析した。

表 2.5.5-3 安全性の解析対象集団名および各群の例数

試験				解析対象集団	BTX 投与			プラセボ投与
					75 単位	50 単位	計	
国内	LOC114078 試験			SP 1	-	78	78	74
				All BTX-treated patients	-	144	144	-
海外	併合	二重盲検 プラセボ 対照試験	191622-505 試験 191622-016 試験	SP	110	346	456	186
			全 6 試験	191622-505 試験 191622-506 試験 191622-016 試験 191622-046 試験 191622-513 試験 191622-075 試験	All BTX-treated patients 1	110	1207	1317
	All BTX-treated patients 2	-		-	1105	-		
	各試験	191622-505 試験		ITT	-	242	242	78
	191622-506 試験	ITT	-	207 ^a	207 ^a	-		
	191622-016 試験	SP	110	104	214	108		
	191622-046 試験	Enrolled population	-	193 ^b	193 ^b	-		
	191622-513 試験	SP	-	424	424	-		
191622-075 試験	mITT	-	144	144	-			

LOC114078 試験の SP1: 二重盲検期, a: 移行後治験薬の投与を受けていない 61 例を含む, b: 移行後治験薬の投与を受けていない 46 例を含む

Data source: 5.3.5.1.1 Table 5.05, 5.3.5.1.2 Table 1.3, 5.3.5.2.1 Table 1.2, Table 1.4, 5.3.5.1.3 Table 14.1-1.4, 5.3.5.2.2/ref Table 14.1-1.4, Table 14.3-2, 5.3.5.2.3/ref Table 14.1-3, 5.3.5.2.4/ref Section 11.1, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (initial JNDA) Table 2-1, Table 3-1, Table 4-1.1

2.5.5.3. 曝露状況および人口統計学的特性

2.5.5.3.1. 曝露状況

国内1試験でBTX 50単位を1回以上投与された被験者は144例（BTX 50単位群の78例にプラセボ→BTX 50単位群の66例を合算）、BTX 50単位を2回投与された被験者は34例、プラセボを1回投与された被験者は74例であった（表 2.5.5-4）。

海外6試験でBTXを投与された被験者は1105例であった（表 2.5.5-3）。各試験のBTXの最大投与回数は12回（表 2.5.5-4）、継続試験も含めて1例の被験者が受けたBTXの最大投与回数は14回であった（表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-4 治験薬の投与回数（国内および海外試験）

投与回数	国内				海外						
	LOC114078 試験 (SP)		191622-505 試験 (ITT)		191622-506 試験 (ITT)	191622-016 試験 (SP)			191622-046 試験 (Enrolled population)	191622-513 試験 (SP)	191622-075 試験 (mITT)
	BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 50 単位群 N = 242	プラセボ群 N = 78	BTX 50 単位群 N = 207 ^a	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 104	プラセボ群 N = 108	BTX 50 単位群 N = 193 ^b	BTX 50 単位群 N = 424	BTX 50 単位群 N = 144
0 回					61 (29.5)				46 (23.8)		
1 回	44 (56) /66 (89) ^c	74 (100)	242 (100.0)	78 (100.0)	95 (45.9)	57 (51.8)	56 (53.8)	40 (37.0)	55 (28.5)	60 (14.2)	56 (38.9)
2 回	34 (44)				50 (24.2)	46 (41.8)	43 (41.3)	60 (55.6)	33 (17.1)	62 (14.6)	59 (41.0)
3 回					1 (0.5)	6 (5.5)	4 (3.8)	7 (6.5)	21 (10.9)	61 (14.4)	20 (13.9)
4 回						1 (0.9)	1 (1.0)	1 (0.9)	20 (10.4)	58 (13.7)	6 (4.2)
5 回									9 (4.7)	76 (17.9)	3 (2.1)
6 回									3 (1.6)	60 (14.2)	
7 回									3 (1.6)	32 (7.5)	
8 回									2 (1.0)	15 (3.5)	
9 回									0		
10 回									0		
11 回									0		
12 回									1 (0.5)		

被験者数 (%)

a: 191622-505 試験でプラセボ投与を受けた被験者 49 例を含む, b: 191622-016 試験でプラセボ投与を受けた被験者 43 例を含む, c: プラセボ→BTX 単位群（第 2 治療期）の BTX 50 単位の投与回数データ。被験者の割合は、プラセボ群を基に算出

Data source: 5.3.5.1.1 Table 5.15, Table 5.16, 5.3.5.1.2 Table 1.3, 5.3.5.1.3 Table14.3-2, 5.3.5.2.1 Table 1.4, 5.3.5.2.2/ref Table 14.3-2, 5.3.5.2.3/ref Table14.3-2, 5.3.5.2.4/ref Table14.3-2

2.5.5.3.2. 人口統計学的特性

評価試験（国内：LOC114078 試験、海外：191622-505 試験および 191622-016 試験）¹のベースラインの人口統計学的特性は、表 2.5.4-5 に記載した。

参考試験（海外：191622-513 試験および 191622-075 試験）²のベースラインの人口統計学的特性を、表 2.5.5-5 に示す。両試験ともに女性被験者の割合が高く、ほとんどの被験者が白人であった。

表 2.5.5-5 人口統計学的特性（海外、参考試験）

		191622-513 試験 (ITT)	191622-075 試験 (mITT)
		BTX 50 単位群 N = 424	BTX 50 単位群 N = 144
年齢、歳	平均値 ± SD	29.7 ± 9.45	15.4 ± 1.31
	中央値	28.0	16.0
	最小値	18	12
	最大値	74	17
年齢集団、被験者数 (%)	12～14 歳	-	30 (20.8)
	15～17 歳	-	114 (79.2)
	18～40 歳	367 (86.6)	-
	41～65 歳	55 (13.0)	-
	66 歳以上	2 (0.5)	-
性別、被験者数 (%)	男性	161 (38.0)	20 (13.9)
	女性	263 (62.0)	124 (86.1)
人種、被験者数 (%)	白人	389 (91.7)	119 (82.6)
	黒人	14 (3.3)	9 (6.3)
	アジア人	5 (1.2)	2 (1.4)
	ヒスパニック	12 (2.8)	9 (6.3)
	その他 ^a	4 (0.9)	5 (3.5)

a: その他の人種: 191622-513 試験 = Mixed race, Multi-ethnic African-American, Caucasian, Native American, Multi-National Caucasian, African-American, 191622-075 試験 = Asian-Caucasian, Biracial Caucasian/Asian, Caucasian + Hispanic, Mixed race (Caucasian and Black), and Pakistani, SD: 標準偏差

Data source: 5.3.5.2.3/ref Table14.1-4, 5.3.5.2.4/ref Table14.1-2

¹ 191622-506 試験は継続試験のため除く

² 191622-046 試験は継続試験のため除く

2.5.5.4. 有害事象

2.5.5.4.1. 比較的よくみられる有害事象

以下の3種類の解析を用いて、国内（LOC114078試験）および海外（併合解析³）の有害事象を評価した。有害事象の解析の詳細は、2.7.4.2.1に記載した。

1. 単回投与でみられた有害事象（二重盲検試験）
二重盲検の国内1試験（LOC114078試験）のSP1、海外2試験（191622-505試験/191622-016試験併合）のSPを対象に解析した。
二重盲検下でBTX 75単位、50単位またはプラセボの投与1回目後に発現した有害事象を集計した。本解析は、二重盲検下でのBTX 75単位、50単位またはプラセボの安全性の評価をおもな目的とした。
2. 全期間にみられた有害事象（全試験）
国内1試験（LOC114078試験）のAll BTX-treated patients、海外6試験（191622-505試験/191622-506試験/191622-016試験/191622-046試験/191622-513試験/191622-075試験併合）のAll BTX-treated patients 1を対象に解析した。
試験デザイン（盲検性の有無、投与回数、投与後フォローアップ期間）にかかわらず、BTX 75単位または50単位投与後の全期間に発現した有害事象を集計した。本解析は、BTXの臨床使用における全般的な安全性の評価をおもな目的とした。
3. 投与回ごとにみられた有害事象（全試験）
国内1試験（LOC114078試験）のAll BTX-treated patients、海外6試験（191622-505試験/191622-506試験/191622-016試験/191622-046試験/191622-513試験/191622-075試験併合）のAll BTX-treated patients 2を対象に解析した。
試験デザイン（盲検性の有無、投与回数、投与後フォローアップ期間）およびBTXの投与量にかかわらず、投与回ごと（投与n回目）に発現した有害事象を集計した（継続試験の場合は、先行試験から通算したBTXの投与回で集計）。本解析は、BTXの反復投与での安全性の評価をおもな目的とした。

2.5.5.4.1.1. 単回投与でみられた有害事象

二重盲検試験である国内1試験および海外2試験の単回投与でみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象（いずれかの群で発現頻度2%以上）を、表2.5.5-6に示す。

有害事象は、国内ではBTX 50単位群の35/78例（45%）、プラセボ群の22/74例（30%）、海外ではBTX 75単位群の65/110例（59.1%）、BTX 50単位群の175/346例（50.6%）、プラセボ群の75/186例（40.3%）に発現した。発現頻度5%以上の有害事象は、国内ではい

³ 本申請の海外試験の併合解析は最新のデータベースを用いて実施したため、一部の有害事象の情報が総括報告書作成時および米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）承認申請時よりも更新されている（継続試験で追加情報を入手した場合など）

れの群でも鼻咽頭炎（BTX 50 単位群 21%、プラセボ群 12%）、海外では BTX 75 単位群の注射部位疼痛（8.2%）および上気道感染（8.2%）、BTX 50 単位群の鼻咽頭炎（6.9%）、多汗症（6.4%）およびインフルエンザ（5.2%）であった。プラセボ群と比べ BTX 75 単位群または 50 単位群でよくみられた有害事象（発現頻度の差が 3%以上）は、国内では鼻咽頭炎（BTX 50 単位群 21%、プラセボ群 12%）、節足動物咬傷（BTX 50 単位群 3%、プラセボ群 0%）、節足動物刺傷（BTX 50 単位群 3%、プラセボ群 0%）、代償性発汗（BTX 50 単位群 3%、プラセボ群 0%）および貧血（BTX 50 単位群 3%、プラセボ群 0%）、海外では注射部位疼痛（BTX 75 単位群 8.2%、プラセボ群 2.7%）、上気道感染（BTX 75 単位群 8.2%、プラセボ群 1.6%）、多汗症（BTX 50 単位群 6.4%、プラセボ群 2.2%）、インフルエンザ（BTX 75 単位群 4.5%、BTX 50 単位群 5.2%、プラセボ群 1.1%）、鼻炎（BTX 75 単位群 4.5%、プラセボ群 1.1%）および発熱（BTX 75 単位群 3.6%、プラセボ群 0.5%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度であった（2.7.6）。

治験薬と関連のある有害事象は、国内では BTX 50 単位群の 2/78 例（3%）、プラセボ群の 2/74 例（3%）、海外では BTX 75 単位群の 28/110 例（25.5%）、BTX 50 単位群の 61/346 例（17.6%）、プラセボ群の 24/186 例（12.9%）に発現した。発現頻度 2%以上の治験薬と関連のある有害事象は、国内では BTX 50 単位群の代償性発汗（3%）、海外では BTX 75 単位群の注射部位疼痛（7.3%）、注射部位不快感（4.5%）、多汗症（3.6%）、BTX 50 単位群の多汗症（5.2%）、注射部位疼痛（3.8%）、注射部位不快感（2.3%）、プラセボ群の注射部位不快感（2.7%）、注射部位疼痛（2.2%）および多汗症（2.2%）であった。プラセボ群と比べ BTX 75 単位群または 50 単位群でよくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現頻度の差が 3%以上）は、国内では代償性発汗（BTX 50 単位群 3%、プラセボ群 0%）、海外では注射部位疼痛（BTX 75 単位群 7.3%、プラセボ群 2.2%）および多汗症（BTX 50 単位群 5.2%、プラセボ群 2.2%）であった。

表 2.5.5-6 単回投与でみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
 (いずれかの群で発現頻度 2%以上)
 (二重盲検、国内試験：SP1、海外試験：SP) (1/2)

器官別大分類 基本語	国内 (LOC114078 試験)		海外 (191622-505 試験/191622-016 試験併合)		
	BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 346	プラセボ群 N = 186
有害事象発現例数 (%)	35 (45)	22 (30)	65 (59.1)	175 (50.6)	75 (40.3)
感染症および寄生虫症					
計	23 (29)	13 (18)	33 (30.0)	91 (26.3)	38 (20.4)
鼻咽頭炎	16 (21)	9 (12)	4 (3.6)	24 (6.9)	9 (4.8)
せつ	2 (3)	2 (3)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1)	0	5 (4.5)	18 (5.2)	2 (1.1)
上気道感染	0	0	9 (8.2)	10 (2.9)	3 (1.6)
副鼻腔炎	0	0	4 (3.6)	7 (2.0)	6 (3.2)
鼻炎	0	0	5 (4.5)	4 (1.2)	2 (1.1)
尿路感染	0	0	3 (2.7)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害					
計	7 (9)	9 (12)	11 (10.0)	43 (12.4)	12 (6.5)
湿疹	3 (4)	3 (4)	0	1 (0.3)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (4)	0	0	0
紅色汗疹	0	2 (3)	0	1 (0.3)	0
接触性皮膚炎	1 (1)	0	0	4 (1.2)	4 (2.2)
多汗症	0	1 (1)	4 (3.6)	22 (6.4)	4 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症					
計	6 (8)	1 (1)	12 (10.9)	24 (6.9)	4 (2.2)
節足動物咬傷	2 (3)	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0
節足動物刺傷	2 (3)	0	0	0	0
代償性発汗	2 (3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害					
計	2 (3)	2 (3)	9 (8.2)	23 (6.6)	7 (3.8)
背部痛	0	2 (3)	0	9 (2.6)	1 (0.5)
筋肉痛	0	0	3 (2.7)	1 (0.3)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
計	3 (4)	1 (1)	7 (6.4)	26 (7.5)	5 (2.7)
咳嗽	0	0	1 (0.9)	7 (2.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	0	0	9 (2.6)	1 (0.5)
胃腸障害					
計	1 (1)	2 (3)	4 (3.6)	26 (7.5)	14 (7.5)
悪心	0	0	0	4 (1.2)	5 (2.7)
神経系障害					
計	2 (3)	1 (1)	9 (8.2)	24 (6.9)	6 (3.2)
頭痛	1 (1)	0	3 (2.7)	15 (4.3)	3 (1.6)
血液およびリンパ系障害					
計	2 (3)	0	0	0	0
貧血	2 (3)	0	0	0	0

**表 2.5.5-6 単回投与でみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
(いずれかの群で発現頻度 2%以上)
(二重盲検、国内試験：SP1、海外試験：SP) (2/2)**

器官別大分類 基本語	国内 (LOC114078 試験)		海外 (191622-505 試験/191622-016 試験併合)		
	BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 346	プラセボ群 N = 186
有害事象発現例数 (%)	35 (45)	22 (30)	65 (59.1)	175 (50.6)	75 (40.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
計	1 (1)	1 (1)	21 (19.1)	38 (11.0)	18 (9.7)
注射部位疼痛	0	0	9 (8.2)	16 (4.6)	5 (2.7)
注射部位不快感	0	0	5 (4.5)	8 (2.3)	5 (2.7)
発熱	0	0	4 (3.6)	3 (0.9)	1 (0.5)
疲労	0	0	3 (2.7)	3 (0.9)	1 (0.5)
血管障害					
計	0	0	3 (2.7)	4 (1.2)	2 (1.1)
高血圧	0	0	3 (2.7)	1 (0.3)	2 (1.1)
治験薬と関連のある有害事象発現例数 (%)	2 (3)	2 (3)	28 (25.5)	61 (17.6)	24 (12.9)
傷害、中毒および処置合併症					
計	2 (3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0
代償性発汗	2 (3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害					
計	0	2 (3)	8 (7.3)	27 (7.8)	7 (3.8)
多汗症	0	1 (1)	4 (3.6)	18 (5.2)	4 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態					
計	0	0	15 (13.6)	24 (6.9)	13 (7.0)
注射部位疼痛	0	0	8 (7.3)	13 (3.8)	4 (2.2)
注射部位不快感	0	0	5 (4.5)	8 (2.3)	5 (2.7)

MedDRA/J version 14.0 (国内), version13.1 (海外)

治験薬と関連のある有害事象: LOC114078 試験では「治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はありますか」の質問に対し「はい」、191622-505 試験および 191622-016 試験では「明らかに関連あり/おそらく関連あり/関連の可能性あり」と判定された事象

海外: BTX 75 単位群 = 191622-016 試験, BTX 50 単位群/BTX 群合計/プラセボ群 = 191622-505 試験/191622-016 試験併合
Data source: 5.3.5.1.1 Table 7.01, Table 7.02, Table 7.03, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (initial JNDA) Table 2-1, Table 2-2

以上の結果から、BTX 50 単位を単回投与した被験者で発現した有害事象の発現頻度に、国内 (45%) および海外 (50.6%) で大きな違いはみられなかった。もっとも多くみられた事象はいずれも鼻咽頭炎であり、その発現頻度は海外 (6.9%) と比べ国内 (21%) で高かったが、器官別大分類「感染症および寄生虫症」では同程度であった (国内 29%、海外 26.3%)。治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は国内 (3%) と比べ海外 (17.6%) で高く、もっとも多くみられた事象は国内では代償性発汗 (3%)、海外では多汗症 (5.2%) であった。なお、腋窩以外の発汗 (代償性発汗と多汗症を集計) としての BTX 50 単位群の発現頻度は、国内 (3%) と比べ海外 (6.9%) で高かった (2.5.5.5.3.2.1)。

これらの成績から、腋窩多汗症患者に対する BTX 50 単位の単回投与での有害事象プロファイルに国内および海外で大きな違いはみられず、腋窩以外の発汗が発現する可能性はあるものの国内で海外を上回るリスクはみられなかった。

2.5.5.4.1.2. 全期間にみられた有害事象

国内1試験および海外6試験で全期間にみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象（いずれかの群で発現頻度2%以上）を、表2.5.5-7に示す。

有害事象は、国内ではBTX 50単位群の70/144例（49%）、海外ではBTX 75単位群の75/110例（68.2%）、BTX 50単位群の688/1207例（57.0%）に発現した。発現頻度5%以上の有害事象は、国内ではBTX 50単位群の鼻咽頭炎（16%）、海外ではBTX 75単位群の注射部位疼痛（9.1%）、上気道感染（9.1%）、鼻咽頭炎（7.3%）、インフルエンザ（5.5%）、BTX 50単位群の鼻咽頭炎（10.2%）および上気道感染（5.9%）であった。群間で発現頻度の差が3%以上みられた有害事象は、海外では注射部位疼痛（BTX 75単位群9.1%、BTX 50単位群3.6%）、注射部位不快感（BTX 75単位群4.5%、BTX 50単位群0.8%）、鼻炎（BTX 75単位群4.5%、BTX 50単位群0.8%）、上気道感染（BTX 75単位群9.1%、BTX 50単位群5.9%）であった。有害事象の大部分は軽度または中等度であった（2.7.6）。

治験薬と関連のある有害事象は、国内ではBTX 50単位群の3/144例（2%）、海外ではBTX 75単位群の30/110例（27.3%）およびBTX 50単位群の161/1207例（13.3%）に発現した。発現頻度2%以上の治験薬と関連のある有害事象は、国内ではBTX 50単位群の代償性発汗（2%）、海外ではBTX 75単位群の注射部位疼痛（8.2%）、多汗症（4.5%）、注射部位不快感（4.5%）、注射部位血腫（2.7%）、BTX 50単位群の多汗症（3.6%）、注射部位疼痛（2.8%）であった。群間で発現頻度の差が3%以上みられた治験薬と関連のある有害事象は、海外では注射部位疼痛（BTX 75単位群8.2%、BTX 50単位群2.8%）および注射部位不快感（BTX 75単位群4.5%、BTX 50単位群0.8%）であった。

**表 2.5.5-7 全期間にみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの群で発現頻度2%以上）（国内試験：All BTX-treated patients、
海外試験：All BTX-treated patients 1）（1/3）**

器官別大分類 基本語	LOC114078 試験	海外6試験併合	
	BTX 50 単位群 N = 144	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 1207
有害事象発現例数 (%)	70 (49)	75 (68.2)	688 (57.0)
感染症および寄生虫症			
計	38 (26)	41 (37.3)	402 (33.3)
鼻咽頭炎	23 (16)	8 (7.3)	123 (10.2)
インフルエンザ	4 (3)	6 (5.5)	45 (3.7)
上気道感染	0	10 (9.1)	71 (5.9)
副鼻腔炎	0	5 (4.5)	45 (3.7)
気管支炎	0	3 (2.7)	16 (1.3)
尿路感染	0	4 (3.6)	12 (1.0)
鼻炎	0	5 (4.5)	10 (0.8)
皮膚および皮下組織障害			
計	17 (12)	15 (13.6)	166 (13.8)
皮脂欠乏性湿疹	5 (3)	0	0
湿疹	4 (3)	0	10 (0.8)
脂漏性皮膚炎	3 (2)	0	6 (0.5)
多汗症	0	5 (4.5)	54 (4.5)
そう痒症	0	3 (2.7)	12 (1.0)

表 2.5.5-7 全期間にみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
 (いずれかの群で発現頻度 2%以上) (国内試験: All BTX-treated patients、
 海外試験: All BTX-treated patients 1) (2/3)

器官別大分類 基本語	LOC114078 試験	海外 6 試験併合	
	BTX 50 単位群 N = 144	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 1207
有害事象発現例数 (%)	70 (49)	75 (68.2)	688 (57.0)
傷害、中毒および処置合併症			
計	10 (7)	15 (13.6)	126 (10.4)
代償性発汗	3 (2)	1 (0.9)	10 (0.8)
皮膚裂傷	0	3 (2.7)	8 (0.7)
胃腸障害			
計	7 (5)	5 (4.5)	111 (9.2)
口唇炎	3 (2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
計	4 (3)	10 (9.1)	115 (9.5)
背部痛	1 (<1)	0	35 (2.9)
筋肉痛	0	3 (2.7)	15 (1.2)
神経系障害			
計	4 (3)	10 (9.1)	101 (8.4)
頭痛	1 (<1)	3 (2.7)	58 (4.8)
免疫系障害			
計	3 (2)	1 (0.9)	13 (1.1)
季節性アレルギー	3 (2)	1 (0.9)	9 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
計	3 (2)	24 (21.8)	104 (8.6)
注射部位疼痛	1 (<1)	10 (9.1)	43 (3.6)
注射部位血腫	0	3 (2.7)	15 (1.2)
注射部位不快感	0	5 (4.5)	10 (0.8)
発熱	0	4 (3.6)	10 (0.8)
疲労	0	3 (2.7)	6 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
計	3 (2)	9 (8.2)	87 (7.2)
口腔咽頭痛	0	0	28 (2.3)
精神障害			
計	1 (<1)	8 (7.3)	59 (4.9)
不安	0	4 (3.6)	16 (1.3)
血管障害			
計	0	4 (3.6)	23 (1.9)
高血圧	0	4 (3.6)	14 (1.2)

**表 2.5.5-7 全期間にみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
(いずれかの群で発現頻度 2%以上) (国内試験: All BTX-treated patients、
海外試験: All BTX-treated patients 1) (3/3)**

器官別大分類 基本語	LOC114078 試験	海外 6 試験併合	
	BTX 50 単位群 N = 144	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 1207
治験薬と関連のある有害事象発現例数 (%)	3 (2)	30 (27.3)	161 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症			
計	3 (2)	1 (0.9)	12 (1.0)
代償性発汗	3 (2)	1 (0.9)	10 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
計	0	18 (16.4)	60 (5.0)
注射部位疼痛	0	9 (8.2)	34 (2.8)
注射部位不快感	0	5 (4.5)	10 (0.8)
注射部位血腫	0	3 (2.7)	9 (0.7)
皮膚および皮下組織障害			
計	0	10 (9.1)	63 (5.2)
多汗症	0	5 (4.5)	44 (3.6)

MedDRA/J version 14.0 (国内), version 13.1 (海外)

海外 6 試験併合: 191622-505 試験/191622-506 試験/191622-016 試験/191622-046 試験/191622-513 試験/191622-075 試験

治験薬と関連のある有害事象: LOC114078 試験、191622-513 試験および 191622-075 試験では「治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はありますか」の質問に対し「はい」、191622-505 試験、191622-506 試験、191622-016 試験および 191622-046 試験では「明らかに関連あり/おそらく関連あり/関連の可能性あり」と判定された事象

Data source: 5.3.5.1.1 Table 7.40, Table 7.41, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (initial JNDA) Table 3-1, Table 3-2, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (final) Table 12.1

2.5.5.4.1.3. 投与回ごとにみられた有害事象

国内 1 試験および海外 6 試験で投与回ごとにみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象 (いずれかの回で発現頻度 2%以上) を、表 2.5.5-8 に示す。

有害事象および治験薬と関連のある有害事象のいずれにおいても、反復投与に伴い発現頻度に上昇傾向はみられなかった。また、反復投与に伴い発現頻度に上昇傾向がみられた特定の事象もなかった。

表 2.5.5-8 投与回数ごとにみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
 (いずれかの回で発現頻度 2%以上) (国内試験: All BTX-treated patients、海外試験: All BTX-treated patients 2) (1/2)

器官別大分類 基本語	LOC114078 試験/ BTX 50 単位群			海外 6 試験併合/ BTX 群												
	1 回目 N = 144	2 回目 N = 34	全期間 N = 144	1 回目 N = 1105	2 回目 N = 742	3 回目 N = 468	4 回目 N = 317	5 回目 N = 229	6 回目 N = 137	7 回目 N = 62	8 回目 N = 26	9 回目 N = 6	10 回目 N = 4	11 回目 N = 2	12 回目 N = 1	全期間 N = 1105
有害事象発現例数 (%)	64 (44)	11 (32)	70 (49)	511 (46.2)	291 (39.2)	162 (34.6)	114 (36.0)	64 (27.9)	42 (30.7)	13 (21.0)	3 (11.5)	0	1 (25.0)	0	1 (100.0)	682 (61.7)
感染症および寄生虫症																
計	35 (24)	4 (12)	38 (26)	260 (23.5)	140 (18.9)	78 (16.7)	54 (17.0)	36 (15.7)	19 (13.9)	8 (12.9)	0	0	1 (25.0)	0	1 (100.0)	417 (37.7)
鼻咽喉炎	20 (14)	4 (12)	23 (16)	68 (6.2)	43 (5.8)	33 (7.1)	20 (6.3)	9 (3.9)	7 (5.1)	4 (6.5)	0	0	0	0	0	128 (11.6)
インフルエンザ	3 (2)	1 (3)	4 (3)	28 (2.5)	13 (1.8)	2 (0.4)	3 (0.9)	6 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	51 (4.6)
膀胱炎	0	1 (3)	1 (<1)	6 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	15 (1.4)
上気道感染	0	0	0	50 (4.5)	23 (3.1)	3 (0.6)	7 (2.2)	5 (2.2)	1 (0.7)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	80 (7.2)
副鼻腔炎	0	0	0	24 (2.2)	10 (1.3)	7 (1.5)	5 (1.6)	3 (1.3)	3 (2.2)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	49 (4.4)
レンサ球菌性咽喉炎	0	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (25.0)	0	1 (100.0)	9 (0.8)
皮膚および皮下組織障害																
計	14 (10)	4 (12)	17 (12)	104 (9.4)	46 (6.2)	20 (4.3)	24 (7.6)	9 (3.9)	2 (1.5)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	177 (16.0)
皮脂欠乏性湿疹	3 (2)	2 (6)	5 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	3 (2)	1 (3)	4 (3)	3 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	10 (0.9)
脂漏性皮膚炎	2 (1)	1 (3)	3 (2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	6 (0.5)
ざ瘡	0	1 (3)	1 (<1)	5 (0.5)	6 (0.8)	5 (1.1)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	18 (1.6)
多汗症	0	0	0	43 (3.9)	10 (1.3)	2 (0.4)	5 (1.6)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	59 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症																
計	10 (7)	0	10 (7)	69 (6.2)	34 (4.6)	26 (5.6)	8 (2.5)	8 (3.5)	6 (4.4)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	132 (11.9)
代償性発汗	3 (2)	0	3 (2)	6 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (0.9)
胃腸障害																
計	6 (4)	1 (3)	7 (5)	65 (5.9)	35 (4.7)	15 (3.2)	12 (3.8)	5 (2.2)	4 (2.9)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	109 (9.9)
口唇炎	3 (2)	0	3 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クローン病	0	1 (3)	1 (<1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害																
計	4 (3)	0	4 (3)	67 (6.1)	25 (3.4)	14 (3.0)	16 (5.0)	10 (4.4)	3 (2.2)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	107 (9.7)
頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	34 (3.1)	14 (1.9)	10 (2.1)	13 (4.1)	10 (4.4)	1 (0.7)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	60 (5.4)
免疫系障害																
計	1 (<1)	2 (6)	3 (2)	7 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	12 (1.1)
季節性アレルギー	1 (<1)	2 (6)	3 (2)	6 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	8 (0.7)
眼障害																
計	1 (<1)	2 (6)	3 (2)	9 (0.8)	7 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	15 (1.4)
結膜炎	0	1 (3)	1 (<1)	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.3)
眼瞼湿疹	0	1 (3)	1 (<1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)

表 2.5.5-8 投与回数ごとにみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象
 (いずれかの回で発現頻度 2%以上) (国内試験: All BTX-treated patients、海外試験: All BTX-treated patients 2) (2/2)

器官別大分類 基本語	LOC114078 試験/ BTX 50 単位群			海外 6 試験併合/ BTX 群												
	1 回目 N = 144	2 回目 N = 34	全期間 N = 144	1 回目 N = 1105	2 回目 N = 742	3 回目 N = 468	4 回目 N = 317	5 回目 N = 229	6 回目 N = 137	7 回目 N = 62	8 回目 N = 26	9 回目 N = 6	10 回目 N = 4	11 回目 N = 2	12 回目 N = 1	全期間 N = 1105
有害事象発現例数 (%)	64 (44)	11 (32)	70 (49)	511 (46.2)	291 (39.2)	162 (34.6)	114 (36.0)	64 (27.9)	42 (30.7)	13 (21.0)	3 (11.5)	0	1 (25.0)	0	1 (100.0)	682 (61.7)
一般・全身障害および投与部位の状態 計	2 (1)	1 (3)	3 (2)	88 (8.0)	32 (4.3)	19 (4.1)	6 (1.9)	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	115 (10.4)
注射部位疼痛	0	1 (3)	1 (<1)	33 (3.0)	13 (1.8)	10 (2.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	47 (4.3)
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) 計	2 (1)	0	2 (1)	13 (1.2)	12 (1.6)	3 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	31 (2.8)
メラノサイト性母斑	0	0	0	4 (0.4)	3 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	9 (0.8)
生殖系および乳房障害 計	2 (1)	0	2 (1)	20 (1.8)	7 (0.9)	7 (1.5)	7 (2.2)	3 (1.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	37 (3.3)
卵巣嚢胞	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	6 (0.5)
血管障害 計	0	0	0	12 (1.1)	6 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.3)	3 (2.2)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	26 (2.4)
循環虚脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.1)
治験薬と関連のある有害事象発現例数 (%)	3 (2)	0	3 (2)	130 (11.8)	48 (6.5)	21 (4.5)	14 (4.4)	4 (1.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	176 (15.9)
傷害、中毒および処置合併症 計	3 (2)	0	3 (2)	6 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (1.1)
代償性発汗	3 (2)	0	3 (2)	6 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (0.9)
皮膚および皮下組織障害 計	0	0	0	52 (4.7)	11 (1.5)	3 (0.6)	8 (2.5)	3 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	73 (6.6)
多汗症	0	0	0	37 (3.3)	6 (0.8)	2 (0.4)	5 (1.6)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	49 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 計	0	0	0	51 (4.6)	25 (3.4)	13 (2.8)	4 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	68 (6.2)
注射部位疼痛	0	0	0	24 (2.2)	11 (1.5)	9 (1.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	38 (3.4)

MedDRA/J version 14.0 (国内), version 13.1 (海外)

海外 6 試験併合: 191622-505 試験/191622-506 試験/191622-016 試験/191622-046 試験/191622-513 試験/191622-075 試験

治験薬と関連のある有害事象: LOC114078 試験、191622-513 試験および 191622-075 試験では「治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はありますか」の質問に対し「はい」、191622-505 試験、191622-506 試験、191622-016 試験および 191622-046 試験では「明らかに関連あり/おそらく関連あり/関連の可能性あり」と判定された事象
 投与 13 回目～投与 14 回目 (いずれも N=1) で有害事象の発現はなかった

Data source: 5.3.5.1.1 Table 7.40, Table 7.41, Table 7.42, Table 7.43, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (initial JNDA) Table 4-1.1, Table 4-1.2, Table 4-1.3, Table 4-1.4, Table 4-1.5, Table 4-1.6, Table 4-1.7, Table 4-1.8, Table 4-1.9, Table 4-1.10, Table 4-1.11, Table 4-1.12, Table 4-1.13, Table 4-1.14, Table 4-1.15, Table 4-2.1, Table 4-2.2, Table 4-2.3, Table 4-2.4, Table 4-2.5, Table 4-2.6, Table 4-2.7, Table 4-2.8, Table 4-2.9, Table 4-2.10, Table 4-2.11, Table 4-2.12, Table 4-2.13, Table 4-2.14, Table 4-2.15, Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (Final) Table 12.2

2.5.5.5. 死亡、重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象

2.5.5.5.1. 死亡

国内 1 試験で死亡は報告されなかった。海外 6 試験では 2 例の死亡が報告され、1 例は心筋虚血、肺水腫および細菌性気管支炎、残りの 1 例は胆管癌による死亡であった。いずれも BTX 50 単位が投与された被験者であったが、治験薬との関連はないと判断された（表 2.7.4.2-14）。これらの事象の詳細は、2.7.4.2.1.2.2 に記載した。

2.5.5.5.2. その他の重篤な有害事象

国内試験

死亡以外の重篤な有害事象は、国内 1 試験の二重盲検期に 2 例（BTX 50 単位群 1 例、プラセボ群 1 例）報告された。いずれの事象も治験薬との関連はないと判断され、回復が確認された。発現事象の内訳は、BTX 50 単位群では卵巣新生物が 1 例、プラセボ群では大腸炎が 1 例であった（表 2.7.4.2-15）。この事象の詳細は、2.7.6 に記載した。

海外試験

死亡以外の重篤な有害事象は、海外 6 試験で 49 例（BTX 75 単位群 5 例、BTX 50 単位群 34 例、プラセボ群 8 例）⁴報告された。いずれの事象も、治験薬との関連はないと判断された。発現事象の内訳は、BTX 75 単位群では子宮平滑筋腫、半月板障害、胃食道逆流性疾患、心室中隔欠損症、子宮内膜症が各 1 例であった。BTX 50 単位群では腹痛、うつ病および心筋虚血が各 2 例、肺塞栓症、結腸癌、精神病性障害、背部痛、足骨折、不安、甲状腺機能亢進症、鼓膜穿孔、肺水腫、細菌性気管支炎、嚢胞、肋骨骨折、頭部損傷、皮膚裂傷、外傷性肺損傷、肩甲骨骨折、胸椎骨折、血胸、虫垂炎、急性心筋梗塞、自然流産、手首関節骨折、上顎炎、足関節部骨折、乳癌、肩回旋筋腱板症候群、手根管症候群、いびき、卵巣嚢胞、肩径ヘルニア、足底筋膜炎、食欲減退、神経性過食症、出血性卵巣嚢胞、クローン病、頻脈、胆管癌、ウイルス性髄膜炎、前腕骨折、急性胆嚢炎、前立腺癌、貧血、毛様細胞白血病、痙攣、肺炎および副舟状骨症候群が各 1 例であった。プラセボ群では腺筋症、慢性扁桃炎、不正子宮出血、骨盤痛、胆嚢炎、虫垂炎、膝炎、喉頭浮腫および背部痛が各 1 例であった（表 2.7.4.2-16）。191622-505 試験、191622-506 試験および 191622-016 試験で発現した事象の詳細は、2.7.6 に記載した。

2.5.5.5.3. 重要な有害事象の分析

2.5.5.5.3.1. 試験中止に至った有害事象

国内 1 試験で試験中止に至った有害事象の発現はなかった。海外 6 試験では、有害事象により試験中止に至った被験者は 10 例報告され、いずれも BTX 50 単位群であった。1 例（注

⁴ 継続試験（191622-506 試験および 191622-046 試験）で発現した事象は、先行試験の投与群で表記した。そのため、プラセボ群にはプラセボ→BTX 50 単位群、BTX 75 単位群には BTX 75 単位→BTX 50 単位群で発現した事象も含まれている

射部位疼痛)を除き、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された(表 2.7.4.2-17)。なお、10例中7例が重篤な有害事象を発現した被験者であった。

2.5.5.5.3.2. 注目すべき有害事象

本項では、注目すべき有害事象として「腋窩以外の発汗」および「遠隔部位での作用に関連した有害事象」について検討した。それぞれ、3種類の解析(単回投与/全期間/投与回数)を用いて、国内(LOC114078 試験)および海外(併合解析)の有害事象を評価した。

2.5.5.5.3.2.1. 腋窩以外の発汗

腋窩多汗症に対する内視鏡的胸部交感神経遮断術(Endoscopic Thoracic Sympathectomy: ETS)では、よくみられる副作用として代償性発汗が報告されている[Herbst, 1994]。BTX投与においても、腋窩での発汗を抑制する代償に腋窩以外(手掌、背中など)で発汗量が増加する可能性は否定できない。そのため、多汗症および代償性発汗(いずれも腋窩部を除く)の2種のICH国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)基本語を腋窩以外の発汗として定義し(2.7.4.2.1.5.2)、国内および海外試験でその発現を評価した。

二重盲検試験である国内1試験および海外2試験の単回投与でみられた腋窩以外の発汗を、表 2.5.5-9 に示す。単回投与でみられた腋窩以外の発汗は、国内でBTX 50単位群の2/78例(3%)、プラセボ群の1/74例(1%)、海外でBTX 75単位群の5/110例(4.5%)、BTX 50単位群の24/346例(6.9%)、プラセボ群の4/186例(2.2%)に発現した。発現事象の内訳は、国内でBTX 50単位群の代償性発汗2例、プラセボ群の多汗症1例、海外でBTX 75単位群の多汗症4例、代償性発汗1例、BTX 50単位群の多汗症22例、代償性発汗2例、プラセボ群で多汗症4例であった(いずれも腋窩部を除く)。

**表 2.5.5-9 単回投与でみられた腋窩以外の発汗
(二重盲検、国内試験: SP1、海外試験: SP)**

腋窩以外の発汗 基本語	国内 (LOC114078 試験)		海外 (191622-505 試験/191622-016 試験併合)		
	BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 346	プラセボ群 N = 186
発現例数 (%)	2 (3)	1 (1)	5 (4.5)	24 (6.9)	4 (2.2)
多汗症 ^a	0	1 (1)	4 (3.6)	22 (6.4)	4 (2.2)
代償性発汗 ^a	2 (3)	0	1 (0.9)	2 (0.6)	0

MedDRA/J version 14.0 (国内), version13.1 (海外)

a: 腋窩部を除く, 海外: BTX 75 単位群 = 191622-016 試験, BTX 50 単位群/BTX 群合計/プラセボ群 = 191622-505 試験/191622-016 試験併合

Data source: Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (initial JNDA) Table 5.1, Table 5-2

国内1試験および海外6試験の全期間にみられた腋窩以外の発汗は、国内でBTX 50単位群の3/144例(2%)、海外でBTX 75単位群の6/110例(5.5%)、BTX 50単位群の62/1207例(5.1%)に発現した。発現事象の内訳は、国内で代償性発汗3例、海外でBTX 75単位群

の多汗症 5 例、代償性発汗 1 例、BTX 50 単位群の多汗症 52 例、代償性発汗 10 例であった（いずれも腋窩部を除く）（2.7.4.2.1.5.2）。

国内 1 試験では、すべての腋窩以外の発汗が投与 1 回目（2%）に発現した。海外 6 試験の投与回ごとにみられた腋窩以外の発汗の発現頻度は、投与 1 回目をもっとも高く（4.3%）、2 回目以降の投与回では 1.6% 以下であった。投与 6 回目以降の発現は認められず、反復投与に伴う発現頻度の上昇傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.2）。

以上の結果、国内および海外試験での腋窩以外の発汗の発現頻度は、BTX 50 単位で 3～6.9% と、ETS 後の代償性発汗の発現頻度 67～86% [Gossot, 2003; Herbst, 1994; Zacherl, 1998] と比べても低かった。また、ほとんどの事象が軽度または中等度であった（2.7.6）。上記事象の発現要因の一つとして、腋窩の発汗が改善したことで元々あった他の部位の発汗に対する被験者の意識が高まった可能性も考えられる [Tan, 2002]。BTX 投与後に腋窩以外の発汗が発現する可能性はあるものの、特段に注意喚起を要する程のものではないと考えられた。

2.5.5.3.2.2. 遠隔部位での作用に関連した有害事象

2008 年 2 月以降に、FDA よりボツリヌス毒素製剤投与後の遠隔部位での重篤な有害事象に関する注意喚起が発出されている。ボツリヌス毒素の遠隔部位での作用とは、ボツリヌス毒素の投与部位と隣接していない部位に発現したボツリヌス毒素の薬理作用の影響と定義される。腋窩多汗症に対する BTX 投与においても、ボツリヌス毒素の遠隔部位での作用が発現する可能性は否定できない。そのため、遠隔部位での作用に関連した有害事象として、メルクマニュアルに記載されているボツリヌス中毒の兆候または症状に基づき MedDRA 基本語 40 種類を定義した（2.7.4.2.1.5.3）。これら MedDRA 基本語 40 種類に一致した有害事象は、さらに個々の被験者の詳細を考慮し遠隔部位での作用に該当しない事象（注射自体が原因の局所的な事象、ボツリヌス毒素の薬理作用に一致しない事象、基礎疾患や併用薬との関連性が疑われる事象など）を除外する必要があるが⁵、本項では国内および海外試験でみられた MedDRA 基本語 40 種類に一致したすべての有害事象の集計結果を示す。

二重盲検試験である国内 1 試験および海外 2 試験の単回投与でみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象を、表 2.5.5-10 に示す。単回投与でみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象は、国内で BTX 50 単位群の 1/78 例（1%）、海外で BTX 75 単位群の 1/110 例（0.9%）、BTX 50 単位群の 4/346 例（1.2%）、プラセボ群の 1/186 例（0.5%）に発現した。発現事象の内訳は、国内で BTX 50 単位群の呼吸困難 1 例、海外で BTX 75 単位群の筋力低下 1 例、BTX 50 単位群の便秘 2 例、霧視 1 例、嚥下障害 1 例、プラセボ群の筋力低下 1 例であった。死亡および重篤な有害事象に該当した事象はなかった（表 2.7.4.2-14 および表 2.7.4.2-16）。

⁵ 定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report : PSUR、5.3.6.1/ref および 5.3.6.2/ref）では、遠隔部位での作用に該当しない事象を除外した症例について検討している

**表 2.5.5-10 単回投与でみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象
(二重盲検、国内試験：SP1、海外試験：SP)**

遠隔部位での作用に関連した有害事象 基本語	国内 (LOC114078 試験)		海外 (191622-505 試験/191622-016 試験併合)		
	BTX 50 単位群 N = 78	プラセボ群 N = 74	BTX 75 単位群 N = 110	BTX 50 単位群 N = 346	プラセボ群 N = 186
発現例数 (%)	1 (1)	0	1 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.5)
呼吸困難	1 (1)	0	0	0	0
便秘	0	0	0	2 (0.6)	0
筋力低下	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
霧視	0	0	0	1 (0.3)	0
嚥下障害	0	0	0	1 (0.3)	0

MedDRA/J version 14.0 (国内), version13.1 (海外)

海外: BTX 75 単位群 = 191622-016 試験, BTX 50 単位群/プラセボ群 = 191622-505 試験/191622-016 試験併合

Data source: Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of GSK1358820 for Hyperhidrosis (initial JNDA) Table 6.1, Table 6-2

国内 1 試験および海外 6 試験の全期間にみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象は、国内で BTX 50 単位群の 1/144 例 (<1%)、海外で BTX 75 単位群の 2/110 例 (1.8%)、BTX 50 単位群の 10/1207 例 (0.8%) に発現した。発現事象の内訳は、国内で BTX 50 単位群の呼吸困難 1 例、海外で BTX 75 単位群の筋力低下 1 例、便秘 1 例、BTX 50 単位群の筋力低下 4 例、便秘 3 例、複視 1 例、霧視 1 例、嚥下障害 1 例であった。

国内 1 試験および海外 6 試験の投与回ごとにみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象の発現頻度は、国内で投与 1 回目 1%未満、海外で投与 1 回目 0.6%、投与 2 回目 0.5%、投与 5 回目 0.4%といずれも低く、その他の投与回での発現は認められなかった。海外では、ほとんどの遠隔部位での作用に関連した有害事象は投与 1~2 回目に発現した (11/12 例)。反復投与に伴う遠隔部位での作用に関連した有害事象の発現頻度の上昇はみられなかった (2.7.4.2.1.5.3)。

以上の結果から、国内および海外試験での遠隔部位での作用に関連した有害事象として定義した MedDRA 基本語 40 種類に一致した有害事象の発現頻度は BTX 50 単位群で 1%前後であり、国内で既承認の適応症でのリスクを上回る可能性は低いと考えられた[独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2010]。加えて、腋窩多汗症でみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象は、筋力低下を除きいずれも治験薬との関連はないと判断されている。BTX 群でみられた筋力低下はいずれも軽度で 1 例を除き投与当日に腕で発現していることから (2.7.4.2.1.5.3)、注射自体が原因の局所的な事象の可能性があると考えられた。しかしながら、腋窩多汗症患者に対する BTX 投与においても、遠隔部位での作用が発現する可能性は否定できないため、既承認の適応症と同様に以下のとおり添付文書 (案) で注意喚起することとした (1.8.1)。

<警告>

眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

<重要な基本的注意>

ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者（嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙攣患者等）では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[「副作用」及び「小児等への投与」の項参照]

<過量投与>

投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[「その他の注意」の項参照]

<その他の注意>

動物実験（ラット及びサル）により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

2.5.5.6. 臨床検査、バイタルサイン、心電図**臨床検査**

国内および海外試験で、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動はみられなかった(2.7.4.3)。

バイタルサインおよび12誘導心電図

国内および海外試験で、臨床的に重要と考えられるバイタルサインの変化はみられなかった。また、国内試験で測定した12誘導心電図に臨床的に重要な異常所見は認められなかった(2.7.4.4)。

2.5.5.7. 部分集団での安全性

国内および海外の二重盲検試験の単回投与でみられた有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度について、人口統計学的（年齢・性別・人種）な影響を検討した。なお、死亡、重篤な有害事象および試験中止に至った有害事象は発現例数が少なく、部分集団での検討は困難であった。部分集団解析の詳細は、2.7.4.5.1に記載した。

年齢

国内および海外試験のいずれにおいても、有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度に、年齢（40歳未満、40～64歳、65歳以上で区分）による大きな違いはみられなかった（表2.7.4.5-1および表2.7.4.5-2）。

性別

国内試験での BTX 50 単位群の有害事象の発現頻度は男性（18%）と比べ女性（52%）で高かったが、男性被験者は 17 例と女性被験者の 61 例と比べて少なく、臨床的な意義を見出すことは困難であった。なお、治験薬と関連のある有害事象の発現頻度には性別で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.5-3）。海外試験では、有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現頻度に性別による大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.5-4）。

人種

国内試験では全被験者がアジア人であることから、人種別の層別解析は実施していない。LOC114078 試験での発現頻度を、日本人データとして検討した。治験薬と関連のある有害事象の発現頻度はプラセボ群を含め日本人で低かったが（BTX 50 単位群で日本人 3%、白人 16.7%、白人以外 31.8%、プラセボ群で日本人 3%、白人 13.3%、白人以外 10.0%）、有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかった（BTX 50 単位群で日本人 45%、白人 49.7%、白人以外 63.0%、プラセボ群で日本人 30%、白人 42.2%、白人以外 25.0%、表 2.7.4.5-5）。

2.5.5.8. その他の安全性に関する情報

2.5.5.8.1. 薬物相互作用

本承認申請にあたり、BTXの薬物相互作用に関する新たな試験は実施していない。そのため、既承認の適応症と同様に以下のとおり添付文書（案）で注意喚起することとした（1.8.1）。

<慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）>

筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者〔筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。〕（「相互作用」の項参照）

<相互作用、併用注意（併用に注意すること）>

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

2.5.5.8.2. 妊娠および授乳時の使用

国内1試験では、1例の妊娠が報告された。この被験者は試験終了時（投与40週時）の妊娠検査で陽性が確認され、その後人工妊娠中絶を受けた。海外6試験では計30例の妊娠が報告された。26例が健康児を出産し、1例が人工妊娠中絶を受け、1例が転帰不明であった。この他に、1例が自然流産、1例が出産児に心室中隔欠損症が認められたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された（2.7.4.5.4）。

以上の結果、国内および海外試験でBTX投与による妊娠への明らかな影響はみられなかった。しかしながら、妊娠中のBTX投与に関する安全性は確立していないため、既承認の適応症と同様に以下のとおり添付文書（案）で注意喚起することとした（1.8.1）。

<禁忌>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

<妊婦、産婦、授乳婦等への投与>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。〔外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。〕

<その他の注意>

外国において、妊娠初期に本剤 500 単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。

ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。

<重要な基本的注意>

妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後 2 回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

男性は、投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月は避妊する。〔精子形成期間に投与されることを避けるため。〕

2.5.5.8.3. 過量投与、薬物乱用、中止の影響

国内および海外試験で BTX の過量投与の報告はなかった。過量投与に対する新たなデータが得られていないため、既承認の適応症と同様に以下のとおり添付文書（案）で注意喚起することとした（1.8.1）。

<過量投与>

投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕

<重要な基本的注意>

他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。

BTX の薬理作用から依存性が生じる可能性はないと考えられる。また、BTX の投与中止後に離脱症状および反跳現象が生じたという報告はない。

2.5.5.8.4. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

BTX による鎮静作用は知られておらず、新たに懸念されるデータも得られていない。しかしながら、遠隔部位での作用の発現などを考慮し（2.5.5.5.3.2.2）、既承認の適応症と同様に以下のとおり添付文書（案）で注意喚起することとした（1.8.1）。

<重要な基本的注意>

本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。（「副作用」の項参照）

2.5.5.9. 世界における市販後使用経験

BTX は、1989 年 12 月に米国で斜視および眼瞼痙攣を対象疾患として承認を取得して以来、2012 年 6 月現在、世界 85 カ国で承認されている。その適応も斜視、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣（局所性ジストニア）、痙性斜頸、過活動膀胱、多汗症および顔面の表情皺など、多岐にわたっている。今回本邦で追加効能としての承認申請を行った腋窩多汗症については、1999 年 12 月にコロンビアで承認を取得して以来、英国で 2001 年 7 月、米国で 2004 年 7 月に承認を取得しており、2012 年 6 月現在、世界 69 カ国で承認されている（多汗症として承認されている 13 カ国を含む）。

コロンビアで多汗症が承認されて以降 2011 年 4 月 30 日までの世界における BTX の総出荷量は、米国で 7,883,342 バイアル、欧州で 7,243,852 バイアル、その他の地域で 6,227,225 バイアルであった。米国および欧州における薬剤の使用実態調査によれば、BTX の総出荷量に対して多汗症に適応した割合は、米国でおよそ 1%、欧州でおよそ 3%であった。米国・欧州以外の地域における多汗症に適応した割合を 2%として換算すると、多汗症に対する総出荷数はおよそ 420,694 バイアルと推定される。同様に、米国では 78,833 バイアル、欧州では 217,316 バイアルと推定される。多汗症患者に対する推奨用量および 1 年間の投与回数（平均 1.6 回）から推察すると、105,174～262,934 人年（patient-years）に使用されたと考えられる。

BTX の安全性プロファイルは定期的に検討し、一連の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report : PSUR、5.3.6.1/ref、5.3.6.2/ref、5.3.6.3/ref および 5.3.6.4/ref）にまとめられ、BTX の承認されている各国の規制当局へ提出される。BTX の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）は、新たな副作用が特定された際などに継続的に更新される。BTX の安全性については現在も監視が続けられており、その安全性プロファイルは最新の CCDS（1.6.3）に適切に反映されている。

2.5.5.9.1. CCDS 改訂の概要および対応（承認申請後）

本承認申請後、本剤の CCDS（version ■）が改訂された。改訂内容を以下に示す。

Warnings and Precautions

General

Serious adverse events including fatal outcomes have been reported in patients who had received BOTOX® injected directly into salivary glands, the oro-lingual-pharyngeal region, esophagus and stomach. Some patients had pre-existing dysphagia or significant debility.

Warnings and Precautions の General の項に適応外の vulnerable anatomic structures への投与に関する注意が追記された。適応外の vulnerable anatomic structures への投与に関する注意については、医薬品医療機器総合機構安全部と相談した結果（2012 年 6 月）、「使用上の注意」への記載は行わないこととなった。

Warnings and Precautions

Primary Hyperhidrosis of the Axillae

The safety and effectiveness of BOTOX® for hyperhidrosis in other body areas have not been established. Weakness of hand muscles and blepharoptosis may occur in patients who receive BOTOX® for palmar hyperhidrosis and facial hyperhidrosis, respectively.

Warnings and Precaution の多汗症の項より、アラガン社で試験を実施していない腋窩以外の多汗症に関する上記の記載が削除された。腋窩以外の投与については、現在申請中の添付文書（案）において、安全性及び有効性は確立していない旨が記載済みであるため、申請中の添付文書（案）への反映は不要と考える。

Adverse Reaction

Post-marketing Experience

The following list includes adverse drug reactions or other medically relevant adverse events that have been reported since the drug has been marketed, regardless of indication, and may be in addition to those cited in Section 7 (Warnings and Precautions), and Section 13 (Adverse Reactions) denervation/muscle atrophy; respiratory depression and/or respiratory failure (non-Cosmetic indications); dyspnea; aspiration pneumonia (non-Cosmetic indications); dysarthria; dry mouth; strabismus; peripheral neuropathy, abdominal pain; diarrhea; nausea; vomiting; pyrexia; anorexia; vision blurred; visual disturbance; hypoacusis; tinnitus; vertigo; facial palsy, facial paresis; brachial plexopathy; radiculopathy; syncope; hypoesthesia; malaise; myalgia; myasthenia gravis; paraesthesia; rash; erythema multiforme; pruritus; dermatitis psoriasiform; hyperhidrosis; and alopecia, including madarosis.

Adverse Reaction の Post-marketing Experience の項に呼吸困難、口内乾燥、悪心および発疹が追記された。既承認の添付文書および現在申請中の添付文書（案）の使用上の注意の副作用の項に呼吸障害、口内乾燥、嘔気および発疹の記載が既にあるため、申請中の添付文書（案）への反映は不要と考える。

2.5.5.10. 安全性の結論

- 腋窩多汗症患者に対する BTX 50 単位の単回投与での安全性プロファイルに、国内および海外試験で大きな違いはみられなかった。
- 国内および海外試験において、BTX の反復投与に伴う有害事象の発現頻度に上昇傾向はみられず、忍容性が確認された。
- 腋窩以外の発汗は特段に注意喚起を要する程のものではないと考えられた。
- 遠隔部位での作用の発現において、既承認の適応症でのリスクを上回る可能性は低いと考えられた。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現はなく、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の変動はみられなかった。

以上より、腋窩多汗症に対する BTX の安全性プロファイルは国内および海外ともに同様であり、反復投与における忍容性も確認された。安全性の観点から、BTX 50 単位は海外と同様に腋窩多汗症患者への使用が可能であることが確認された。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

腋窩多汗症は、難治性疾患であり、現在の治療法においては様々な問題点があげられている（2.5.1）。外用剤では皮膚のかぶれやかゆみが現れ長期間の使用ができず、治療の休止やステロイド外用などで対応する必要があること、内服薬では好ましくない全身性の副作用が発現すること、内視鏡的胸部交感神経遮断術（Endoscopic Thoracic Sympathectomy : ETS）などの手術療法では一般的な手術のリスクと代償性発汗が問題となっていることなどである。一方、GSK1358820（以下、本剤）による治療は、海外では腋窩多汗症に対して広く実施され、その有効性および安全性についてはすでに確立しており、本邦においても現在の治療法における問題点を解決する新たな治療法として医療ニーズの高い薬剤であると考えられる。

2.5.6.1. 本剤のベネフィット

腋窩多汗症に対する治療の現状を踏まえ、本剤のベネフィットとして、以下のものがあげられる。

1. 本剤を腋窩局所に皮内投与することにより、直接的に腋窩の汗腺に作用し、局所的な発汗量を抑制する効果が得られる。
 - 投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポonder率（ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少した被験者の割合）は、国内外いずれの試験のいずれの投与回でも80%を超えており、二重盲検試験でのレスポonder率は、プラセボ群と比べ本剤群で有意に高く（いずれも $P<0.001$ ）、国内外で同程度であった。重量測定法による発汗重量の変化率においても本剤群の発汗重量はベースラインから大きく減少したことが示された（2.5.4.3.1.1）。
2. 日常生活への影響が軽減され、高い満足度が得られる。
 - 国内および海外試験での多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale : HDSS）による本剤群のレスポonder¹率は、49.1～61.5%で、プラセボ群と比べ本剤群で有意に高かった（いずれも $P<0.001$ ）（2.5.4.3.1.2）。

¹ HDSSによるレスポonder：

<LOC114078 試験>

各評価時点のHDSSスコアが、ベースラインと比べてそれぞれ2段階以上改善した被験者

<191622-016 試験>

①投与1回目および投与2回目の各投与4週後のHDSSスコアが、ベースラインと比べていずれも2段階以上改善した被験者、②ベースラインのHDSSスコア4で、投与1回目4週後は2段階改善したが、投与2回目ベースラインのHDSSスコア3で、投与2回目4週後に1段階改善した被験者および③投与1回目にHDSSスコアが2段階以上改善し、効果持続により投与2回目を受けなかった被験者

- 被験者の満足度は、国内外いずれの試験でもプラセボ群と比べ有意に高く（いずれも $P < 0.001$ ）、本剤投与 4 週後、16 週後の平均スコアは+2.3~+3.4（プラセボ群では+0.3~+0.8）と高い満足度が得られた（2.5.4.3.1.3）。
 - 生活の質（Quality of life : QOL）に関連した評価（皮膚の状態に関するアンケート、SF-12 健康調査票、多汗症の影響に関する質問票、患者日誌スコア）においても国内外で改善が認められた（2.5.4.3.1.4、2.5.4.3.1.6~2.5.4.3.1.8）。
3. 1 回の投与で長期間（4~9 ヶ月）の持続的な効果が得られる。
 - 本剤 50 単位投与後の効果持続期間は、約 4~9 ヶ月の範囲と推定された（2.5.4.3.1.9）。
 4. 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。
 - 本剤の複数回投与後の重量測定による発汗重量、HDSS による多汗症の重症度、被験者の満足度、DLQI および患者日誌について、いずれの投与回でもほぼ同様の改善がみられ、反復投与での効果の減弱はみられなかった（2.5.4.3.2）。
 5. 安全性プロファイルは国内および海外同様に良好であり、反復投与においても忍容性を持つ（2.5.5.10）。
 - 腋窩多汗症患者に対する本剤 50 単位の単回投与での安全性プロファイルに、国内および海外試験で大きな違いはみられなかった。
 - 国内および海外試験において、本剤の反復投与に伴う有害事象の発現頻度に上昇傾向はみられず、忍容性が確認された。
 - 本剤の腋窩多汗症患者に対する投与によってみられた腋窩以外の発汗は、特段に注意喚起を要する程のものではないと考えられた。また、遠隔部位での作用の発現において、既承認の適応症でのリスクを上回る可能性は低いと考えられた。

海外のガイドラインにおいては、臨床試験成績に基づく本剤による腋窩多汗症患者における発汗重量減少、QOL の改善およびその安全性から、外用治療で効果が不十分な患者に対して本剤による治療が推奨され、手術療法はそのリスクや代償性発汗などの理由により本剤による治療で効果が得られない患者に対する最終的な治療法と位置付けられている。本剤による治療は、本邦においても、海外の臨床試験成績と同様に発汗重量の減少、重症度の改善、QOL および満足度において効果が確認されたことから、外用治療で効果が不十分な患者に対する次の治療法として侵襲性の高い手術療法を選択せざるを得なかった現状の問題を解決しうる新たな治療法を提供するとの観点から、得られるベネフィットは大きいものと考えられる。

2.5.6.2. 本剤のリスク

腋窩多汗症に対する本剤の治療のリスクとしては、以下のものがあげられる。

1. 腋窩以外の発汗 (2.5.5.5.3.2.1)

本剤の腋窩への投与により、腋窩からの発汗が抑制されるのに伴い、ETS 後によくみられる代償性発汗と同様に、腋窩以外の部位（手掌、背中など）からの発汗量が増加する可能性は否定できない。そのため、2種の ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）における基本語「多汗症」および「代償性発汗」を腋窩以外の発汗として定義し（いずれも腋窩部で発現した事象を除く）、国内試験および海外試験においてその発現を評価した。

その結果、国内試験の二重盲検下で腋窩以外の発汗が単回投与の本剤 50 単位群で 2/78 例（3%）、プラセボ群で 1/74 例（1%）に発現した。海外で実施された二重盲検プラセボ対照の 2 試験（191622-505 試験、191622-016 試験）の併合データでは、腋窩以外の発汗が単回投与の本剤 75 単位群で 5/110 例（4.5%）、50 単位群で 24/346 例（6.9%）、プラセボ群で 4/186 例（2.2%）にみられた。また、海外 6 試験併合データにおいて、全期間に腋窩以外の発汗が、本剤 75 単位群で 6/110 例（5.5%）、50 単位群で 62/1207 例（5.1%）に発現した。ほとんどの事象が軽度または中等度であった。これらの事象の発現要因の一つとして、腋窩の発汗が改善したことで元々あった他の部位での発汗に対する被験者の意識が高まった可能性も考えられる[Tan, 2002]。ETS 後の代償性発汗の発現頻度 67~86%[Zacherl, 1998; Herbst, 1994; Gossot, 2003]に比べると本剤投与後の発現頻度は低かった。これらのことより、本剤投与後に腋窩以外の発汗が発現する可能性はあるものの、特段の注意喚起を要するほどのものではないと考えられた。

2. 遠隔部位での作用に関連した有害事象 (2.5.5.5.3.2.2)

本剤の投与により、投与部位と隣接していない遠隔部位において、ボツリヌス毒素の作用が発現する可能性が考えられる。そのため、40種の MedDRA 基本語を遠隔部位での作用に関連した有害事象として定義し、国内および海外試験でその発現を評価した。

その結果、単回投与でみられた遠隔部位での作用に関連した有害事象は、国内試験では、本剤 50 単位群で呼吸困難が 1/78 例（1%）に発現したが、治験薬との関連はないと判断された。海外で実施された二重盲検プラセボ対照の 2 試験（191622-505 試験、191622-016 試験）では、遠隔部位での作用に関連した有害事象が本剤 75 単位群で 1/110 例（0.9%）、50 単位群で 4/346 例（1.2%）、プラセボ群で 1/186 例（0.5%）に発現した。海外試験でみられた事象は、本剤 75 単位群で筋力低下 1 例、50 単位群で便秘 2 例、霧視および嚔下障害各 1 例で、プラセボ群では筋力低下 1 例であった。

また、海外 6 試験併合データにおいて、全期間では遠隔部位での作用に関連した有害事象は、本剤 75 単位群で 2/110 例（1.8%）、50 単位群で 10/1207 例（0.8%）に発現した。発現した事象は、本剤 75 単位群で筋力低下および便秘各 1 例、50 単位群で筋力低下 4 例、便秘 3 例、複視、霧視および嚔下障害各 1 例であった。

国内および海外試験でみとめられた遠隔部位での作用に関連した有害事象は、筋力低下を除きいずれも治験薬との関連はないと判断されている。本剤群でみられた筋力低下は、いずれも軽度で 1 例を除き投与当日に腕で発現していることから、注射自体が原因の局所的な事象の可能性があると考えられた。

以上の結果、国内および海外試験における遠隔部位での作用に関連した有害事象として定義した MedDRA 基本語 40 種類に一致した有害事象の発現頻度は本剤 50 単位で 0.8~1.2% であり、国内で既承認の適応症でのリスクを上回る可能性は低いと考えられた[独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2010]。しかしながら、腋窩多汗症患者に対する本剤投与においても、遠隔部位での作用が発現する可能性は否定できないため、既承認の適応症と同様に遠隔部位での作用に関連する有害事象について添付文書（案）に記載し、引き続き注意を促すこととした。

3. 中和抗体の産生

本剤の有効成分は A 型ボツリヌス毒素であることから、本剤の投与を長期間繰り返した場合、体内の免疫応答により本剤に対する中和抗体が産生される可能性がある。

本剤を使用したこれまでの国内外 16 臨床試験（対象疾患：痙性斜頸、眉間の表情皺、過活動膀胱、脳卒中後痙縮、原発性腋窩多汗症）において、投与回数 1~15 回（平均 3.8 回）、1 回の投与量として眉間の表情皺に対する 10~20 単位から痙性斜頸に対する 20~500 単位の投与を受けた被験者に対する中和抗体産生率をみたところ、全体の抗体産生率は 11/2240

（0.49%）と低率であり、中和抗体産生により効果の欠如がみられることはまれであったと報告されている[Naumann, 2010]。原発性腋窩多汗症を対象とした国内試験の結果では、中和抗体検査で陽性が確認された被験者はいなかったが、海外 6 試験の結果では、投与前の中和抗体検査が陰性で投与後に陽性となった被験者は 4 例であった。このうち 2 例は陽性となった後の投与においても効果が認められた。他の 2 例は陽性になった後投与されておらず、この後の有効性への影響については明らかではないが、陽性を示すまでは効果が認められていた（2.5.4.4）。

原発性腋窩多汗症を対象とした臨床試験における中和抗体産生率から、本剤を適切に使用した場合においては、本剤に対する中和抗体が産生される可能性は非常に低いと考えられた。

しかしながら、その投与方法（投与量・投与回数）によっては、本剤に対する中和抗体が産生される可能性を全く否定できるものではないため、既承認の適応症と同様に添付文書（案）に中和抗体産生に関する使用上の注意を記載し、注意を促すこととした。

2.5.6.3. 結論

腋窩多汗症患者の腋窩に本剤を皮内投与することにより、重量測定法による発汗重量の著明な減少、HDSS による重症度の改善が確認されたことから、外用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られる。また、ETS などの手術療法に比べ低侵襲性であり、ETS の副作用としてよくみられる代償性発汗（腋窩以外の発汗）の発現頻度は低く、外用治療後に手術療法を選択せざるをえなかった患者に対して新たな治療法を提供できるものと考えられる。さらに QOL および満足度においても本剤の効果が確認されたことから、臨床的意義は高いと考えられる。また、安全性プロファイルは良好であることから、得られるベネフィットは予想されるリスクを大きく上回るものと判断した。以上より、本剤は腋窩多汗症患者における新たな治療法として医療ニーズを満たすことのできる薬剤であると考えられる。

2.5.7. 参考文献

- Atkins JL, Butler PE. Hyperhidrosis: A review of current management. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:222-8.
- Cheshire WP. Subcutaneous botulinum toxin type A inhibits regional sweating: an individual observation. *Clin Auton Res.* 1996;6:123-4.
- Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al. Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: Results of an open-label study. *Clin Ther.* 2003;25:298-308.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210-6.
- Gelbard CM, Epstein H, Hebert A. Primary pediatric hyperhidrosis: A review of current treatment options. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:591-8.
- Gossot D, Galetta D, Pascal A, et al. Long-term results of endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1075-9.
- Herbst F, Plas EG, Függer R, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg.* 1994;220:86-90.
- Hornberger J, Grimes K, Naumann M, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:274-86.
- Karamfilov T, Konrad H, Karte K, et al. Lower relapse rate of botulinum toxin type A therapy for axillary hyperhidrosis by dose increase. *Arch Dermatol.* 2000;136:487-90.
- Minor V. A new method for the clinical examination of sweat secretion. *Z Neurol.* 1927;101:302-8.
- Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, et al. Focal hyperhidrosis - Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol.* 1998;134:301-4.
- Naumann M, Hamm H, Lowe NJ, on behalf of the BOTOX[®] Hyperhidrosis Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2002;147:1218-26.
- Naumann M, Hamm H, Spalding JR, et al. Comparing the quality of life effects of primary focal hyperhidrosis to other dermatological conditions as assessed by the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Value Health.* 2003;6:242.

Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX[®]) across multiple indications. *Mov Disord.* 2010;25:2211-8.

Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis - Causes and treatment of enhanced sweating. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:32-7.

Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973;12:924-7.

Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33:155-88.

Simpson LL. Peripheral actions of the botulinum toxins. Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin, Academic Press Inc, San Diego, Publishers. 1989:153-78.

Skroza N, Bernardini N, La Torre G, et al. Correlation between dermatology life quality index and minor test and differences in their levels over time in patients with axillary hyperhidrosis treated with botulinum toxin type A. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19:16-20.

Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: Recommendations of the Canadian hyperhidrosis advisory committee. *Dermatol Surg.* 2007;33:908-23.

Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin.* 1998;16:863-9.

Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, et al. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:241-8.

Tan SR, Solish N. Long-term efficacy and quality of life in the treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Dermatol Surg.* 2002;28:495-9.

Teale CW, Roberts G. Development, validity, and reliability of the Hyperhidrosis Impact Questionnaire (HHIQ). *Qual Life Res.* 2002;11:702.

Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-12: how to score the SF-12 physical and mental health summary scales.* 2nd ed. Boston, Massachusetts: The Health Institute, New England Medical Center. 1995.

Zacherl J, Huber ER, Imhof M et al. Long-term results of 630 thoracoscopic sympathectomies for primary hyperhidrosis: The Vienna experience. *Eur J Surg.* 1998;Supple 580:43-6.

嵯峨 賢次. エクリン汗腺の構造と分泌機能. *MB Derma.* 2007;124:1-6.

田中 智子, 横関 博雄, 片山 一朗 ら. 原発性局所多汗症診療ガイドライン. *日皮会誌*. 2010(a);120:1607-25.

田中 智子, 横関 博雄. 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査とその考察. 第18回日本発汗学会総会. 2010(b);8月27日.

独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 表 海外プラセボ対照試験における各適応疾患ごとの遠隔部位に対する作用に関連する有害事象発現率:ボトックス注用50単位、同注用100単位 審査報告書. 2010.

目崎 高広. ボツリヌス治療の最前線. *Clinical Neuroscience*. 2007;25:716-7.