

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

A型ボツリヌス毒素製剤

ボトックス 注用50単位
ボトックス 注用100単位
BOTOX for injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ボトックス注用50単位：1バイアル中A型ボツリヌス毒素50単位*を含有する真空乾燥製剤。添加物として塩化ナトリウム0.45mg、人血清アルブミン0.25mgを含有する。 ボトックス注用100単位：1バイアル中A型ボツリヌス毒素100単位*を含有する真空乾燥製剤。添加物として塩化ナトリウム0.9mg、人血清アルブミン0.5mgを含有する。 (*1単位はマウス腹腔内投与LD ₅₀ 値)
一般名	和名：A型ボツリヌス毒素（JAN） 洋名：Botulinum Toxin Type A（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： 2009年3月12日（ボトックス注用100単位：販売名変更による） 2009年3月12日（ボトックス注用50単位：販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 2009年9月25日（ボトックス注用100単位：販売名変更による） 2009年9月25日（ボトックス注用50単位：販売名変更による） 販売開始年月日： 1997年4月15日（ボトックス注用100単位） 2009年2月23日（ボトックス注用50単位）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2024年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	10
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	10
3. 製品の製剤学的特性	3	10. 容器・包装	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(2) 包装	10
(1) 承認条件	4	(3) 予備容量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(4) 容器の材質	11
6. RMPの概要	5	11. 別途提供される資材類	11
II. 名称に関する項目	6	12. その他	11
1. 販売名	6	V. 治療に関する項目	12
(1) 和名	6	1. 効能又は効果	12
(2) 洋名	6	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(3) 名称の由来	6	3. 用法及び用量	14
2. 一般名	6	(1) 用法及び用量の解説	14
(1) 和名（命名法）	6	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	16
(2) 洋名（命名法）	6	4. 用法及び用量に関連する注意	16
(3) ステム（stem）	6	5. 臨床成績	28
3. 構造式又は示性式	6	(1) 臨床データパッケージ	28
4. 分子式及び分子量	6	(2) 臨床薬理試験	31
5. 化学名（命名法）又は本質	6	(3) 用量反応探索試験	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(4) 検証的試験	36
III. 有効成分に関する項目	7	(5) 患者・病態別試験	70
1. 物理化学的性質	7	(6) 治療的使用	70
(1) 外観・性状	7	(7) その他	72
(2) 溶解性	7	VI. 薬効薬理に関する項目	74
(3) 吸湿性	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群	74
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	7	2. 薬理作用	74
(5) 酸塩基解離定数	7	(1) 作用部位・作用機序	74
(6) 分配係数	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	75
(7) その他の主な示性値	7	(3) 作用発現時間・持続時間	77
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	VII. 薬物動態に関する項目	78
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 血中濃度の推移	78
IV. 製剤に関する項目	8	(1) 治療上有効な血中濃度	78
1. 剤形	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	78
(1) 剤形の区別	8	(3) 中毒域	78
(2) 製剤の外観及び性状	8	(4) 食事・併用薬の影響	78
(3) 識別コード	8	2. 薬物速度論的パラメータ	78
(4) 製剤の物性	8	(1) 解析方法	78
(5) その他	8	(2) 吸収速度定数	78
2. 製剤の組成	8	(3) 消失速度定数	78
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	8	(4) クリアランス	78
(2) 電解質等の濃度	8	(5) 分布容積	78
(3) 熱量	8	(6) その他	78
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	79
4. 力価	9	(1) 解析方法	79
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) パラメータ変動要因	79
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		

4. 吸収	79	IX. 非臨床試験に関する項目	120
5. 分布	79	1. 薬理試験	120
(1) 血液－脳関門通過性	79	(1) 薬効薬理試験	120
(2) 血液－胎盤関門通過性	79	(2) 安全性薬理試験	120
(3) 乳汁への移行性	79	(3) その他の薬理試験	122
(4) 髄液への移行性	79	2. 毒性試験	122
(5) その他の組織への移行性	79	(1) 単回投与毒性試験	122
(6) 血漿蛋白結合率	80	(2) 反復投与毒性試験	123
6. 代謝	80	(3) 遺伝毒性試験	123
(1) 代謝部位及び代謝経路	80	(4) がん原性試験	123
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	80	(5) 生殖発生毒性試験	124
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	80	(6) 局所刺激性試験	125
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	80	(7) その他の特殊毒性	125
7. 排泄	80	X. 管理的事項に関する項目	126
8. トランスポーターに関する情報	80	1. 規制区分	126
9. 透析等による除去率	80	2. 有効期間	126
10. 特定の背景を有する患者	80	3. 包装状態での貯法	126
11. その他	80	4. 取扱い上の注意	126
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	81	5. 患者向け資材	126
1. 警告内容とその理由	81	6. 同一成分・同効薬	127
2. 禁忌内容とその理由	83	7. 国際誕生年月日	127
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	84	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	127
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	84	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	127
5. 重要な基本的注意とその理由	84	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	128
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	88	11. 再審査期間	128
(1) 合併症・既往歴等のある患者	88	12. 投薬期間制限に関する情報	128
(2) 腎機能障害患者	89	13. 各種コード	129
(3) 肝機能障害患者	89	14. 保険給付上の注意	129
(4) 生殖能を有する者	89	X I. 文献	130
(5) 妊婦	89	1. 引用文献	130
(6) 授乳婦	89	2. その他の参考文献	131
(7) 小児等	90	X II. 参考資料	132
(8) 高齢者	90	1. 主な外国での発売状況	132
7. 相互作用	91	2. 海外における臨床支援情報	136
(1) 併用禁忌とその理由	91	(1) 妊婦に関する海外情報	136
(2) 併用注意とその理由	91	(2) 小児等に関する記載	137
8. 副作用	92	X III. 備考	139
(1) 重大な副作用と初期症状	92	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	139
(2) その他の副作用	93	(1) 粉砕	139
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	115	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	139
10. 過量投与	115	2. その他の関連資料	139
11. 適用上の注意	116		
12. その他の注意	118		
(1) 臨床使用に基づく情報	118		
(2) 非臨床試験に基づく情報	119		

略語一覧

ANCOVA : Analysis of Covariance 共分散分析
ANOVA : Analysis of Variande 分散分析
AS : Ashworth Scale Ashworthによって考案された5段階の主観的な痙縮評価尺度
CIC : Clean Intermittent Catheterization 清潔間欠自己導尿
CK : クレアチンホスホキナーゼ
DAS : Disability Assessment Scale 機能障害評価スケール
DB : Double-Blind 二重盲検
DBPC : Double-Blind Placebo-Controlled 二重盲検プラセボ対照
DLQI : Dermatology Life Quality Index 皮膚の状態に関するアンケート
GRBAS : 声の総合的異常 (grade : G)、粗糙性 (rough : R)、気息性 (breathy : B)、無力性 (asthenic : A)、
努力性 (strained : S) で評価する、日本音声言語医学会が作成した音声障害の他覚的評価法
HDSS : Hyperhidrosis Disease Severity Scale 多汗症疾患重症度評価尺度
MAB : Muscle Afferent Block 筋求心路ブロック
MAS : Modified Ashworth Scale Ashworth Scaleに「1+」を加えて6段階に改変し、関節屈筋の状態をより
詳細に反映できるようにした評価尺度
MMRM : Mixed Model for Repeated Measures 経時測定データにおける混合効果モデルの一種
NB : Neurogenic Bladder 神経因性膀胱
OAB : Overactive Bladder 過活動膀胱
OL : Open-Label オープンラベル
PD : Prism Diopter プリズムジオプトリー
VAS : Visual Analogue Scale ビジュアルアナログスケール
VHI : Voice Handicap Index 音声障害による生活上の制約や自分の声に対する感じ方を患者自身が評価
する尺度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボトックスは、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。米国の眼科医である Scott らは A 型ボツリヌス毒素の筋弛緩作用に着目し、「斜視」の薬物療法を検討する目的で 1973 年にサルの外眼筋に投与したところ、全身性の毒性を発現することなく、持続的な効果発現が認められ、これを契機に、1977 年から臨床応用する試みが進められた¹⁾。1988 年初頭より、Scott の要請を受けてアラガン社が開発に携わり、1989 年「斜視」及び「眼瞼痙攣」を適応症として FDA の承認を取得した。

日本においては、アラガン株式会社がボトックス注用 100 単位の臨床開発を進め、1996 年に「眼瞼痙攣」が効能又は効果として承認され、続いて 2000 年に「片側顔面痙攣」、2001 年に「痙攣性斜頸」が追加で承認された。

2005 年 12 月より、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を承継し、2008 年 10 月には「ボトックス注用 50 単位」の剤形が追加で承認された。また、2009 年 2 月に「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」が追加で承認された。

その後、2010 年 10 月に「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」、2012 年 11 月に「重度の原発性腋窩多汗症」、2015 年 6 月に「斜視」、2018 年 5 月に「痙攣性発声障害」が追加で承認された。

さらに、2019 年 12 月に上肢痙縮に係る本剤最大 1 回投与量の変更が承認され、併せて「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」、「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」が追加で承認された。

また、2024 年 6 月に「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」の適応に対する小児の用法及び用量が追加で承認され、「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」は、下肢痙縮の一部に位置付けられるため、小児の「下肢痙縮」に統合された。

なお、承認条件（詳細は「5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 (1) 承認条件」の項参照）に基づき、当社ではボトックスの適正で安全な使用を目的として、以下の対策を実施している。

- ・医薬品リスク管理計画の策定及び実施
- ・使用医師の限定（講習及び実技セミナー参加医師のみ）
- ・使用施設での納入記録及び失活・廃棄の管理記録の徹底

2. 製品の治療学的特性

- (1) 局所的な神経筋伝達阻害作用により筋肉を弛緩させるため、「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙攣性斜頸」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」、「斜視」、「痙攣性発声障害」、「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」及び「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」の適応を有する。また、コリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経伝達阻害作用により発汗を抑制するため、「重度の原発性腋窩多汗症」の適応を有する。
- (2) 「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙攣性斜頸」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」、「斜視」及び「痙攣性発声障害」に対する効果は通常 3～4 ヶ月、「重度の原発性腋窩多汗症」に対する効果は通常 4～9 ヶ月、「過活動膀胱」では通常 4～8 ヶ月、「神経因性膀胱」では通常 8～11 ヶ月持続する。
- (3) 神経と筋・汗腺の接合部における伝達阻害作用は可逆的で、時間経過とともに回復する。
- (4) 眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査 6445 症例中、652 例（10.12%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂 141 例（2.19%）、兎眼 138 例（2.14%）、流涙 67 例（1.04%）であった（再審査終了時）。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査 10288 症例中、725 例（7.05%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼 195 例（1.90%）、顔面神経麻痺 154 例（1.50%）、流涙増加 80 例（0.78%）であった（再審査終了時）。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査 10645 症例中、508 例 (4.77%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害 202 例 (1.90%)、筋力低下 86 例 (0.81%)、無力症 30 例 (0.28%) であった (再審査終了時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が 1 例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例 106 例中 17 例 (16%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、血中 CK 増加 3 例 (3%)、無力症 2 例 (2%)、末梢性浮腫 2 例 (2%) であった (承認時)。

脳卒中後の上肢痙縮患者に本剤 400 単位を投与した国内臨床試験において、総症例 124 例中 2 例 (2%) に副作用が報告された。その内訳は筋力低下 1 例 (<1%)、注射部位腫脹 1 例 (<1%) であった (承認時)。

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例 115 例中 18 例 (16%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部位疼痛 4 例 (3%)、筋痛 3 例 (3%)、肝機能異常 2 例 (2%) であった (承認時)。

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査 995 症例中、18 例 (1.81%) に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下 3 例 (0.30%)、複視、注射部位疼痛各 2 例 (0.20%) であった (再審査終了時)。また、15 歳未満の小児 91 例中 2 例 (2.20%) に副作用 (注射部位疼痛 3 件、注射部位発疹 2 件、いずれも非重篤かつ既知の事象) が報告された。

2～16 歳の小児上肢痙縮患者を対象とした海外臨床試験において、総症例 155 例中 14 例 (9.0%) に副作用が報告された。その主なものは、注射部位疼痛 4 例 (2.6%)、筋力低下 4 例 (2.6%)、無力症 2 例 (1.3%) であった (承認時)。

2～16 歳の小児下肢痙縮患者を対象とした海外臨床試験において、総症例 254 例中 7 例 (2.8%) に副作用が報告された。その内訳は、発熱 2 例 (0.8%) 及び歩行障害、注射部位不快感、注射部位紅斑、疲労、注射部位疼痛、靱帯捻挫、処置による疼痛、関節痛、感覚鈍麻、斑状皮疹各 1 例 (0.4%) であった (承認時)。

2 歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験 215 例中、副作用発現率は 67 例 (31%) であった。その主なものは転倒 20 例 (9%)、下肢の疼痛 5 例 (2%)、下肢の脱力 5 例 (2%)、全身の脱力 4 例 (2%) であった (承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 144 例中 3 例 (2%) に副作用が報告された。その内訳は代償性発汗 3 例 (2%)、四肢痛 1 例 (<1%) であった (承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした特定使用成績調査 437 症例中、10 例 (2.29%) に副作用が報告された。その主なものは、代償性発汗 5 例 (1.14%) であった (再審査終了時)。

斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中 11 例 (27%) に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂 7 例 (17%)、複視、斜視各 2 例 (5%) であった (承認時)。

斜視を対象とした使用成績調査 351 症例中、96 例 (27.35%) に副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂 67 例 (19.09%)、斜視 33 例 (9.40%)、眼運動障害 7 例 (1.99%) であった。また、12 歳以上 15 歳未満の小児では、20 例中 12 例 (60.00%) に副作用が報告された。複数の症例に認められた事象は眼瞼下垂 (10 例 10 件)、斜視 (3 例 3 件)、眼運動障害 (2 例 2 件) であった (再審査終了時)。痙攣性発声障害患者を対象とした国内臨床試験において、内転型痙攣性発声障害患者では総症例 22 例中 18 例 (81.8%) に副作用が報告され、その主なものは、発声障害 17 例 (77.3%)、嚥下障害 9 例 (40.9%) であった。外転型痙攣性発声障害患者では総症例 2 例中 1 例 (50.0%) に発声障害が報告された (承認時)。

痙攣性発声障害を対象とした使用成績調査 834 症例中、48 例 (5.8%) に副作用が報告された。その内訳は、発声障害 43 例 (5.2%)、嚥下障害 7 例 (0.8%)、息詰まり 6 例 (0.7%)、誤嚥 3 例 (0.4%) 及び誤嚥性肺炎 2 例 (0.2%) であった (再審査終了時)。

過活動膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 232 例中 59 例（25％）に副作用が報告された。その主なものは、尿路感染 17 例（7％）、排尿困難 14 例（6％）、残尿量増加 14 例（6％）、尿閉 12 例（5％）であった（承認時）。

神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 21 例中 1 例（5％）に尿閉の副作用が報告された（承認時）。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

また、重大な副作用として以下の報告がある。

- 1) ショック、アナフィラキシー、血清病（0.01％）
- 2) 眼障害（0.34％）：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔
- 3) 嚥下障害（0.75％）、呼吸障害（0.03％）
- 4) 痙攣発作（0.01％未満）
- 5) 尿閉（0.05％）
- 6) 尿路感染（0.06％）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<医療従事者向け資料> ・治療までの流れ、患者登録票、管理の記録 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱 講習・実技セミナー教材スライド（製剤基礎編）、講習・実技セミナー教材スライド（過活動膀胱及び神経因性膀胱）、講習・実技セミナー教材テキスト（過活動膀胱及び神経因性膀胱）、注射法解説動画（過活動膀胱及び神経因性膀胱） <患者向け資料> ・過活動膀胱及び神経因性膀胱 患者冊子（過活動膀胱・神経因性膀胱ハンドブック） （「6. RMP の概要」、「X. 管理的事項に関する項目 5. 患者向け資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（保医発 0624 第 1 号 令和 6 年 6 月 24 日） （「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照）

- ・公知申請に基づき「上肢痙縮」及び「下肢痙縮」の適応に対する小児の用法及び用量が 2024 年 6 月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

1) 使用する医師の制限

〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、重度の原発性腋窩多汗症〉

講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

〈痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視、痙攣性発声障害〉

講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照)

2) 流通管理

本剤の納入に際し、適正使用の確保のために投与患者の事前登録を行っている。

3) 廃棄に関する記録

本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

(「(1) 承認条件」の項参照)

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月日：令和6年7月12日）

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
・過敏症反応 ・神経筋障害を有する患者への投与 ・中和抗体の産生 ・痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害における嚥下障害 ・遠隔筋への影響 ・眼障害 ・痙攣発作 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿路感染 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱における尿閉	・筋弛緩作用を有する薬剤との相互作用 ・他のボツリヌス毒素製剤を同時又は数ヵ月間隔で投与したときの相互作用 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱における腎盂腎炎及び尿路性敗血症 ・転倒	該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td> 通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） </td> </tr> <tr> <td> 追加の医薬品安全性監視活動 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱一般使用成績調査 </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	追加の医薬品安全性監視活動 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td> 通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 </td> </tr> <tr> <td> 追加のリスク最小化活動 ・専門的知識・経験のある医師による使用の確保 ・流通管理 ・失活・廃棄の管理 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布 </td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	追加のリスク最小化活動 ・専門的知識・経験のある医師による使用の確保 ・流通管理 ・失活・廃棄の管理 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布
医薬品安全性監視計画の概要										
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）										
追加の医薬品安全性監視活動 ・過活動膀胱及び神経因性膀胱一般使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
該当なし										
リスク最小化計画の概要										
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供										
追加のリスク最小化活動 ・専門的知識・経験のある医師による使用の確保 ・流通管理 ・失活・廃棄の管理 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布										

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボトックス注用 50 単位

ボトックス注用 100 単位

(2) 洋名

BOTOX for injection

(3) 名称の由来

botulinum toxin

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

A 型ボツリヌス毒素（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Botulinum Toxin Type A（JAN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式

A 型ボツリヌス毒素は、神経毒素、血球凝集素及び非神経毒素-非血球凝集素からなる複合体である。

4. 分子式及び分子量

本剤の薬理作用の本体となる神経毒素は、分子量 100kDa の重鎖と 50kDa の軽鎖が、ジスルフィド結合で結ばれた二重鎖構造を示す 1,296 個のアミノ酸残基からなる単純蛋白質である。

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OnabotulinumtoxinA

治験薬コード：AGN191622、GSK1358820

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

振り混ぜるとき、白濁する。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品の無色ガラス容器・密封保存での安定性は次のとおりである。

試験名	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5±2℃暗所	3 ヶ月	規格内
苛酷試験	30℃暗所	3 週間	成分含量は約 54%まで低下したが、分解物の生成は認められなかった。
	40℃暗所	3 週間	成分含量は約 77%まで低下したが、分解物の生成は認められなかった。
	20～25℃ キセノンランプ 75,000Lux	16 時間	4 時間後に分解物の生成が認められ、成分含量は約 33%まで低下し、8 時間後はほとんど生物学的活性は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

免疫学的同定法及び SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

定量法

本品を腹腔内投与したマウスの LD₅₀ 値から力価を算出するバイオアッセイ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形：用時溶解して用いる注射剤（真空乾燥）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ボトックス注用 50 単位	ボトックス注用 100 単位
剤形・性状	白色の乾燥注射剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液	
外観	直接の容器は無色透明のガラス製バイアル。内容物はバイアル壁に極薄く付着した状態。	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ボトックス注用 50 単位	ボトックス注用 100 単位
pH	本剤を生理食塩液 1.4mL で溶解した場合、生理食塩液の pH±0.5 以内	本剤を生理食塩液 2.8mL で溶解した場合、生理食塩液の pH±0.5 以内
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	本剤を生理食塩液 2.0mL で溶解した場合、0.95～1.10	本剤を生理食塩液 4.0mL で溶解した場合、0.95～1.10

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ボトックス注用 50 単位	ボトックス注用 100 単位
有効成分 ^{注 1)}	1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素 50 単位 ^{注 2)}	1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素 100 単位 ^{注 2)}
添加剤	塩化ナトリウム 0.45mg 人血清アルブミン 0.25mg	塩化ナトリウム 0.9mg 人血清アルブミン 0.5mg

注 1) A 型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程において、ウシ（心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓）、ヒツジ（血液）及びブタ（血液、脾臓、胃、皮膚）由来成分を使用している。

注 2) 1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

マウス腹腔内投与の LD₅₀ 値を 1 単位とする。

5. 混入する可能性のある夾雑物

- (1) 原薬の長期保存試験及び熱に対する苛酷試験による分解物は認められない。
 <「Ⅲ. 有効成分に関する項目 3. 有効成分の確認試験法、定量法」に準じた。>
- (2) 原薬の光に対する苛酷試験により、高分子量の分解物が認められた。
- (3) 製造工程の初期段階で、種培養のコロニー選択に培地成分としてウシ（心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓）由来成分、ヒツジ（血液）由来成分、及びブタ（血液、脾臓、胃、皮膚）由来成分を用いている。ウシ、ヒツジ及びブタ由来成分は、本剤の直接の構成成分ではなく、製造工程においては多くの精製及び希釈段階を経ていることから、最終製品に混入する可能性は極めて低いものと考えられる。

6. 製剤の各種条件下における安定性

- (1) ボトックス注用 50 単位：本剤の無色ガラス製バイアル保存での安定性は次のとおりである。

試験名	保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	5±3℃ 暗所	36 ヶ月	密栓	規格内

- (2) ボトックス注用 100 単位：本剤の無色ガラス製バイアル保存での安定性は次のとおりである。

試験名	保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	5±3℃ 暗所	36 ヶ月	密栓	規格内
苛酷試験	30℃ 66%RH 暗所	2 週間	開栓 密栓	開栓した状態では成分含量は約 32%まで低下した。密栓した状態では規格内。
	40℃ 66%RH 暗所	1 週間	開栓 密栓	開栓した状態では成分含量は完全に失活した。密栓した状態では規格内。
	5℃ 90～95%RH 暗所	4 ヶ月	開栓 密栓	開栓した状態では成分含量は約 70%まで低下した。密栓した状態では規格内。
	20～25℃ なりゆき湿度 キセノンランプ 75,000Lux	16 時間	開栓 密栓	開栓した状態では成分含量は約 29%まで低下した。密栓した状態では規格内。

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量（日局生理食塩液）	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50 単位	1.0mL	5.0 単位/0.1mL
	2.0mL	2.5 単位/0.1mL
	4.0mL	1.25 単位/0.1mL
	5.0mL	1.0 単位/0.1mL
100 単位	1.0mL	10.0 単位/0.1mL
	2.0mL	5.0 単位/0.1mL
	4.0mL	2.5 単位/0.1mL
	8.0mL	1.25 単位/0.1mL
	10.0mL	1.0 単位/0.1mL

神経因性膀胱への投与に際し、本剤 200 単位を 30mL の薬液として調製する場合は、①100 単位バイアル 2 本をそれぞれ 6mL の日局生理食塩液で溶解し、②合計 12mL の薬液を 3 本の 10mL シリンジに 4mL ずつ吸引した後、③各シリンジに追加で 6mL の日局生理食塩液を吸引する。3 本のシリンジはそれぞれ薬液 10mL（約 67 単位）を含有する。

- (2) バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。
- (3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- (4) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ボトックス注用 50 単位〉

1 バイアル

〈ボトックス注用 100 単位〉

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル、ゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○眼瞼痙攣、○片側顔面痙攣、○痙性斜頸、○上肢痙縮、○下肢痙縮、○重度の原発性腋窩多汗症、○斜視、○痙攣性発声障害、○既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、○既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 〈上肢痙縮、下肢痙縮〉 5.1 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。 5.2 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。 5.3 痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。 〈重度の原発性腋窩多汗症、痙攣性発声障害〉 5.4 診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン^{2), 3)}等の情報を参考にして慎重に行うこと。 〈斜視〉 5.5 陳旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない（外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く）。 5.6 50 プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。 〈過活動膀胱〉 5.7 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。 ・抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者 ・抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の投与が副作用の発現により困難な患者 ・抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の投与が禁忌とされる患者 5.8 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞（前立腺の肥大等）の消失等、改善が十分に得られていることが確認されてもなお、過活動膀胱の症状が改善しない場合に、本剤の投与を考慮すること。 〈神経因性膀胱〉 5.9 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。 ・抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者 ・抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者 ・抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者 5.10 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先すること。また、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

（解説）

〈上肢痙縮、下肢痙縮〉

5.1 上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素療法は原因療法ではなく、治療が必要とされる痙縮を対症的に軽減させ、日常生活動作の改善、歩行機能の改善、痙縮に伴う疼痛の軽減、介護負担の軽減などが目的・目標となる。そのため、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を使用する場合は、理学療法、作業療法等の標準的治療と併用して使用することが必要である。

5.2 本剤は、筋伸張反射の異常な亢進を正常化する働きがあるため、非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。

5.3 上肢痙縮及び下肢痙縮に対するボツリヌス毒素療法は原因療法ではない。そのため、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療についても、ボツリヌス毒素療法と併せて行うことを考慮すること。

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

5.4 本剤は、国内外のガイドライン²⁾等の情報を参考に診断を行い、十分問診の上、重度の原発性腋窩多汗症患者に投与すること。

甲状腺機能亢進症や褐色細胞腫等により二次的に多汗症が発現している場合には、二次的な多汗症の診断及び基礎疾患の治療を行うこと。また、本剤は、日常生活に支障があり、かつ過去の治療において効果不十分である重度の原発性腋窩多汗症の治療に使用すること。

なお、本剤の適応は腋窩多汗症であり、他の体部での多汗症に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

〈痙攣性発声障害〉

5.4 痙攣性発声障害の治療に本剤を使用する場合には、厚生労働省研究班によって策定された診断基準³⁾等を参考に診断を行ったうえで投与すること。

〈斜視〉

5.5 陳旧性の麻痺性斜視は、一般的に手術による治療が行われている。陳旧性の麻痺性斜視においては、発症から時間が経過しているため拘縮が進行していると考えられることから、本剤単独での治療効果は期待できない。

5.6 国内において、50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する臨床試験は実施されておらず、安全性及び有効性は確立されていない。このように斜視角が大きい場合や機械的な眼球運動制限が強い場合、拮抗筋の機能不全が生じている場合の斜視に対しては、本剤の必要性を慎重に検討すること。

〈過活動膀胱〉

5.7 本剤は過活動膀胱に対する既存治療である薬物療法（抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬）や行動療法で、効果不十分又は既存治療が適さない患者における治療の選択肢であり、本剤の投与対象を明確にするために設定した。

5.8 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している過活動膀胱患者では、尿閉、排尿困難等の排出障害が生じている場合があり、本剤の効果を十分に得られない可能性がある。また、本剤投与により排尿筋が弛緩して排出障害が悪化する可能性がある。したがって、下部尿路閉塞が十分に改善してもなお、過活動膀胱の症状が残存する場合に本剤の投与を考慮することとした。

〈神経因性膀胱〉

5.9 本剤は神経因性膀胱に対する既存治療である薬物療法（抗コリン薬）や行動療法で、効果不十分又は既存治療が適さない患者における治療の選択肢であり、本剤の投与対象を明確にするために設定した。

5.10 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している神経因性膀胱患者では、尿閉、排尿困難等の排出障害が生じている場合があり、本剤の効果を十分に得られない可能性がある。また、本剤投与により排尿筋が弛緩して排出障害が悪化する可能性がある。したがって、下部尿路閉塞疾患の治療を優先する必要があることから設定した。さらに、このような患者に本剤を投与する場合は、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

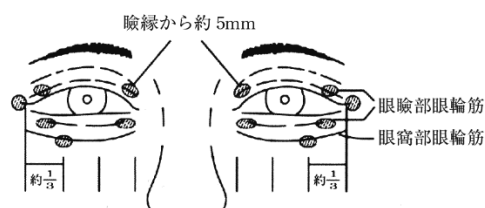
(1) 用法及び用量の解説

〈眼瞼痙攣〉

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

〈注射部位〉



〈片側顔面痙攣〉

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

- ・ 初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・ 症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

〈痙攣性斜頸〉

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

- ・ 初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・ 症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

〈上肢痙縮〉

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 3～6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

〈下肢痙縮〉

成人

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

小児

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 4～8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 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、投与間隔は 16 週以上とすること。

〈斜視〉

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

- ・ 初回投与
 - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位
 - (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位
 - (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位
 - (4) 1 ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位
- ・ 初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。
- ・ 前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。
- ・ 1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。

〈痙攣性発声障害〉

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。

〈既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

〈既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁〉

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験及び (4) 検証的試験」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 複数の適応に本剤を同時投与する場合には、それぞれの効能又は効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、12 週間の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として以下の用量を上限とすること。 ・成人の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与：合計 600 単位を上限とし、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与すること。 ・小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与：合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこと。 ・その他の複数の適応に対する同時投与：安全性が確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合、成人では合計 400 単位を上限とし、小児では合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこと。 7.2 本剤の力価（単位）は、A 型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B 型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。 7.3 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。本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。 [10.2 参照] 7.4 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法及び用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が
--

消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。[10.2 参照]

〈眼瞼痙攣〉

7.5 眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

〈片側顔面痙攣〉

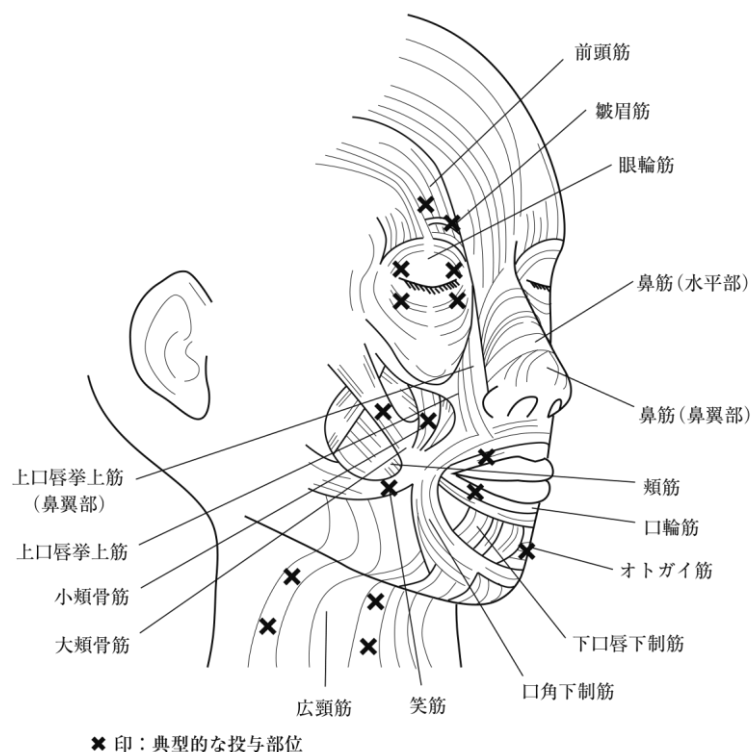
7.6 痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.7 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

	投与筋	1 部位あたりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回 投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計 10 単位を分割投与	
初回投与後の追加投与 及び再投与	眼輪筋	2.5 ^{注 1)}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
	広頸筋 ^{注 2)}	2.5	上限 4

注 1) 臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して 1 部位あたり 5 単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して 2.5 単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注 2) 広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



〈痙性斜頸〉

- 7.8 緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 7.9 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- 7.10 本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。[8.2.10 参照]
- 7.11 初回及び初回後の追加投与を含む 240 単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- 7.12 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

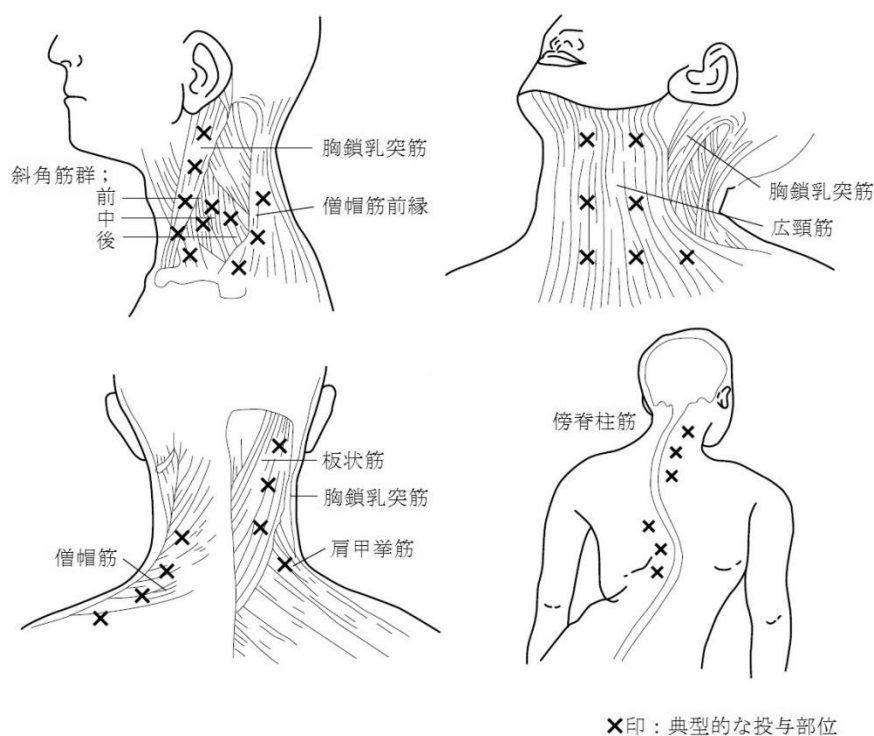
投与筋	初回投与量 ^{注3)} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4)}
胸鎖乳突筋 ^{注1)}	15-50 単位を 2 ヶ所以上に分割	100 単位
僧帽筋	30-60 単位を 2 ヶ所以上に分割	100 単位
板状筋	25-50 単位を 2 ヶ所以上に分割	100 単位
斜角筋	15-25 単位	50 単位
僧帽筋前縁	15-30 単位	100 単位
肩甲挙筋 ^{注2)}	20-30 単位	80 単位
傍脊柱筋	20 単位	50 単位
広頸筋	20-30 単位	80 単位

注 1) 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注 2) 肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるので注意すること。

注 3) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注 4) 各投与部位への投与量は 30 単位を上限とすること。



〈上肢痙縮〉

7.13 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.14 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

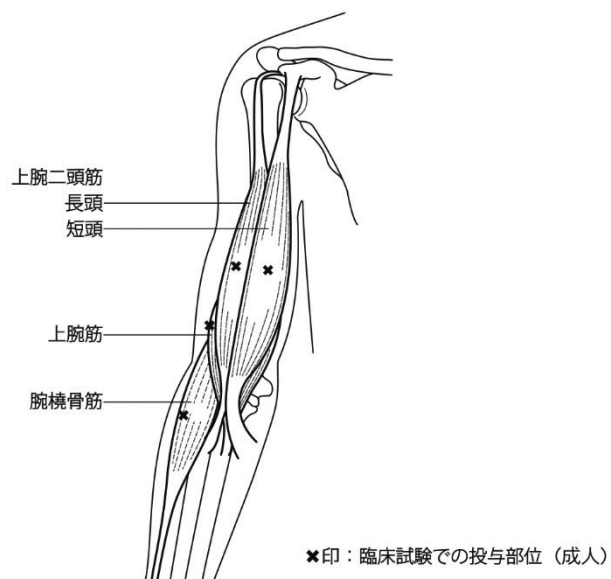
V. 治療に関する項目

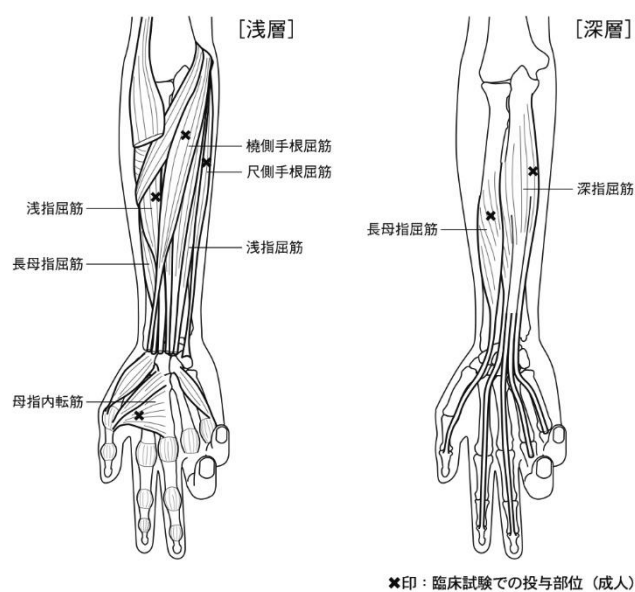
成人

投与筋	投与量（単位）	投与部位数（部位）
上腕二頭筋	70	2
上腕筋	45	1
腕橈骨筋	45	1
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1

小児

投与筋	投与量（単位/kg）	投与部位数（部位）
上腕二頭筋	1.5～3.0	4
上腕筋	1.0～2.0	2
腕橈骨筋	0.5～1.0	2
橈側手根屈筋	1.0～2.0	2
尺側手根屈筋	1.0～2.0	2
深指屈筋	0.5～1.0	2
浅指屈筋	0.5～1.0	2





〈下肢痙縮〉

7.15 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

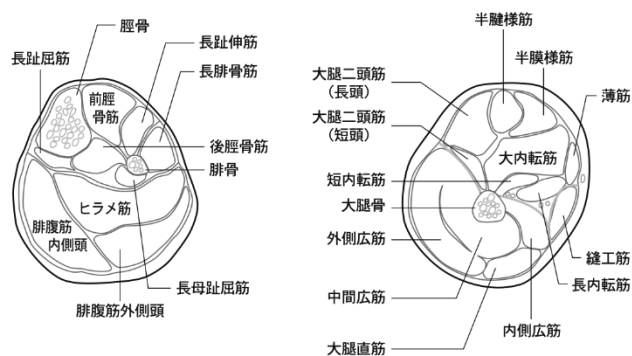
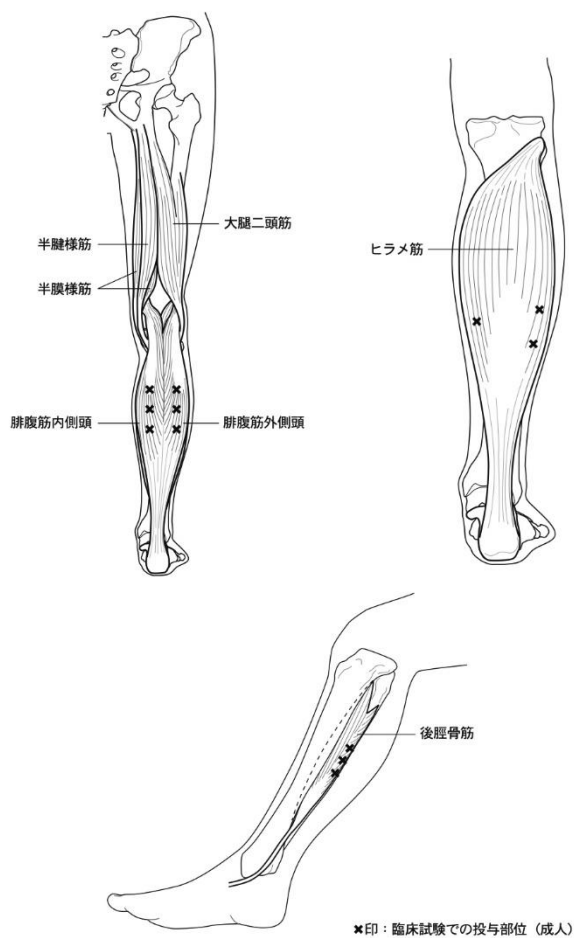
7.16 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

成人

投与筋	投与量（単位）	投与部位数（部位）
腓腹筋（内側頭）	75	3
腓腹筋（外側頭）	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

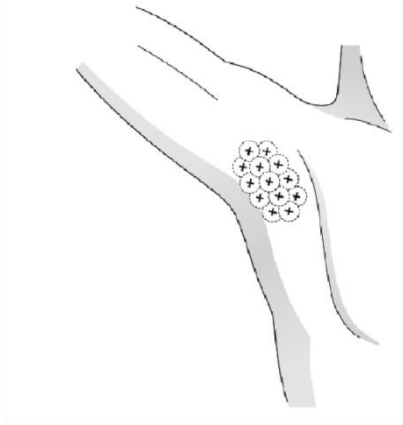
小児

投与筋	投与量（単位/kg）	投与部位数（部位）
腓腹筋（内側頭）	1.0～2.0	2
腓腹筋（外側頭）	1.0～2.0	2
ヒラメ筋	1.0～2.0	2
後脛骨筋	1.0～2.0	2



〈重度の原発性腋窩多汗症〉

- 7.17 投与前に Minor's ヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- 7.18 注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し 45° の角度で約 2mm の深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。

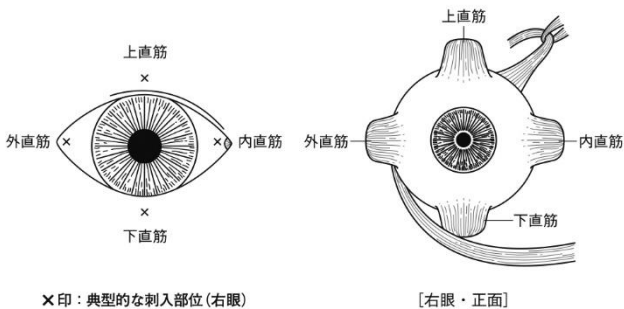


〈斜視〉

- 7.19 外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- 7.20 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- 7.21 薬液量は1つの筋あたり 0.05～0.15mL が推奨されている。
- 7.22 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

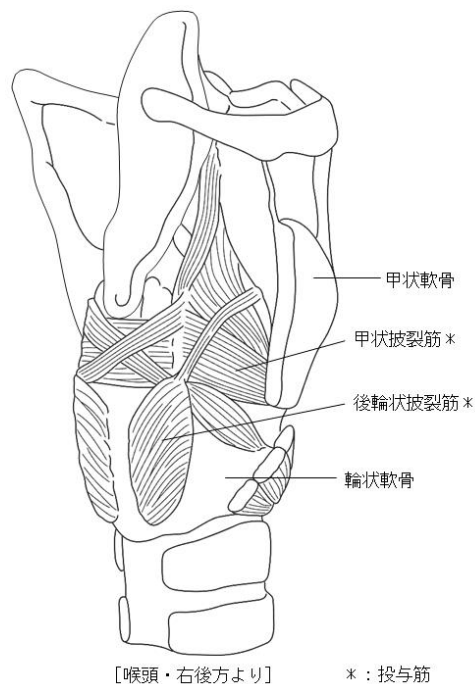
投与筋	初回投与量（単位/筋）	投与部位数（部位/筋）
内直筋	1.25～2.5 ^{注1)} 又は 2.5～5.0 ^{注2)}	1
外直筋	1.25～2.5 ^{注1)} 又は 2.5～5.0 ^{注2)}	1
上直筋	1.25～2.5 ^{注3)}	1
下直筋	1.25～2.5 ^{注3)}	1

注1) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視
注2) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視
注3) 上下斜視



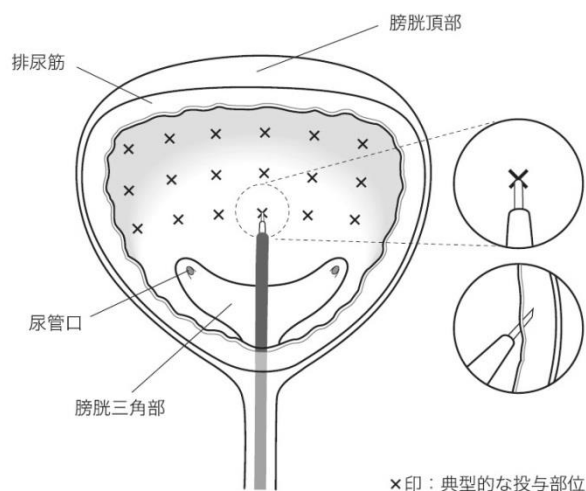
〈痙攣性発声障害〉

- 7.23 内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
- 7.24 薬液量は片側あたり 0.1mL が推奨されている。
- 7.25 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約 5mm 外側（投与側）に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の可否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。
- 7.26 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。
- 7.27 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。



〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

- 7.28 排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 7.29 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。[1.7、9.1.5 参照]
- 7.30 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
- 7.31 本剤 100 単位を投与する際は薬液 10mL を 20 ヲ所に、本剤 200 単位を投与する際は薬液 30mL を 30 ヲ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約 1cm、注射針の刺入深度は約 2mm とし、膀胱三角部への注射は避けること。[14.1.1 参照]



(解説)

〈効能共通〉

- 7.1 本剤は、「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙性斜頸」、「上肢痙縮」、「下肢痙縮」、「重度の原発性腋窩多汗症」、「斜視」、「痙攣性発声障害」、「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」及び「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」の適応がある。

痙縮の症状は上肢と下肢の両方に発現することが多く、上肢と下肢の両方に本剤を必要とする成人患者の多くは、合計 400 単位では十分な治療を受けることができず、更なる最大合計投与量の増加が求められているというメディカルニーズを考慮し、上肢痙縮及び下肢痙縮に本剤を同時投与する場合の最大合計投与量を検討した。その結果、海外臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等より、成人の上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の合計投与量を 600 単位まで増加しても安全性に特段の懸念は認められなかったこと等から、成人の上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の合計投与量の上限を 600 単位とした。また、成人の上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の増量にあたっては、患者の状態に応じて徐々に増量する等、慎重に投与すること。

小児の上肢痙縮及び下肢痙縮に対して本剤を同時投与する場合の合計投与量は、特定使用成績調査の小児のデータ等を踏まえつつ海外承認用量と同じ用量を設定した。

上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与を除くその他の複数の適応に対して、やむを得ず本剤を同時投与

する場合は、12 週間の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として、成人では 400 単位を上限とし、小児では合計 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこと。また、患者の状態を十分観察しながら慎重に使用すること。

- 7.2 本剤の力価（単位）は、A 型ボツリヌス毒素製剤特有のものである。B 型ボツリヌス毒素製剤とは異なる力価（単位）となっており、両製剤間で換算もできないため、本剤の投与量（投与単位）を慎重に確認してから投与すること。
- 7.3 本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立していない。同時に投与した場合には、両剤の作用により神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。
- 7.4 他のボツリヌス毒素製剤の投与後に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失し、安全性上問題がないと判断された場合にのみ、本剤の投与を行うこと。

〈眼瞼痙攣〉

- 7.5 上眼瞼挙筋は開瞼に関与する筋肉であり、眼輪筋の拮抗筋であるため、上眼瞼挙筋周囲に投与又は浸潤する薬剤の影響により、眼瞼下垂が発現すると考えられることから設定した。

〈片側顔面痙攣〉

- 7.6 片側顔面痙攣の場合、痙攣筋が触診あるいは医師の診察により明確に同定できない場合もあり得ると予測されることから設定した。
- 7.7 片側顔面痙攣では、患者ごとに投与部位及び投与量が異なることから、適切な使用を推奨するために、国内の臨床試験（治験）成績及び米国における使用経験を勘案し設定した。

〈痙性斜頸〉

- 7.8 痙性斜頸の場合、通常、初回治療の際には、異常姿勢の原因となっている主働筋は肥大しているため、触診により容易に決定できるとされている。しかし、体表から同定し難い深部筋が原因となっている場合や、治療を反復するうちに体表から観察可能な筋が萎縮し、筋の決定が困難となることから設定した。また、投与量を増量しても効果が認められない場合は、原因として緊張筋の同定が適切でないことも考えられ、その場合には筋電図で緊張筋を特定、又は確認するために設定した。
- 7.9 投与を行っても効果がみられない場合は、用量が不十分である他、投与部位が適切でないことが考えられることから設定した。
- 7.10 痙性斜頸では、本剤投与により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがある。その場合、初回投与時とは異なる筋が緊張していることから設定した。
- 7.11 痙性斜頸に対する一般臨床試験及び用量比較試験において、投与量を増量しても効果が認められない患者が存在することから設定した。
- 7.12 痙性斜頸では、患者ごとに頭位偏倚のパターンが異なり、体幹（側彎及び肩挙上）の傾きを示す患者も多くみられる。そのため、本剤を痙性斜頸に用いる場合は、臨床試験で用いられた使用経験に基づき、推奨用量を筋ごとに定め、その範囲内で緊張の度合いに応じて用量を決定することが適当と考え、設定した。

〈上肢痙縮〉

- 7.13 上肢痙縮の場合、緊張筋の厚さ及び深さが様々であるため、触診により同定が困難となることから設定した。その場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーターなどを用いて注意深く目標とする部位を正確に同定し本剤を投与すること。
- 7.14 上肢痙縮では、患者ごとに投与部位及び投与量が異なることから、適切な使用を推奨するために、成人の上肢痙縮については、国内の臨床試験（治験）成績及び海外における使用経験を勘案し設定した。小児の上肢痙縮について、推奨される投与筋、投与量及び投与部位数は、特定使用成績調査の小児のデータ等を踏まえつつ海外において推奨される投与筋、投与量及び投与部位数と同じ内容とした。

〈下肢痙縮〉

- 7.15 下肢痙縮の場合においても、緊張筋の厚さ及び深さが様々であるため、触診により同定が困難となることから設定した。その場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーターなどを用いて注意深く目標とする部位を正確に同定し本剤を投与すること。
- 7.16 下肢痙縮では、患者ごとに投与部位及び投与量が異なることから、適切な使用を推奨するために、成人の下肢痙縮については、国内の臨床試験（治験）成績を勘案し設定した。小児の下肢痙縮について、推奨される投与筋、投与量及び投与部位数は、特定使用成績調査の小児のデータ等を踏まえつつ海外において推奨される投与筋、投与量及び投与部位数と同じ内容とした。

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

- 7.17 重度の原発性腋窩多汗症の患者ごとに適切な投与部位が異なることから、本剤投与前に Minor's ヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定し、投与部位を確定すること。染色法については、ガイドライン²⁾等を参考にすること。
- 7.18 同定された発汗部位に、1～2cm の間隔をあけながら、10～15 ヶ所に皮内注射する。注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し 45° の角度で約 2mm の深さへの皮内注射が推奨されている。効果の及ばない範囲を最小限にとどめるため、注射位置を等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。

〈斜視〉

- 7.19 斜視の場合、外眼筋は目視や触診による確認が難しく、同定が困難となることから予想されることから設定した。外眼筋の同定が困難な場合には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を正確に同定し本剤を投与すること。
- 7.20 本剤投与時の注射針の刺入に伴う疼痛を軽減する目的で、点眼麻酔薬の投与が推奨されている。また、患者の年齢や状態に応じ、浸潤麻酔薬及び全身麻酔薬の使用も検討すること。
- 7.21 斜視で投与する場合、近隣筋への影響を軽減するため、調製・施注面にも配慮し、可能な限り少量の薬液量を設定した。
- 本剤の調製の例（50 単位製剤を用い、薬液量を 0.1mL とする場合）は以下のとおり。

＜調製の例（50 単位製剤を用い、薬液量を 0.1mL とする場合）＞

1 つの筋あたりの投与量	溶解液の量（日局生理食塩液）	溶解後のボツリヌス毒素濃度
1.25 単位	4.0mL	1.25 単位/0.1mL
2.5 単位	2.0mL	2.5 単位/0.1mL
5.0 単位	1.0mL	5.0 単位/0.1mL
10 単位	0.5mL	10 単位/0.1mL

- 7.22 斜視では、患者により斜視の種類や斜視角の大きさが異なり、これらの状態に合わせた投与量の設定が必要なことから、適切な使用を推奨するために、国内の臨床試験（治験）成績及び海外における使用経験を勘案し設定した。

〈痙攣性発声障害〉

- 7.23 内喉頭筋は目視や触診による確認が難しく、補助検査機器を使用しないで筋同定することにより、本剤を目標筋以外に誤って投与するリスクが高まることから予想されることから設定した。筋電計を用いて注意深く目標とする筋を正確に同定し本剤を投与すること。
- 7.24 近隣筋への影響を軽減するため、調製・施注面にも配慮し、可能な限り少量の薬液量を設定した。
- 7.25 投与方法について、最も一般的な方法を明記した。また、両側投与の可否について、有効性は認められるものの、片側投与と比較して有害事象が長期化する報告もあるため、慎重に検討するよう設定した。

V. 治療に関する項目

7. 26 外転型痙攣性発声障害の場合、本剤投与により声帯の外転が抑制されるため、両側投与により声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じる可能性があることから、片側投与のみに限定した。また、投与前に声帯及び声門の状態を確認するとともに、投与しない側の声帯が十分動く場合にのみ投与することとした。国内の臨床試験では輪状軟骨の外側方向から経皮的に投与している。
7. 27 混合型痙攣性発声障害に対する治療経験は極めて限られている。さらに、甲状披裂筋と後輪状披裂筋に対する同時投与の経験が極めて限られており、実施した場合に喉頭部における予期せぬ副作用が発現する可能性が想定されるために設定した。なお、海外製造販売後安全性情報において、同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されている。

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

7. 28 排尿筋は膀胱内部の膀胱壁に存在する。目標とする筋を同定して、投与に伴う侵襲を最小限に抑えて本剤を投与するために、内視鏡である膀胱鏡（硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡）を用いる必要があることから設定した。
7. 29 本剤投与による疼痛を軽減するために、使用可能な方法を記載した。局所麻酔薬の除去及び膀胱内の洗浄については、これらの手順を実施せずに本剤を投与すると、本剤投与部位から局所麻酔薬が体内に取り込まれることにより、局所麻酔薬による副作用（過敏症等）の発現頻度が上昇する可能性があるため設定した。また、第6胸髄以上の高位脊髄損傷患者など、自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、自律神経異常反射を抑制し、かつ注射時の疼痛を軽減するため全身麻酔等の適切な麻酔を使用することを設定した。
7. 30 膀胱鏡を用いて膀胱内部を観察し、注射部位を同定する際に一般的に行われる手順及びこの手順に従い膀胱を拡張した際に想定されるリスクを記載した。また、本剤の投与手技により、排尿困難、膀胱痛等が発現する可能性があり、これらに医療機関で速やかに対処できるようにするため、自排尿可能な患者では投与終了後、膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去せず、生理食塩液を自ら排出できることを確認する旨を記載した。
7. 31 過活動膀胱患者（本剤 100 単位投与）及び神経因性膀胱患者（本剤 200 単位投与）を対象とした国内外の臨床試験における投与部位数、投与する薬液量、投与部位の間隔及び注射針の刺入深度と同一の内容を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸：該当資料なし

上肢及び下肢痙縮に対する小児の用法及び用量追加：該当しない（公知申請に基づき当該承認を取得した）

上肢痙縮及び下肢痙縮：

◎：評価資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅱ相 (国内)	脳卒中後の上肢痙縮患者	◎	◎	191622-910 試験、非盲検、並行群間比較
第Ⅱ相 (国内)	脳卒中後の下肢痙縮患者	◎	◎	191622-911 試験、非盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (国内)	脳卒中後の上肢痙縮患者	◎	◎	BTX108509 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）
第Ⅲ相 (国内)	脳卒中後の下肢痙縮患者	◎	◎	BTX108512 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）

上肢痙縮の用法及び用量変更時：

◎：評価資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅲ相 (国内)	脳卒中後の上肢痙縮患者	◎	◎	207660 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）

重度の原発性腋窩多汗症：

◎：評価資料 ○：参考資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅲ相 (国内)	原発性腋窩多汗症患者	◎	◎	LOC114078 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）
第Ⅲ相 (海外)	原発性腋窩多汗症患者	◎	◎	191622-505 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (海外)	原発性腋窩多汗症患者	◎	◎	191622-506 試験、非盲検、非対照、191622-505 試験の継続試験
第Ⅲ相 (海外)	原発性腋窩多汗症患者	◎	◎	191622-016 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
後期第Ⅲ相 (海外)	原発性腋窩多汗症患者	○	◎	191622-046 試験、非盲検、非対照、191622-016 試験の継続試験
後期第Ⅲ/Ⅳ相 (海外)	重度の原発性腋窩多汗症患者	○	◎	191622-513 試験、非盲検、非対照
第Ⅲ相 (海外)	思春期の原発性腋窩多汗症患者	○	◎	191622-075 試験、非盲検、非対照

斜視：

◎：評価資料 ○：参考資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅲ相 (国内)	水平斜視患者	◎	◎	LOC116246 試験、無作為化、無治療対照、評価者遮蔽（有効性評価）、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）
臨床試験 (海外)	斜視患者	○	○	海外計 15 カ国（米国、英国を含む） 1977～1984 年

痙攣性発声障害：

◎：評価資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅱ/Ⅲ相 (国内)	内転型痙攣性発声障害患者	◎	◎	BTX-SD-01 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）
	外転型痙攣性発声障害患者	◎	◎	BTX-SD-01 試験、非盲検、非対照

V. 治療に関する項目

過活動膀胱：

◎：評価資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅱ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者	◎	◎	191622-077 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (国内)	OAB の症状に対する治療薬（抗コリン薬及び β_3 アドレナリン受容体作動薬）で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者	◎	◎	204947 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者	◎	◎	191622-095 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者	◎	◎	191622-520 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者	◎	◎	191622-096 試験、長期継続投与

OAB：過活動膀胱

神経因性膀胱：

◎：評価資料 ○：参考資料

phase	対象	有効性	安全性	概要
第Ⅱ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	◎	◎	191622-511 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅱ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	◎	◎	191622-518 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (国内)	OAB の症状に対する治療薬（抗コリン薬及び β_3 アドレナリン受容体作動薬）で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	◎	◎	204948 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較（非盲検、非対照期を含む）
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	◎	◎	191622-515 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	◎	◎	191622-516 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	◎	◎	191622-094 試験、長期継続投与
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁を伴う NB 患者	○	○	191622-117 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
第Ⅲ相 (海外)	抗コリン薬で十分に管理できない尿失禁、及び神経学的な呼吸器障害を伴う NB 患者	○	○	191622-082 試験、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

NB：神経因性膀胱、OAB：過活動膀胱

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) 眼瞼痙攣：前期第Ⅱ相試験⁴⁾

眼瞼痙攣患者を対象に、1 眼あたり 0.5 単位/部位×6 部位を初回投与量とした。投与 4 週間後に臨床症状を観察し、十分な臨床効果が認められなかった場合には 1.25 単位/部位×6 部位まで増量投与した。さらに 4 週間後に臨床症状を観察し、十分な臨床効果が認められなかった場合には、2.5 単位/部位×6 部位まで増量した。その結果、有効性と有用性の解析対象症例 30 例のうち、0.5 単位/部位で十分な臨床効果が認められた症例は 15 例、1.25 単位/部位が有効であった症例は 10 例、2.5 単位/部位は 5 例であった。本試験では十分な効果が認められるまで漸増投与することとしたため、全般改善度は 0.5～2.5 単位/部位の用量範囲で全例とも「改善」以上の評価であった。効果の持続期間は、0.5 単位/部位の平均 9.6 週に比べ、1.25 単位/部位では 12.9 週で有意に延長 ($p=0.0205$, t 検定) していたので、1.25 単位/部位以上の用量が適当であると考えられた。

副作用は、安全性解析対象症例 31 例中 2 例 (6.5%) に認められたが、軽度又は一過性のものであり、安全性に重大な影響を及ぼす異常所見は認められなかった。

2) 眼瞼痙攣：一般臨床試験⁵⁾

眼瞼痙攣患者を対象に、患者の症状を考慮して、初回投与量を 1 眼あたり 1.25、2.5、5.0 単位/部位×6 部位から選択し、単回投与（投与後 16 週間の経過観察）を行った結果、投与量別の改善度の内訳は下表の通りであった。副作用は、安全性解析対象症例 50 例中 2 例 (4.0%) に認められたものの、重篤なものはなく、安全性に重大な影響をおよぼす異常所見は認められなかった。

投与量間では改善度に有意差はないものの、5.0 単位/部位群では過剰な薬理反応とみられる閉瞼不全が 14.3% (1 例/7 例) に認められたことから、初回投与量としては、1.25～2.5 単位/部位が妥当と考えられた。

<改善度の内訳>

投与量 (単位/部位)	著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
1.25	15 例 (68.2%)	1 例 (4.5%)	6 例 (27.3%)	0 例	0 例	22 例
2.5	15 例 (75.0%)	3 例 (15.0%)	2 例 (10.0%)	0 例	0 例	20 例
5.0	6 例 (85.7%)	1 例 (14.3%)	0 例	0 例	0 例	7 例

注) 本剤の眼瞼痙攣に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

3) 片側顔面痙攣：一般臨床試験⁶⁾

片側顔面痙攣患者を対象に、初回投与量を 10～50 単位とし、2 週間後、十分な効果がみられなかった場合、4 週間後に 5～50 単位を追加投与し、いずれも初回投与から 22 週間観察を行った結果、「改善」以上の改善率は 92.8%であった。

副作用は、56 例中 23 例 (41.1%) に認められたものの、過剰な薬理作用によると考えられる顔面筋麻痺及び閉瞼不全等の副作用であり、重篤なものはなく、安全性に重大な影響を及ぼす異常所見は認められなかった。また、発現の有無に用量相関性は認められなかった。

<改善度の内訳>

著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
34 例 (60.7%)	18 例 (32.1%)	3 例 (5.4%)	1 例 (1.8%)	0 例	56 例

注) 本剤の片側顔面痙攣に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

4) 痙攣性斜頸：一般臨床試験⁶⁾

痙攣性斜頸患者を対象に、初回投与量を 100～150 単位とし、これによる臨床症状の改善が不十分である患者に対しては、150～300 単位を 4 週間隔で最大 3 回追加投与することとした。その結果、「改善」以上の改善率は 65.0%であった。

副作用は 63 例中 14 例に認められ、主に本剤の筋弛緩作用が過剰に発現した結果と考えられる嚥下障害及び筋緊張低下であり、全身性の副作用としては脱力感が 1 例に認められた。なお、1 例が急性心不全により死亡しており、本剤との因果関係は完全には否定しきれない。

<改善度の内訳>

著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
21 例 (35.0%)	18 例 (30.0%)	12 例 (20.0%)	9 例 (15.5%)	0 例 (0%)	60 例
39 例 (65.0%)					

注) 本剤の痙攣性斜頸に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

5) 上肢痙縮：191622-910 試験

目的：脳卒中後の痙縮による上肢機能障害患者を対象に本剤を筋肉内単回投与したときの安全性について検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間比較
対象	脳卒中後の上肢痙縮を有する片麻痺患者 18 例〔低用量群（STEP1：90～100 単位）6 例、中用量群（STEP2：180～200 単位）6 例、高用量群（STEP3：270～300 単位）6 例〕が組み入れられ、18 例が完了した。
主な登録基準	・肘関節、手関節、手指関節の屈筋のすべてに痙縮を認める患者 ・肘関節、手関節、手指関節の屈筋の 1 ヶ所以上で Ashworth Scale（AS）による評価が 2 以上である患者 ・脳卒中後の上肢痙縮を有する片麻痺患者のうち、ADL（日常生活動作）障害や手掌の衛生状態の悪化、肢位の不良、痛みなどを有する患者 ・20 歳以上 80 歳未満の男女
主な除外基準	・対象肢の関節に拘縮を有する患者 ・末梢神経障害により、すでに対象筋の萎縮の認められる患者 ・規定の投与量で体重 1kg あたりの投与量が 6 単位を超える患者〔高用量群（STEP3）で体重 50kg 未満の患者〕 ・過去に A 型ボツリヌス毒素による治療を受けたことのある患者 ・対象肢の痙縮に対し、手術又は本剤投与前 6 ヶ月以内にフェノールなどの神経ブロック療法を行ったことのある患者

試験方法	本剤を下記の用法及び用量で1回投与し、12週間観察した。 低用量から開始するステップワイズ方式により、本剤の低用量群（STEP1）6例の投与4週後の安全性データを確認した上で中用量群（STEP2）の投与を開始し、高用量群（STEP3）への移行も同様に行った。 【用法及び用量】 表-1に規定した量を筋肉内に単回投与した。また、母指に痙縮が認められ、医師が投与を必要と判断した場合、長母指屈筋、母指内転筋に表-2に規定した量を追加投与した。 1 投与部位あたりの投与量は 30 単位を超えないものとし、30 単位を超える場合は同じ筋の他の部位に分注した。				
	表-1 投与筋、投与量及び投与液量				
	対象筋		投与量（投与液量*）：単位（mL）		
			STEP1	STEP2	STEP3
	肘関節	上腕二頭筋	30（0.6）	60（1.2）	90（1.8）
		腕橈骨筋	20（0.4）	40（0.8）	60（1.2）
	手関節	橈側手根屈筋	10（0.2）	20（0.4）	30（0.6）
		尺側手根屈筋	10（0.2）	20（0.4）	30（0.6）
	手指関節	深指屈筋	10（0.2）	20（0.4）	30（0.6）
		浅指屈筋	10（0.2）	20（0.4）	30（0.6）
計：単位		90	180	270	
表-2 母指関節に対する投与筋、投与量及び投与液量					
対象筋		投与量（投与液量*）：単位（mL）			
		STEP1	STEP2	STEP3	
母指関節	長母指屈筋	5（0.1）	10（0.2）	15（0.3）	
	母指内転筋	5（0.1）	10（0.2）	15（0.3）	
計：単位		10	20	30	
*：0.1mL あたり 5 単位含有					
主要評価項目	【有効性】 AS、個別症状評価〔対象肢の衛生状態/肢位の見映え/疼痛（安静時/活動時）〕など 【安全性】 有害事象など				
結果	【有効性】 AS：STEP3 では、肘関節、手関節、手指関節、母指関節のすべての関節で全例に1段階以上の改善が認められた（改善率 100.0%）。また、STEP2 でも肘以外の関節では全例に改善が認められた（改善率 100.0%）。なお、STEP1 で最も高かった改善率は手指関節の 60.0%であった。 個別症状評価：各項目のベースラインからの変化量について、一元配置分散分析を用いて用量群間の比較を行った結果、「肢位の見映え」について投与 1、2、4、8、12 週後において有意な差が認められた（1 週後：p=0.004、2 週後：p=0.011、4 週後：p=0.016、8 週後：p=0.025、12 週後：p=0.025）。 【安全性】 副作用は 18 例中 8 例（44%）に認められた。その内訳は、STEP1 では 2 例（33%）、STEP2 では 3 例（50%）、STEP3 では 3 例（50%）で、重篤なものは認められなかった。本剤投与例の 2 例以上に発現した副作用は注射部位出血（2 例、11%）であった。				

6) 下肢痙縮：191622-911 試験

目的：脳卒中後の片麻痺による痙性歩行患者を対象に本剤を筋肉内単回投与したときの安全性について検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、並行群間比較																																						
対象	脳卒中後の片麻痺による痙性歩行患者 20 例〔低用量群（STEP1：75～100 単位）7 例、中用量群（STEP2：150～200 単位）7 例、高用量群（STEP3：225～300 単位）6 例〕が組み入れられ、18 例が完了した。																																						
主な登録基準	・脳卒中後の片麻痺による痙性歩行患者かつ平行棒内歩行レベル以上の患者 ・20 歳以上 80 歳未満の男女																																						
主な除外基準	・対象肢の関節に拘縮を有する患者 ・末梢神経障害によりすでに対象筋の萎縮の認められる患者 ・規定の投与量で体重 1kg あたりの投与量が 6 単位を超える患者〔高用量群（STEP3）で体重 50kg 未満の患者〕 ・過去に A 型ボツリヌス毒素による治療を受けたことのある患者 ・対象肢の痙縮に対し、手術又は本剤投与前 6 ヶ月以内にフェノールなどの神経ブロック療法を行ったことのある患者																																						
試験方法	本剤を下記の用法及び用量で1回投与し、12週間観察した。 低用量から開始するステップワイズ方式により、本剤の低用量群（STEP1）6 例の投与 4 週後の安全性データを確認した上で中用量群（STEP2）の投与を開始し、高用量群（STEP3）への移行も同様に行った。 【用法及び用量】 表-1 に規定した量を筋肉内に単回投与した。また、足部内反が認められ、医師が投与を必要と判断した場合、後脛骨筋に表-2 に規定した量を追加投与した。1 投与部位あたりの投与量は 30 単位を超えないものとし、30 単位を超える場合は同じ筋の他の部位に分注した。 表-1 投与筋、投与量及び投与液量 <table><tr><th rowspan="2">対象筋</th><th colspan="3">投与量（投与液量*）：単位（mL）</th></tr><tr><th>STEP1</th><th>STEP2</th><th>STEP3</th></tr><tr><td>ヒラメ筋</td><td>25（0.5）</td><td>50（1.0）</td><td>75（1.5）</td></tr><tr><td>腓腹筋</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> 内側頭</td><td>25（0.5）</td><td>50（1.0）</td><td>75（1.5）</td></tr><tr><td> 外側頭</td><td>25（0.5）</td><td>50（1.0）</td><td>75（1.5）</td></tr><tr><td>計：単位</td><td>75</td><td>150</td><td>225</td></tr></table> 表-2 足部内反に対する投与量及び投与液量 <table><tr><th rowspan="2">対象筋</th><th colspan="3">投与量（投与液量*）：単位（mL）</th></tr><tr><th>STEP1</th><th>STEP2</th><th>STEP3</th></tr><tr><td>後脛骨筋</td><td>25（0.5）</td><td>50（1.0）</td><td>75（1.5）</td></tr></table> *：0.1mL あたり 5 単位含有	対象筋	投与量（投与液量*）：単位（mL）			STEP1	STEP2	STEP3	ヒラメ筋	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）	腓腹筋				内側頭	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）	外側頭	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）	計：単位	75	150	225	対象筋	投与量（投与液量*）：単位（mL）			STEP1	STEP2	STEP3	後脛骨筋	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）
対象筋	投与量（投与液量*）：単位（mL）																																						
	STEP1	STEP2	STEP3																																				
ヒラメ筋	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）																																				
腓腹筋																																							
内側頭	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）																																				
外側頭	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）																																				
計：単位	75	150	225																																				
対象筋	投与量（投与液量*）：単位（mL）																																						
	STEP1	STEP2	STEP3																																				
後脛骨筋	25（0.5）	50（1.0）	75（1.5）																																				
主要評価項目	【有効性】 AS、10m 歩行時間など 【安全性】 有害事象など																																						

結果	【有効性】 AS：足関節において、最も高かった改善率（1段階以上の改善がみられた症例の割合）は、STEP1で83.3%、STEP2で100.0%、STEP3で40.0%であった。 【安全性】 副作用は20例中9例（45%）に認められた。その内訳は、STEP1では3例（43%）、STEP2では3例（43%）、STEP3では3例（50%）であった。本剤投与例の2例以上に発現した副作用は注射部位疼痛（3例、15%）、重感（2例、10%）であった。
----	--

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

a）眼瞼痙攣

該当資料なし

b）片側顔面痙攣：用量比較試験⁷⁾

片側顔面痙攣患者を対象に、最小有効量を検討することを目的として、1単位、5単位及び10単位の3用量の無作為化群間比較試験を実施した結果、「改善」以上の改善率は1単位群で14.3%、5単位群で50.0%及び10単位群で84.6%であり、用量の増加に伴い改善率が増加する有意な傾向性が認められた（ $p < 0.001$ 、Cochran-Armitage Trend Test）。副作用は、10単位投与を受けた1例に閉瞼不全が認められたが軽度であり、14日後に消失した。以上より、初回投与量の最小有効量としては、10単位が妥当と考えられた。

<改善度の内訳>

用量群 (単位)	著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
1	1例 (7.1%)	1例 (7.1%)	3例 (21.4%)	8例 (57.1%)	1例 (7.1%)	14例
5	4例 (28.6%)	3例 (21.4%)	5例 (35.7%)	2例 (14.3%)	0例	14例
10	8例 (61.5%)	3例 (23.1%)	2例 (15.4%)	0例	0例	13例

c）痙性斜頸：用量比較試験⁸⁾

痙性斜頸患者を対象に、60単位、120単位及び240単位の3用量の無作為化群間比較試験を実施し、初回投与後に十分な臨床症状の改善が認められない場合は、同じ用量を最高3回まで追加投与した。その結果、「改善」以上の改善率は60単位群で33.3%、120単位群で41.2%及び240単位群で64.7%であり、用量の増加に伴い改善率が増加したが、群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.065$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

副作用は、60単位群で2例/16例（12.5%）、120単位群で5例/17例（29.4%）、240単位群で7例/18例（38.9%）に認められ、主に本剤の筋弛緩作用が過剰に発現したと考えられる局所の筋緊張低下（頸部筋筋力低下）及び嚥下障害であり、全身性の副作用としては倦怠感が3例（中用量2例、高用量1例）、それぞれ11.8%と5.6%に認められたが、いずれも一過性であり、経過観察のみで消失した。なお、重篤な副作用は認められなかった。概括安全度において、安全率は、より高用量で低下したが、用量群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.098$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

<改善度の内訳>

用量群 (単位)	著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	例数	検定	改善以上	検定
60	4 例 (26.7%)	1 例 (6.7%)	6 例 (40.0%)	4 例 (26.7%)	0 例	15 例	Kruskal- Wallis H Test p=0.338	5 例 (33.3%)	Cochran- Mantel- Haenszel p=0.065
120	4 例 (23.5%)	3 例 (17.7%)	5 例 (29.4%)	5 例 (29.4%)	0 例	17 例		7 例 (41.2%)	
240	10 例 (58.8%)	1 例 (5.9%)	1 例 (5.9%)	5 例 (29.4%)	0 例	17 例		11 例 (64.7%)	
合計	18 例 (36.7%)	5 例 (10.2%)	12 例 (24.5%)	14 例 (28.6%)	0 例	49 例		23 例 (46.9%)	

注) 本剤の痙性斜頸に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

d) 上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害

該当資料なし

e) 過活動膀胱：海外第Ⅱ相試験（191622-077 試験）^{9)～11)}

OAB の症状に対する治療薬（抗コリン薬）で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者を対象に、50 単位（N=57）、100 単位（N=54）、150 単位（N=49）、200 単位（N=53）又は 300 単位（N=56）を単回投与したときの有効性及び安全性をプラセボ（N=44）と比較検討した。その結果、有効性については主要評価項目である投与 12 週後の 1 週間あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量において、明確な用量反応関係が認められなかった。

そこで、OAB 治療における尿失禁の消失と QOL 改善の重要性を勘案し、投与 12 週後において切迫性尿失禁回数がベースラインから 100%減少した被験者の割合（100%レスポnder率）、及び投与 12 週後におけるキング健康質問票（症状の重症度スコア）のベースラインからの変化量を検討した結果、50 単位群での改善の程度は 100 単位以上の群と比較し低かった。また、客観的な指標である尿流動態検査における最大膀胱容量について、投与 12 週後のベースラインからの変化量は、50 単位群はプラセボ群と同程度であり、100 単位以上の用量の群で用量依存的に増加した。更に、有効性の事後解析として実施された、被験者ごとの AUC（縦軸：切迫性尿失禁回数、横軸：治験薬投与後の期間）に対するノンパラメトリックな順位分散分析では、50 単位から 150 単位までは用量依存性がみられたが、150 単位でほぼ頭打ちであった。

安全性については、投与 2 週後における残尿量のベースラインからの増加が 200mL 以上の被験者の割合は、50 単位群（4.3%）及び 100 単位群（4.2%）では同様であったが、150 単位以上の群でより高かった（150 単位群 7.7%、200 単位群 14.9%、300 単位群 11.1%）。また、尿閉又は残尿量増加のために CIC 又は留置カテーテルによる導尿を使用した被験者の割合についても、50 単位群（10.7%）及び 100 単位群（10.9%）では同様であったが、150 単位以上の群でより高かった（150 単位群 20.0%、200 単位群 23.1%、300 単位群 16.4%）。更に、尿路感染及び尿閉の発現割合についても同様の傾向が認められた（尿路感染：50 単位群 33.9%、100 単位群 36.4%、150 単位群 44.0%、200 単位群 48.1%、300 単位群 34.5%、プラセボ群 16.3%、尿閉：50 単位群 8.9%、100 単位群 18.2%、150 単位群 28.0%、200 単位群 23.1%、300 単位群 25.5%、プラセボ群

2.3%)。なお、重篤な副作用として尿閉及び胃排出不全各 1 例が認められた。

＜投与 12 週後における有効性パラメータ＞

評価項目	プラセボ (N=44)	本剤（投与量）				
		50 単位 (N=57)	100 単位 (N=54)	150 単位 (N=49)	200 単位 (N=53)	300 単位 (N=56)
切迫性尿失禁回数がベースラインから 100%減少した被験者の割合 (%)	15.9	29.8	37.0	40.8	50.9	57.1
キング健康質問票（重症度スコア）のベースラインからの変化量	-9.3	-11.9	-18.1	-21.3	-20.1	-18.7
最大膀胱容量のベースラインからの変化量 (mL)	49.5	50.0	71.0	101.7	91.5	130.8

注）本剤の過活動膀胱に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

f) 神経因性膀胱：海外第Ⅱ相試験（191622-511 試験^{12), 13)}、191622-518 試験^{14), 15)}）

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象に実施した 191622-511 試験では、2 用量〔200 単位 (N=19) 又は 300 単位 (N=19)〕を投与したときの各用量の有効性及び安全性を評価した。また、191622-518 試験では、50 単位、100 単位又は 200 単位を投与したときの用量反応性を評価した。

191622-511 試験では、主要評価項目である投与 6 週後における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量は、プラセボ群 (N=21) と比較して 300 単位群において統計学的に有意な差が認められた ($p=0.047$, ANOVA)。191622-518 試験では、50 単位群 (N=19)、100 単位群 (N=21) 及び 200 単位群 (N=17) のいずれにおいても、1 週間あたりの尿失禁回数がベースラインから減少した。用量の増加に伴い変化の程度は増大し、本試験の最高用量である 200 単位群の投与 30 週後においてのみ、尿失禁回数のベースラインからの変化量にプラセボ群 (N=16) と比較して有意な差が認められた ($p=0.030$, ANCOVA)。主要評価時点である投与 6 週後にプラセボ群との有意差は認められなかったものの、評価時点の大半で尿失禁回数のベースラインからの変化量に 200 単位群とプラセボ群の間に差が認められた。また、副次評価項目である最大膀胱容量については、いずれの群でもベースラインから改善したが、統計学的に有意な結果は示されなかった（線形用量反応性 $p=0.170$ 、対数スケールを用いた用量反応性 $p=0.446$ 、いずれも ANCOVA）。投与 6 週後における初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して 100 単位群及び 200 単位群で統計学的に有意な低下（それぞれ $p=0.024$ 、 $p=0.037$ 、ANCOVA）が認められた。

191622-511 試験における有害事象の発現割合は、300 単位群で 31.6% (6/19 例)、200 単位群で 52.6% (10/19 例)、プラセボ群で 52.4% (11/21 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に報告された有害事象は、尿路感染及び注射部位疼痛であった。また、重篤な副作用は認められなかった。

191622-518 試験における有害事象の発現割合は、50 単位群 57.9%、100 単位群 61.9%、200 単位群 64.7%、プラセボ群 68.8% であった。発現割合の高かった有害事象は尿路感染であり、次いで多く報告された事象は排尿困難であった。また、尿閉は 1 例、残尿量増加は 3 例で認められた。なお、重篤な副作用は認められなかった。

注）本剤の神経因性膀胱に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

②比較試験

a) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸

該当資料なし

b) 上肢痙縮：国内第Ⅲ相試験（BTX108509 試験）¹⁶⁾（19 施設）

目的：本剤高用量〔200 単位（母指関節に痙縮が認められない場合）又は 240 単位（母指関節にも痙縮が認められる場合）〕を単回投与した際の有効性を検証する（二重盲検期：DB 期）。また、高用量を反復投与した際の有効性、安全性を検討する（オープンラベル期：OL 期）。

試験デザイン	DB 期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 OL 期：多施設共同、非盲検、非対照
対象	脳卒中後の成人上肢痙縮患者 109 例（本剤 240 単位群 51 例、プラセボ高用量群 26 例、本剤 150 単位群 21 例、プラセボ低用量群 11 例）が組み入れられ、87 例が完了した。
主な登録基準	・脳卒中後 6 ヶ月以上が経過した上肢痙縮患者のうち、手関節、手指関節の両方に痙縮を有する患者 ・手関節屈筋の Modified Ashworth Scale（MAS：筋痙縮の度合いを 6 段階で評価）が 3 以上、かつ手指関節屈筋の MAS が 2 以上の患者 ・Disability Assessment Scale（DAS）の機能障害項目（手の衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位）のうち 2 以上の項目を一つ以上有する患者 ・20 歳以上 80 歳以下の男女 ・体重 40kg 以上
主な除外基準	・両側片麻痺患者又は四肢麻痺を有する患者 ・手関節、手指関節の片方又は両方に固着した拘縮（関節可動域の欠如）を有する患者 ・対象筋に明らかな萎縮が認められる患者 ・過去にボツリヌス毒素による治療を受けたことのある患者 ・手関節、手指関節の一方又は両方の痙縮に対して、外科手術、フェノールブロック療法、エタノールブロック療法又は Muscle Afferent Block（MAB）療法を受けたことがある患者 ・髄腔内バクロフェン投与を受けている患者

試験方法	DB 期：本剤〔240 単位群：200（母指関節に痙縮が認められない場合）～240 単位（母指関節にも痙縮が認められる場合）、150 単位群：120（母指関節に痙縮が認められない場合）～150 単位（母指関節にも痙縮が認められる場合）〕又はプラセボを複数の緊張筋に単回投与し、12 週間観察した。 OL 期：再投与基準（手関節の MAS が 2 以上かつ手指関節の MAS が 1+以上など）を満たした患者に本剤（高用量）を最大 3 回反復投与し、36 週間観察した。 【用法及び用量】 表-1 に規定した量を筋肉内に投与した。また、母指関節に痙縮（MAS が 2 以上）が認められた場合に表-2 に規定した量を追加投与した。						
	表-1 手関節・手指関節における対象筋及び投与量						
	対象筋		投与量（投与液量*）：単位（mL）				OL 期
			DB 期				
			本剤 240 単位群*	プラセボ群	本剤 150 単位群*	プラセボ群	
	手関節	橈側手根屈筋	50（1）	0（1）	30（0.6）	0（0.6）	50（1）
		尺側手根屈筋	50（1）	0（1）	30（0.6）	0（0.6）	50（1）
	手指関節	深指屈筋	50（1）	0（1）	30（0.6）	0（0.6）	50（1）
		浅指屈筋	50（1）	0（1）	30（0.6）	0（0.6）	50（1）
	計		200（4）	0（4）	120（2.4）	0（2.4）	200（4）
*：0.1mL あたり 5 単位含有							
表-2 母指関節における対象筋及び投与量							
対象筋		投与量（投与液量*）：単位（mL）				OL 期	
		DB 期					
		本剤 240 単位群*	プラセボ群	本剤 150 単位群*	プラセボ群		
母指関節	長母指屈筋	20（0.4）	0（0.4）	15（0.3）	0（0.3）	20（0.4）	
	母指内転筋	20（0.4）	0（0.4）	15（0.3）	0（0.3）	20（0.4）	
計		40（0.8）	0（0.8）	30（0.6）	0（0.6）	40（0.8）	
*：0.1mL あたり 5 単位含有							
主要評価項目	DB 期の 240 単位群での手関節における MAS の変化量に基づく時間曲線下面積（AUC）						
副次評価項目	・ DB 期：150 単位群での手関節における MAS の変化量に基づく AUC など ・ 評価期間全体（DB 期及び OL 期）：手関節における MAS の変化量、手指関節における MAS の変化量、DAS の変化量など						

V. 治療に関する項目

結果
(つづき)

・ OL 期に本剤を反復投与した際の各投与回における手関節の MAS の推移			
	1 回目	2 回目	3 回目
投与前	2.89±0.720 (97)	2.57±0.696 (77)	2.50±0.652 (48)
投与 4 週後	1.85±0.843 (96)	1.69±0.835 (77)	1.86±0.608 (48)
投与 8 週後	1.93±0.940 (95)	1.88±0.825 (75)	1.89±0.714 (47)
投与 12 週後	2.22±0.903 (92)	2.20±0.780 (74)	2.06±0.784 (47)
平均値±標準偏差 (例数)			
副作用			
・ DB 期 (初回投与から 12 週時まで)			
副作用は本剤高用量群 2 例 (4%)、本剤低用量群 2 例 (10%)、プラセボ群全体で 3 例 (8%) に発現した。本剤群で 2 例以上に発現した副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) 増加 [2 例 (4%)] であり、重篤な副作用は認められなかった。			
・ 通算 48 週間 (本剤投与開始から試験終了時まで)			
副作用は本剤投与後の 17/106 例 (16%) に発現した。2 例以上に発現した副作用は、血中 CK 増加 (3 例、3%)、無力症、末梢性浮腫 (各 2 例、2%) であった。			

c) 上肢痙縮の用法及び用量変更時：国内第Ⅲ相試験 (207660 試験)^{17) ~19)} (40 施設)

目的：本剤 400 単位を投与した際の有効性及び安全性を確認する。

試験デザイン	DB 期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 OL 期：多施設共同、非盲検、非対照
対象	脳卒中後の成人上肢痙縮患者 124 例 (400 単位群 61 例、240 単位群 63 例) が組み入れられ、113 例が完了した。
主な登録基準	・ 脳卒中後 3 ヶ月以上が経過した上肢痙縮患者のうち、肘関節、手関節及び手指関節の痙縮に対して本剤 400 単位の投与が必要と判断される患者 ・ 上肢痙縮に対して本剤 240 単位を投与された経験がある患者 ・ 肘関節屈筋の MAS が 3 以上、かつ手関節又は手指関節屈筋の MAS が 2 以上の患者 ・ 20 歳以上 80 歳以下の男女 ・ 体重 40kg 以上
主な除外基準	・ 非麻痺側の upper 肢に治療に必要な痙縮を有する患者 ・ 治療対象とする upper 肢の肩、肘、手首、手指の筋に非可逆的な拘縮がある患者 ・ 脳卒中以外の要因が上肢痙縮に寄与している患者 (頭部外傷、脊髄損傷、多発性硬化症、脳性麻痺等) ・ Day 1 来院前 16 週未満に upper 肢に対してボツリヌス毒素による治療歴がある患者 ・ Day 1 来院前 12 ヶ月以内に、治験で治療対象とする upper 肢の肩、肘、手首、手指のいずれかの筋において、外科的介入、フェノールブロック、エタノールブロック、又は Muscle Afferent Block (MAB) 療法を実施した患者、又は試験期間中に予定している患者

試験方法

<DB 期>（最短 12 週間）

400 単位群：手関節及び手指関節（母指関節を含む）に作用する筋に本剤計 240 単位、肘関節に作用する筋に本剤計 160 単位を投与した。

240 単位群：手関節及び手指関節（母指関節を含む）に作用する筋に本剤計 240 単位、肘関節に作用する筋にプラセボを投与した。

【用法及び用量】

- 表-1 に記載のない筋に投与を行ってはならないとした。
- 原則として、表-1 に記載のすべての筋に投与を行った。ただし、母指関節に症状がない場合は、母指関節に作用する筋以外に 240 単位を分配可能であれば、母指関節への投与は行わなくてもよいとした。
- 手関節、手指関節及び母指関節に作用する筋の総投与量が計 240 単位、肘関節に作用する筋の総投与量が計 160 単位であれば、被験者の症状に応じて治験責任医師の判断により投与量を調整することを可能とした。

表-1 DB 期における投与対象筋、投与量及び主な作用関節

筋	400 単位群 投与量（単位）	240 単位群 投与量（単位）	投与部位数 （部位／筋） ³	主な作用
上腕二頭筋	70 ¹	プラセボ	2	肘関節の屈曲
上腕筋	45 ¹		1	
腕橈骨筋	45 ¹		1	
橈側手根屈筋	50 ²	50 ²	1	手関節の屈曲
尺側手根屈筋	50 ²	50 ²	1	
深指屈筋	50 ²	50 ²	1	手指関節の屈曲
浅指屈筋	50 ²	50 ²	1	
長母指屈筋	20 ²	20 ²	1	母指関節の 屈曲・内転
母指内転筋	20 ²	20 ²	1	
計	400	240	-	-

1：症状に応じて、計 160 単位（肘関節）であれば治験責任医師の判断により投与量を調整することが可能。

2：症状に応じて、計 240 単位（手関節、手指関節及び母指関節）であれば治験責任医師の判断により投与量を調整することが可能。

3:1 ヶ所の投与部位数に対し 50 単位を超える場合は、投与部位数を分割することを考慮する。

<OL 期>（最長 36 週間）

- 投与する筋は症状に応じて治験責任医師が決定し、400 単位群及び 240 単位群ともに合計 400 単位を分割投与した。
- 表-2 に記載のない筋に投与を行ってはならないとした。投与量及び投与部位数は表-2 を参考にし、治験責任医師の判断により決定した。

試験方法 (つづき)	【用法及び用量】			
	表-2 OL 期における投与対象筋、投与量及び主な作用関節			
	筋 ¹	投与量 (単位) ²	投与部位数 (部位／筋) ²	主な作用
	上腕二頭筋	50-200	4	肘関節の屈曲
	上腕筋	25-75	2	
	腕橈骨筋	25-75	2	
	橈側手根屈筋	25-100	2	手関節の屈曲
	尺側手根屈筋	10-50	2	
	深指屈筋	25-100	2	手指関節の屈曲
	浅指屈筋	25-75	4	
	虫様筋	10-50／片手	3	
	長母指屈筋	5-25	1	母指関節の 屈曲・内転
	母指内転筋	5-25	1	
	母指対立筋	5-25	1	
	円回内筋	25-75	1	前腕の回内
	方形回内筋	10-50	1	
	大円筋	25-75	1	肩関節の内転・ 内旋
	広背筋	50-150	4	
	大胸筋	75-150	4	
	肩甲下筋	25-75	1	
(Brin MF. : Muscle Nerve. 1997 ; 20[Suppl 6] : S208-S220 より一部改訂)				
1 : 表-2 に記載のない筋に投与を行ってはならない。				
2 : 投与量及び投与部位数 (部位／筋) は参考であり、治験責任医師が決定することとした。				
主要評価項目	初回投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポンス率 (MAS スコアがベースラインから少なくとも 1 減少した被験者の割合)			
副次評価項目	・ 肘関節、手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのレスポンス率 ・ 肘関節、手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのベースラインからの変化量 ・ DAS 主評価項目のベースラインからの変化量			

結果

主要評価項目 初回投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率は、240 単位群 50.8%（32/63 例）、400 単位群 68.9%（42/61 例）であり、群間差は 18.1%（95%信頼区間：1.1, 35.0）であった。						
表-3 初回投与後 6 週時の肘関節における MAS スコアのレスポonder率（ITT1 集団）						
MAS に基づくレスポonder率 （レスポonder例数） ^{a)}						
群間差 [95%信頼区間]						
a) 二重盲検期の投与 6 週後						
副次評価項目						
・肘関節、手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのレスポonder率						
<肘関節>						
DB 期での肘関節における MAS スコアのレスポonder率は、いずれの評価時点でも 240 単位群に比べ 400 単位群で高かった。400 単位群での肘関節における MAS スコアのレスポonder率は DB 期の 2 週時をピークに 6 週時まで 68.9～77.0%であり、12 週時では 45.9%に低下した。						
<手関節、手指関節、母指関節>						
DB 期での手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのレスポonder率は、いずれの評価時点でも両群で同様であった。						
手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのレスポonder率は、両群ともに 2 週時から 6 週時にかけて高く、12 週時では低下がみられた。						
・肘関節、手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのベースラインからの変化量						
<肘関節>						
DB 期の 12 週時までのいずれの評価時点においても、肘関節における MAS スコアのベースラインからの減少（改善）は、240 単位群に比べ 400 単位群で大きかった（群間差：-0.27～-0.48）。400 単位群での肘関節における MAS スコアのベースラインからの変化量は、DB 期の 2 週時から 6 週時にかけて大きかった。						
表-4 各評価時期における肘関節の MAS 変化量の推移						
	本剤 400 単位群	本剤 240 単位群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}			
MAS [平均値（例数）] ^{a)}						
投与前	4.1（61）	4.1（63）	—			
MAS 変化量 [調整済平均値±標準誤差（例数）] ^{b)}						
投与 2 週後	-1.07±0.102（60）	-0.59±0.089（63）	-0.48 [-0.75, -0.22]			
投与 4 週後	-1.12±0.110（59）	-0.70±0.097（63）	-0.42 [-0.71, -0.13]			
投与 6 週後	-1.09±0.128（59）	-0.71±0.107（63）	-0.37 [-0.71, -0.04]			
投与 12 週後	-0.61±0.101（57）	-0.35±0.072（60）	-0.27 [-0.51, -0.02]			
a) MAS スコアの 0、1、1+、2、3、4 はそれぞれ 0、1、2、3、4、5 として集計						
b) 調整済平均値及び 95%信頼区間は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、肘関節の MAS スコアのベースライン値、及び、肘関節の MAS スコアのベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果とした mixed model for repeated measures を用いて算出						

結果
(つづき)

<手関節、手指関節、母指関節>

手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのベースラインからの変化量は、いずれの評価時点でも両群で同様であった。

240 単位群及び 400 単位群ともに、手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのベースラインからの減少（改善）が DB 期の 12 週時まで継続してみられ、2 週時から 6 週時にかけて大きかった。

・ DAS 主評価項目のベースラインからの変化量

DB 期の 12 週時までの DAS 主評価項目（治験薬投与前に治験責任医師と被験者で合意した治療ターゲット）として選択した項目は、肢位（35%、44 例）が最も多く、次いで着衣動作（28%、35 例）、手の衛生状態（23%、28 例）、疼痛（14%、17 例）であった。

240 単位群及び 400 単位群ともに、DAS 主評価項目のベースラインからの減少（改善）が DB 期の 12 週時まで継続してみられた。

探索的評価項目（OL 期）

400 単位を反復投与した際の肘関節、手関節、手指関節、母指関節における MAS スコアのベースラインからの減少（改善）は各投与後 12 週時までみられ、2 週時から 6 週時までの減少が大きかった。MAS スコアのベースラインからの変化量は、DB 期の 400 単位群と同程度であった。DAS の主評価項目及び各評価項目（手の衛生状態、疼痛、着衣動作、肢位）におけるベースラインからの減少（改善）は、反復投与においても各投与後 12 週時までみられ、その変化量はいずれの投与回でも同程度であった。

表-5 各投与回における肘関節の MAS 変化量の推移

	1 回目	2 回目	3 回目
MAS 変化量 [平均値±標準偏差 (例数)] ^{a)}			
投与前	-0.4±0.55 (116)	-0.5±0.54 (109)	-0.6±0.56 (81)
投与 2 週後	-1.4±0.88 (115)	-1.4±1.08 (109)	-1.3±0.97 (80)
投与 4 週後	-1.5±0.95 (113)	-1.4±1.16 (108)	-1.4±0.98 (81)
投与 6 週後	-1.3±0.99 (115)	-1.3±1.12 (108)	-1.4±1.06 (81)
投与 12 週後	-0.8±0.92 (113)	-0.9±0.89 (108)	-1.1±0.94 (81)

a) ベースラインからの変化量（MAS スコアの 0、1、1+、2、3、4 はそれぞれ 0、1、2、3、4、5 として集計）

副作用

DB 期において治験薬との因果関係があると治験責任医師により判断された有害事象は、400 単位群の 1 例に認められた筋力低下であった。本事象は本剤投与 8 日後に右手に発現しており、投与部位も右上肢であったことから、本剤の薬理学的作用と合致するものであり、局所的な作用と考えられた。OL 期において治験薬と因果関係があると治験責任医師により判断された有害事象は、1 例に認められた注射部位腫脹であった。また、DB 期及び OL 期を通じて重篤な副作用は認められなかった。

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は 2% (2/124 例) であった。その内訳は、筋力低下<1% (1/124 例)、注射部位腫脹<1% (1/124 例) であった。

d) 下肢痙縮：国内第Ⅲ相試験（BTX108512 試験）²⁰⁾（19 施設）

目的：本剤 300 単位を単回投与した際の有効性を検証する（二重盲検期：DB 期）。また、反復投与した際の有効性、安全性を検討する（オープンラベル期：OL 期）。

試験デザイン	DB 期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 OL 期：多施設共同、非盲検、非対照				
対象	脳卒中後の成人下肢痙縮患者 120 例（本剤群 58 例、プラセボ群 62 例）が組み入れられ、97 例が完了した。				
主な登録基準	・脳卒中後 6 ヶ月以上経過した下肢痙縮患者のうち、尖足変形（足関節底屈状態）を有する患者 ・足関節の MAS が 3 以上 ・20 歳以上 80 歳以下の男女 ・体重 50kg 以上				
主な除外基準	・両側片麻痺患者又は四肢麻痺を有する患者 ・足関節に固着した拘縮（関節可動域の欠如）を有する患者 ・対象筋に明らかな萎縮が認められる患者 ・過去にボツリヌス毒素による治療を受けたことのある患者 ・足関節の痙縮に対して、外科手術、フェノールブロック療法、エタノールブロック療法又は MAB 療法を受けたことがある患者 ・髄腔内バクロフェン投与を受けている患者				
試験方法	DB 期：本剤又はプラセボを複数の緊張筋に単回投与し、12 週間観察した。 OL 期：再投与基準（足関節の MAS が 2 以上など）を満たした患者に本剤を最大 3 回反復投与し、36 週間観察した。 【用法及び用量】 下表に規定した量を、各筋 3 部位に分割し筋肉内に投与した。				
	対象筋		投与量（投与液量*）：単位（mL）		OL 期
			DB 期		
			本剤群*	プラセボ群	
	腓腹筋	内側頭	75（6）	0（6）	75（6）
		外側頭	75（6）	0（6）	75（6）
	ヒラメ筋		75（6）	0（6）	75（6）
	後脛骨筋		75（6）	0（6）	75（6）
	計		300（24）	0（24）	300（24）
	*：0.1mL あたり 1.25 単位含有				
主要評価項目	DB 期の足関節における MAS の変化量に基づく AUC				
副次評価項目	・評価期間全体（DB 期及び OL 期）：足関節における MAS の変化量、歩行スケールの変化量、歩行速度の変化量など				

結果

主要評価項目

足関節の MAS のベースラインからの変化量に基づく AUC (投与後 12 週間) を算出し、群間比較を行った結果、足関節の MAS の変化量に基づく AUC (平均値±標準偏差) は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその 95%信頼区間は-3.428 [-5.841, -1.016] であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた (p=0.006、t 検定)。

副次評価項目

・ DB 期の各評価時期における足関節の MAS の推移

	MAS		MAS 変化量		
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.28±0.451 (58)	3.24±0.432 (62)	—	—	—
投与 1 週後	2.67±0.787 (57)	2.72±0.838 (62)	-0.61±0.675 (57)	-0.52±0.765 (62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与 4 週後	2.40±0.828 (56)	2.81±0.785 (62)	-0.88±0.687 (56)	-0.43±0.718 (62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与 6 週後	2.35±0.829 (57)	2.78±0.804 (61)	-0.91±0.733 (57)	-0.47±0.712 (61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与 8 週後	2.45±0.735 (54)	2.82±0.758 (61)	-0.82±0.660 (54)	-0.43±0.676 (61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与 12 週後	2.70±0.866 (54)	2.84±0.750 (61)	-0.56±0.685 (54)	-0.40±0.583 (61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差 (例数)

・ OL 期に本剤 300 単位を反復投与したときの各投与回における足関節の MAS の推移

	1 回目	2 回目	3 回目
投与前	2.91±0.694 (107)	2.45±0.618 (92)	2.41±0.593 (58)
投与 4 週後	1.95±0.699 (105)	1.76±0.643 (91)	1.85±0.635 (58)
投与 8 週後	1.95±0.636 (103)	1.88±0.631 (89)	1.87±0.502 (55)
投与 12 週後	2.23±0.730 (104)	2.09±0.712 (88)	1.90±0.556 (55)

平均値±標準偏差 (例数)

副作用

・ DB 期 (初回投与から 12 週時まで)

副作用は本剤群 7 例 (12%)、プラセボ群 7 例 (11%) に発現した。本剤群で 2 例以上に発現した副作用は、筋痛、注射部位疼痛 [各 3 例 (5%)] であった。このうち筋痛 1 例は重篤と判定された。

・ 通算 48 週間 (本剤投与開始から試験終了時まで)

副作用は本剤投与後の 18/115 例 (16%) に発現した。2 例以上に発現した副作用は、注射部位疼痛 (4 例、3%)、筋痛 (3 例、3%)、肝機能異常 (2 例、2%) であった。

e) 上肢痙縮及び下肢痙縮に対する小児の用法及び用量追加時

小児上肢痙縮：海外第Ⅲ相試験（191622-101 試験）^{21), 22)}（40 施設）

＜参考＞

海外において、単麻痺、片麻痺又は三肢麻痺の小児上肢痙縮患者（2 歳～16 歳 11 ヶ月）を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤〔3 単位/kg（上限 100 単位）、6 単位/kg（上限 200 単位）〕又はプラセボを主要筋群（肘関節屈筋群又は手関節屈筋群）に単回投与し、12 週間観察した。その結果、有効性解析対象症例 234 例（本剤 6 単位/kg 群：77 例、3 単位/kg 群：78 例、プラセボ群：79 例）における主要筋群の MAS スコア（投与 4 週後と 6 週後の平均）は、プラセボ群及び本剤の両投与群でベースラインに比べて改善し、ベースラインからの変化量はプラセボ群（-1.21）に比べて 6 単位/kg 群（-1.87、 $p < 0.001$ ）及び 3 単位/kg 群（-1.92、 $p < 0.001$ ）で統計学的に有意に大きかった。

投与 4 週後と 6 週後における主要筋群の MAS スコアのベースラインからの平均変化量

		本剤		プラセボ (79 例)
		6 単位/kg (77 例)	3 単位/kg (78 例)	
ベース ライン	例数	77	78	79
	平均値±標準偏差	3.3±0.45	3.3±0.45	3.3±0.44
投与 4 週後 と 6 週後	例数	74	76	75
	平均値±標準偏差	1.4±1.01	1.4±0.98	2.1±0.90
	ベースラインからの変化量の最小 二乗平均値（標準偏差）	-1.87 (0.102)	-1.92 (0.101)	-1.21 (0.102)
	プラセボ群との群間差（標準偏差） [95%信頼区間] p 値 ^{a)}	-0.66 (0.142) [-0.938, -0.379] <0.001	-0.71 (0.143) [-0.992, -0.426] <0.001	—

a) 群間比較の p 値と 95%信頼区間は、ベースラインの MAS スコア、年齢グループ（6 歳以下／6 歳超）、主要筋群（肘関節屈筋群／手関節屈筋群）、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、治験実施医療機関及びボツリヌス毒素投与歴を共変量として含めた mixed model for repeated measures を用いて算出
群間差は最小二乗平均値を用いて算出

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は 9.0%（14/155 例）、用量別では 6 単位/kg 群 9.1%（7/77 例）、3 単位/kg 群 9.0%（7/78 例）であった。主な副作用は、注射部位疼痛 2.6%（4/155 例）、筋力低下 2.6%（4/155 例）、無力症 1.3%（2/155 例）であった。これらの副作用はいずれも軽度又は中等度であり、重篤ではなく、治験中止にも至らなかった。

小児下肢痙縮：海外第Ⅲ相試験（191622-111 試験）^{23), 24)}（49 施設）

<参考>

海外において、足関節底屈筋群の痙縮を有する単麻痺又は片麻痺の小児下肢痙縮患者（2 歳～16 歳 11 ヶ月）を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤〔4 単位/kg（上限 150 単位）、8 単位/kg（上限 300 単位）〕又はプラセボを腓腹筋（内側頭及び外側頭の両方）、ヒラメ筋及び後脛骨筋に単回投与し、12 週間観察した。その結果、有効性解析対象症例 381 例（本剤 8 単位/kg 群：127 例、4 単位/kg 群：125 例、プラセボ群：129 例）における足関節の MAS スコア（投与 4 週後と 6 週後の平均）は、プラセボ群及び本剤の両投与群でベースラインに比べて改善し、ベースラインからの変化量はプラセボ群（-0.80）に比べて本剤 8 単位/kg 群（-1.06、 $p=0.010$ ）及び 4 単位/kg 群（-1.01、 $p=0.033$ ）で統計学的に有意に大きかった。

投与 4 週後と 6 週後における膝関節伸展時の足関節の MAS スコアのベースラインからの平均変化量

		本剤		プラセボ (129 例)
		8 単位/kg (127 例)	4 単位/kg (125 例)	
ベース ライン	例数	127	125	129
	平均値±標準偏差	3.5±0.52	3.5±0.53	3.5±0.50
投与 4 週後 と 6 週後	例数	123	119	125
	平均値±標準偏差	2.4±0.91	2.5±0.86	2.7±0.84
	ベースラインからの変化量の最小 二乗平均値（標準偏差）	-1.06 (0.071)	-1.01 (0.072)	-0.80 (0.071)
	プラセボ群との群間差（標準偏差） [95%信頼区間] p 値 ^{a)}	-0.26 (0.099) [-0.453, -0.063] 0.010	-0.21 (0.098) [-0.405, -0.018] 0.033	—

a) 群間比較の p 値と 95%信頼区間は、ベースラインの膝関節伸展時の足関節の MAS スコア、年齢グループ（6 歳以下／6 歳超）、投与群、来院、投与群と来院の交互作用、治験実施医療機関及びボツリヌス毒素投与歴を共変量として含めた mixed model for repeated measures を用いて算出
群間差は最小二乗平均値を用いて算出

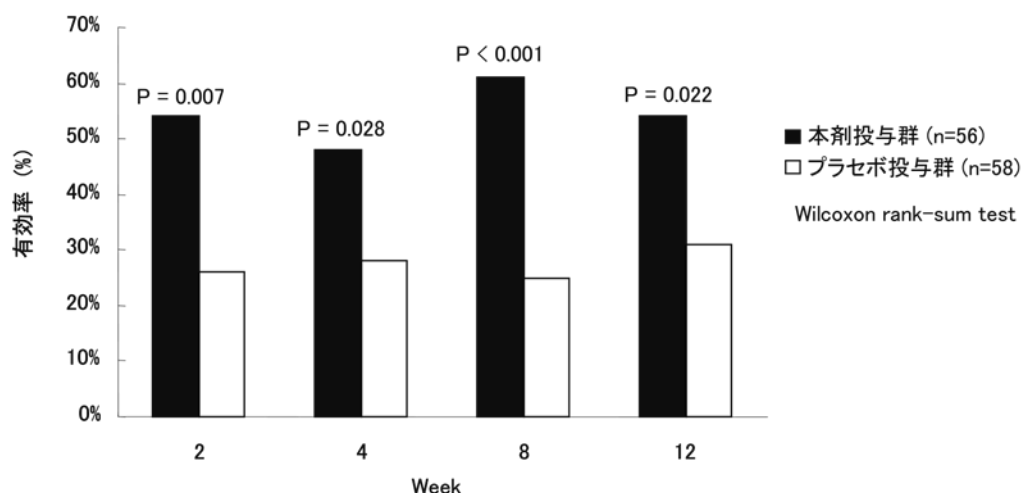
本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は 2.8%（7/254 例）で、用量別では 8 単位/kg 群 3.1%（4/128 例）、4 単位/kg 群 2.4%（3/126 例）あった。内訳は、発熱 0.8%（2/254 例）、及び歩行障害、注射部位不快感、注射部位紅斑、疲労、注射部位疼痛、靱帯捻挫、処置による疼痛、関節痛、感覚鈍麻、斑状皮疹各 0.4%（1/254 例）であった。重篤な副作用の発現はなかった。

f) 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：海外臨床試験²⁵⁾

＜参考＞

海外において、2～16歳の脳性麻痺における下肢痙縮に伴う歩行可能な尖足患者を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤4単位/kg（1回の総投与量は200単位を超えない）又はプラセボを腓腹筋に投与（両下腿の治療には分割して投与）し、初回投与4週目に、同様に追加投与を行った。その結果、有効性解析対象症例114例（本剤投与群：56例、プラセボ投与群：58例）の初回投与から12週間までの歩行パターンの改善における有効率〔歩行パターンの改善を評価するための6項目の合計スコア（0～14ポイント、0=最悪、14=最良）が、ベースラインから2ポイント以上増加した患者の割合〕は、すべての観察週において本剤投与群がプラセボ投与群に比較し、有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。最も高い有効率を示したのは初回投与後8週目の本剤投与群61%（31/51例）で、その際プラセボ投与群では25%（14/55例）であった。

歩行パターンの改善における有効率



副作用は、安全性解析対象症例145例中本剤投与群で12例/72例（17%）、プラセボ投与群で3例/73例（4%）に認められたが、いずれも軽度から中等度で投与中止例はなかった。本剤投与群でみられた主な副作用は下肢の脱力3%（2例/72例）、下肢の疼痛3%（2例/72例）、転倒3%（2例/72例）などであった。

g) 重度の原発性腋窩多汗症：国内第Ⅲ相試験（LOC114078試験）²⁶⁾（14施設）

目的：日本人の成人原発性腋窩多汗症患者に本剤50単位/片腋窩（左右腋窩あわせて100単位）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する。また、本剤50単位/片腋窩を反復投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	DB期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 OL期：多施設共同、非盲検、非対照
対象	成人原発性腋窩多汗症患者152例（本剤群78例、プラセボ群74例）が組み入れられ、144例が完了した。
主な登録基準	- 重量測定法による発汗重量が、室温20～25.6℃、湿度20～80%の条件下で両腋窩とも5分間あたりそれぞれ50mg以上の患者 - 多汗症疾患重症度評価尺度（Hyperhidrosis Disease Severity Scale：HDSS）スコアが3あるいは4の患者 - 同意取得時の年齢が20歳以上75歳以下の男女

主な除外基準	・全身性の神経筋接合部の障害を有する患者 ・過去にボツリヌス毒素による治療を受けたことのある患者 ・甲状腺機能亢進症、リンパ腫、マラリアなどの原因疾患による続発性多汗症の患者 ・交感神経切除、汗腺切除、皮下組織削除、超音波手術などの外科的な多汗症治療を経験した患者															
試験方法	両腋窩の発汗領域に対し、片腋窩あたり本剤 50 単位（左右腋窩あわせて 100 単位）あるいはプラセボを、10～15 ヵ所に皮内投与した。初回投与 16、20、24 週後のいずれかの時点で再投与基準を満たした被験者には、片腋窩あたり本剤 50 単位を 1 回のみ再投与できることとした。															
主要評価項目	投与 4 週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率* *：発汗重量のレスポンド率は、ベースラインと比較して重量測定法による両腋窩の平均発汗重量が 50%以上減少している被験者と定義した。 第 2 治療期は、ベースラインを再投与時とした。															
副次評価項目	重量測定法による発汗重量のレスポンド率（投与 4 週間後以外）、重量測定法による両腋窩の平均発汗重量、HDSS のレスポンド率¹⁾、HDSS スコアのベースラインからの変化量、皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）の合計点のベースラインからの変化量、被験者の満足度、効果持続期間²⁾ など 1) HDSS のレスポンド率は、ベースラインと比較して HDSS スコアが 2 以上減少している被験者と定義した。第 2 治療期は、ベースラインを再投与時とした。 2) 効果持続期間は、初回投与後に両腋窩の平均発汗重量を測定し、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。															
結果	主要評価項目 ・投与 4 週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率：本剤群では 96.2%（75/78 例）、プラセボ群では 45.9%（34/74 例）であった。プラセボ群と比べ本剤群の発汗重量のレスポンド率は統計学的に有意に高く（$p < 0.001$）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">レスポンド率</th><th rowspan="2">群間差 [95%信頼区間]</th><th rowspan="2">p 値</th></tr> <tr> <th>本剤 50 単位群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 4 週間後</td><td>96.2 (75/78)</td><td>45.9 (34/74)</td><td>50.2 [38.1, 62.3]</td><td><0.001</td></tr> </tbody> </table> レスポンド率 (%)（レスポンド例数/評価例数） p 値：Fisher の直接確率検定 ・また、DB 期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤 50 単位を投与したとき、投与 4 週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率は、93.9%（93/99 例）であった。 副次評価項目 ・各評価時点における発汗重量のレスポンド率：投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比べ本剤群の発汗重量のレスポンド率は統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$、Fisher の直接確率検定）。 ・両腋窩の平均発汗重量：投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比べ本剤群の発汗重量は統計学的に有意に少なかった（$p < 0.001$、Wilcoxon の順位和検定）。 ・HDSS のレスポンド率：投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比べ本剤群の HDSS のレスポンド率は統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。					レスポンド率		群間差 [95%信頼区間]	p 値	本剤 50 単位群	プラセボ群	投与 4 週間後	96.2 (75/78)	45.9 (34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001
	レスポンド率		群間差 [95%信頼区間]	p 値												
	本剤 50 単位群	プラセボ群														
投与 4 週間後	96.2 (75/78)	45.9 (34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001												

結果 (つづき)	・ HDSS スコアのベースラインからの変化量：投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意な HDSS スコアのベースラインからの減少がみられた（投与 1～20 週後 $p<0.001$、投与 24 週後 $p=0.002$、van Elteren 検定）。 ・ DLQI スコア：投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比べ本剤群の DLQI の合計スコアはベースラインから減少し、統計学的に有意な群間差が示された（投与 1～16 週後 $p<0.001$、投与 20 週後 $p=0.002$、投与 24 週後 $p=0.011$、Wilcoxon の順位和検定）。 ・ 被験者の満足度：投与後のすべての評価時点で、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高い満足度が得られた（$p<0.001$、Wilcoxon の順位和検定）。 ・ 効果持続期間：効果持続期間の中央値は、本剤群で 273 日、プラセボ群で 35 日であった。
	副作用 DB 期の副作用発現頻度は、本剤群 2.56%（2/78 例）、プラセボ群 2.70%（2/74 例）であり、その内訳は本剤群で発汗 2 例（2.56%）、四肢痛 1 例（1.28%）、プラセボ群で多汗症、皮膚のつっぱり感各 1 例（1.35%）であった。なお、本剤群の発汗部位は、1 例が背中及び顔、1 例が手掌であった。 また、DB 期及び OL 期を通じて重篤な副作用は認められなかった。 本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は 2%（3/144 例）であった。その内訳は、代償性発汗 2%（3/144 例）、四肢痛<1%（1/144 例）であった。

h) 斜視：国内第Ⅲ相試験（LOC116246 試験）²⁷⁾（13 施設）

目的：12 歳以上の小児及び成人水平斜視患者を対象に本剤を単回投与した際の有効性を正面眼位における斜視角を指標として、無治療群と比較検討する。また、本剤を反復投与した際の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、評価者遮蔽（有効性評価）、並行群間、無治療対照比較試験、並びにオープンラベル試験
主な登録基準	・ 麻痺性及び共同性斜視患者。ただし、麻痺性斜視患者の場合は、3 ヶ月以上麻痺が持続し、片眼のみに斜視のある患者 ・ 眼位の偏位が水平方向（内斜視又は外斜視）の患者 ・ 正面眼位の斜視角（絶対値）が遠見及び近見斜視角ともに 10 プリズムジオプトリー（PD）以上、50PD 未満の斜視患者 ・ 同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者
主な除外基準	・ 過去に斜視の手術療法が行われた患者のうち、拮抗筋の後転術により生じた二次性斜視患者 ・ 異常神経支配（デュアン症候群及び外傷後の後天性異常神経支配等）による斜視患者 ・ 甲状腺眼症による斜視患者 ・ 外眼筋に強固な運動制限のある斜視患者 －発症から 12 ヶ月以上経過した陳旧性麻痺性斜視患者 －外眼筋拘縮の疑いがある患者の場合は牽引試験を実施し、陽性の患者 －外眼筋に強固な運動制限（拘縮等）があると治験責任（分担）医師が判断した斜視患者 ・ 眼窩周辺の疾患（眼窩骨折、眼窩腫瘍、副鼻腔腫瘍等）又は斜視以外の手術（網膜剥離手術等）により眼球運動が機械的に制限されている患者 ・ 眼瞼下垂を生じている患者 ・ 結膜に病変が生じている患者

V. 治療に関する項目

試験方法	試験期間は、スクリーニング期（1～2 週間）、第 1 治療期（12～52 週間）及び第 2 治療期（24 週間）から構成された。 ＜初回投与＞第 1 治療期開始時（0 週時）に、1 外眼筋あたり本剤 1.25～5.0 単位を投与した。無治療群の被験者には投与は行わなかった。 ＜追加投与＞第 1 治療期 4 週時に追加投与基準を満たした被験者（無治療群も含む）には、本剤の追加投与（前回投与量と同量又は 2 倍量、無治療群では本剤の初回投与量のいずれかと同量）を行った。 ＜再投与＞第 1 治療期の最終投与後（無治療群で本剤の投与を受けていない場合は第 1 治療期開始後）12～24 週時に再投与基準を満たした被験者は第 2 治療期に移行し、本剤の再投与（前回投与量と同量又は 2 倍量）を行い、24 週間経過観察した。再投与基準を満たさなかった被験者は第 1 治療期に留まり、さらに 24 週間の観察を行うこととした。					
主要評価項目	・ 正面眼位における斜視角 － 第 1 治療期開始後 4 週時の正面眼位における斜視角 [遠見斜視角と近見斜視角の平均値（PD）] のベースラインからの変化量					
副次評価項目	・ 正面眼位における斜視角 － 各評価時点におけるベースラインからの変化量など ・ 効果持続期間 ・ 麻痺性斜視患者における単眼（ひき）運動制限の程度					
結果	主要評価項目 第 1 治療期 4 週時における斜視角のベースラインからの変化量（平均±標準偏差）は、投与前の斜視角が 20PD 以上 50PD 未満の層では、2.5 単位群で-13.40±15.105PD、5.0 単位群で-17.27±15.476PD、無治療群で-0.55±2.291PD であり、2.5 単位群と無治療群の群間差は-12.85PD（95%信頼区間：-24.46～-1.24、p=0.031）、5.0 単位群と無治療群の群間差は-16.72PD（95%信頼区間：-28.06～-5.38、p=0.005）であり、無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。一方、投与前の斜視角が 10PD 以上 20PD 未満の層では、1.25 単位群で-7.50±7.141PD、2.5 単位群で-3.75±2.475PD、無治療群で 2.33±6.602PD であり、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられたが、1.25 単位群と無治療群の群間差は-9.83PD（95%信頼区間：-21.81～2.14、p=0.091）、2.5 単位群と無治療群の群間差は-6.08PD（95%信頼区間：-20.39～8.23、p=0.338）であり、本剤の 2 用量共に無治療との間に有意差は認められなかった。					
	投与前の斜視角	投与群	投与前	投与 4 週後*	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p 値
	10PD 以上 20PD 未満	無治療群	16.17±2.754（3）	2.33±6.602（3）	－	－
		1.25 単位群	15.00±1.414（4）	-7.50±7.141（4）	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
		2.5 単位群	15.17±2.930（3）	-3.75±2.475（2）	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
	20PD 以上 50PD 未満	無治療群	33.75±8.760（10）	-0.55±2.291（10）	－	－
		2.5 単位群	30.55±6.166（10）	-13.40±15.105（10）	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
		5.0 単位群	35.27±9.152（11）	-17.27±15.476（11）	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005
	＊：ベースラインからの変化量 斜視角（PD）：平均値±標準偏差（例数） 95%信頼区間及び p 値は分散分析の併合分散を使用して算出（Fisher の LSD 法）					
	また、続けて 1 外眼筋あたり本剤 1.25～5.0 単位を投与したとき、非遮蔽下にて評価し					

結果 (つづき)	た投与 4 週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が 10PD 以上 20PD 未満の被験者層で-5.40 ± 4.814 (5 例)、20PD 以上 50PD 未満の被験者層で-10.95 ± 6.950 (10 例) であった。
	副次評価項目 第 1 治療期に本剤の最終投与後 48 週時まで観察した結果、20PD 以上 50PD 未満の層では、群全体でみると最終投与後 1 週時に斜視角のベースラインからの減少量は最大となり (群全体で-16.81PD)、再投与が可能となる最終投与後 12～24 週時においてもベースラインからの減少がみられ (平均変化量：$-8.87\sim -7.60\text{PD}$)、28～48 週時 (再投与されなかった被験者) においてもベースラインからの減少がみられた (平均変化量：$-8.05\sim -6.55\text{PD}$)。10PD 以上 20PD 未満の層でも、最終投与後 1～24 週時においてベースラインからの減少がみられ、28～48 週時 (再投与されなかった被験者) においてはベースラインからの減少量が小さくなる傾向がみられた。10PD 以上 20PD 未満の層のベースラインにおける斜視角の平均が群全体で 15.40PD であったが、第 1 治療期の最終投与後 24 週時までの斜視角 (正面眼位) の絶対値は群全体で 8.00～12.94PD であった。効果持続期間の中央値は、群全体でみると 20PD 以上 50PD 未満の層では、88.0 日 (95%信頼区間：$58.0\sim 140.0$) であり、10PD 以上 20PD 未満の層でも、86.0 日 (95%信頼区間：$6.0\sim 189.0$) であった。 単眼 (ひき) 運動制限の程度の評価について、本試験に組み入れられた麻痺性斜視患者の被験者数は 20PD 以上 50PD 未満の層では 5 例、10PD 以上 20PD 未満の層では 1 例と少数例であった。運動制限が比較的軽かった 5 例 (評価スケール：0～-2) では、スコアの改善がみられなかった。しかし、運動制限が最も重かった 1 例 (評価スケール：-5) では、本剤投与後 4 週時に運動制限なし (評価スケール：0) の状態にまで改善し、その効果は投与後 48 週時まで維持された。
	副作用 第 1 治療期に本剤の最終投与後 48 週時までみられた副作用の発現率は 24% (10/41 例) であり、その内訳は眼瞼下垂 15% (6 例)、複視、斜視が各 5% (2 例)、結膜充血、眼運動障害及び治療効果増強が各 2% (1 例) であった。また、第 2 治療期にみられた副作用の発現率は 7% (1/15 例) であり、その内訳は眼瞼下垂及び眼筋麻痺が各 7% (1 例) であった。 本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は 27% (11/41 例) であった。主な副作用は、眼瞼下垂 17% (7/41 例)、複視 5% (2/41 例)、斜視 5% (2/41 例) であった。なお、治験期間中に重篤な副作用として斜視が 1 例に 1 件 (10PD 以上 20PD 未満層、2.5U 群) 報告された。被験者 (外斜視) は初回投与において治験薬を外直筋に投与すべきところを誤って内直筋に投与され、投与 5 日目に斜視の発現 (外斜視の増悪) となった。被験者が本事象に対する処置を希望したため外直筋後転術を行うこととなり、治験薬の投与を中止し入院のため重篤な有害事象として報告された。

V. 治療に関する項目

i) 痙攣性発声障害：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（BTX-SD-01 試験）^{28), 29)}（8 施設）

目的：内転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討する。また、外転型痙攣性発声障害患者を対象に、本剤を投与した際の安全性を検討するとともに探索的に有効性を検討する。

試験デザイン	内転型	＜初回投与＞多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 ＜再投与＞多施設共同、非盲検、非対照
	外転型	多施設共同、非盲検、非対照
主な登録基準	・努力性発声や声の途切れ等を有し、内転型では「むかしあるところに、ジャックという男の子がいました（25 モーラ）」で異常モーラ数※が 12/25 以上、外転型では「本屋と花屋は通りを隔てて反対側にあります（27 モーラ）」で異常モーラ数が 5/27 以上の発声障害を有する痙攣性発声障害患者 ※異常モーラ数の評価 モーラとは日本語における「拍」の意。本試験では被験者に 25 モーラ（内転型）ないし 27 モーラ（外転型）の文章を音読させ、痙攣性発声障害に起因すると思われる音の異常が出現したモーラの数を中央評価委員会にて評価した。 ・同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者	
主な除外基準	・嚥下障害又は声帯麻痺を有している患者 ・過去に痙攣性発声障害に対する手術療法を受けたことのある患者 ・同意取得前 8 週間以内に音声治療を受けたことのある患者 ・同意取得前 24 週間以内にボツリヌス毒素又は抗痙攣薬の投与を受けたことのある患者 ・同意取得後の観察期間に異常モーラ数が 50%以上変動する患者	
試験方法	内転型	＜初回投与＞本剤 2.5 単位又はプラセボを片側の甲状披裂筋内へ、筋電図によるモニター下に前頸部より経皮的に投与した。 ＜再投与＞前回投与後 12 週以上経過した後、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。1 回目の再投与は、片側の甲状披裂筋内へ 1.0～2.5 単位を、2 回目の再投与は片側あたり 1.0～2.5 単位を片側又は両側の甲状披裂筋内へ投与した。観察期間は、初回投与から 48 週後までとした。
	外転型	＜初回投与＞本剤 5.0 単位を片側の後輪状披裂筋内へ筋電図によるモニター下に前頸部より経皮的に投与した。 ＜再投与＞前回投与後 12 週以上経過した後、最大 2 回まで本剤の再投与を可能とした。再投与では、片側の後輪状披裂筋内へ 2.0～5.0 単位を投与した。観察期間は、初回投与から 48 週後までとした。
評価項目	主要評価項目： 投与 4 週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量 副次評価項目： 異常モーラ数、GRBAS 尺度、Voice Handicap Index（VHI）及び Visual Analogue Scale（VAS）のベースラインからの変化量	

結果	内転型	主要評価項目： 投与 4 週後の異常モーラ数の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群-7.0±7.63、プラセボ群-0.2±1.54 であり、投与群間の最小二乗平均値の差の推定値（95%信頼区間）は-6.5（-11.6～-1.4）で、統計学的な有意差が認められた（p=0.0148、共分散分析）。						
		投与 4 週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量						
				本剤群（11 例）		プラセボ群（11 例）		変化量の群間差 ^{b)}
				投与前	投与 4 週後 ^{a)}	投与前	投与 4 週後 ^{a)}	[95%信頼区間]
		異常モーラ数	評価者 1	11.1±6.25	-3.6±7.97	11.6±6.34	-0.5± 3.91	-3.3 [-8.4, 1.7]
			評価者 2	20.5±4.27	-7.0±8.04	21.5±5.91	0.2± 1.66	-7.2 [-12.5, -1.8]
			評価者 3	19.7±5.57	-7.3±7.64	22.1±6.49	-0.1± 1.87	-6.9 [-12.0, -1.7]
			3 人の中央値 ^{c)}	19.2±4.51	-7.0±7.63	21.3±6.18	-0.2± 1.54	-6.5 [-11.6, -1.4]
		平均値±標準偏差						
		a) ベースラインからの変化量						
		b) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく						
		c) 規定の日本語を朗読中に異常が認められた拍数を 3 人の評価者が評価し、その中央値を代表値として主要評価項目の値として用いた						

結果 (つづき)	内転型	副次評価項目：																
		・ 異常モーラ数の変化量 初回投与時において、本剤群では投与 2 週後をピークとした改善が認められ、その効果は 12 週後まで持続した。プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。再投与時には両群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。																
		・ GRBAS 尺度の変化量 努力性（strained：S）について、初回投与時に本剤群で投与 2 週後をピークとした改善が認められた。再投与時には両群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。声の総合的異常（grade：G）については、再投与 1 回時に本剤群で投与 2 週後及び 4 週後を、プラセボ群では 4 週後をピークとした改善が認められた。再投与 2 回時では両群ともに再投与 1 回時とほぼ同様の推移を示した。																
		・ VHI の変化量 初回投与時、本剤群ではすべてのサブスコアで投与 4 週後をピークとした改善傾向がみられたが、プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。再投与時にはいずれのサブスコアでも両群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。 また、VHI 合計スコアの投与 4 週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善傾向が認められた。																
		投与 4 週後の VHI 合計スコアのベースラインからの変化量																
		<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">本剤群（11 例）</th><th colspan="2">プラセボ群（11 例）</th><th rowspan="2">変化量の群間差^{b)} [95%信頼区間]</th></tr><tr><th>投与前</th><th>投与 4 週後^{a)}</th><th>投与前</th><th>投与 4 週後^{a)}</th></tr><tr><td>VHI 合計スコア^{c)}</td><td>78.5±18.86</td><td>-24.0±31.94</td><td>72.5±16.63</td><td>-5.3±11.37</td><td>-15.7 [-36.4, 5.0]</td></tr></table>		本剤群（11 例）		プラセボ群（11 例）		変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	投与前	投与 4 週後 ^{a)}	投与前	投与 4 週後 ^{a)}	VHI 合計スコア ^{c)}	78.5±18.86	-24.0±31.94	72.5±16.63	-5.3±11.37	-15.7 [-36.4, 5.0]
				本剤群（11 例）		プラセボ群（11 例）			変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]									
			投与前	投与 4 週後 ^{a)}	投与前	投与 4 週後 ^{a)}												
		VHI 合計スコア ^{c)}	78.5±18.86	-24.0±31.94	72.5±16.63	-5.3±11.37	-15.7 [-36.4, 5.0]											
		平均値±標準偏差																
a) ベースラインからの変化量																		
b) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく																		
c) 音声障害の度合いに関する 30 の質問を被験者自身が 5 段階で評価した																		
・ VAS の変化量 初回投与時、本剤群では投与 4 週後をピークとした改善傾向がみられたが、プラセボ群では顕著な変化は認められなかった。再投与時には両群ともに初回投与時の本剤群とほぼ同様の推移を示した。 また、二重盲検期に引き続いて片側又は両側の甲状披裂筋に 1 つの筋あたり本剤 1.25～2.5 単位を非盲検下で投与したとき、投与 4 週後の異常モーラ数及び VHI 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、二重盲検期に本剤を投与された被験者において再投与 1 回時-6.4±8.13 及び-25.4±32.91（9 例）、再投与 2 回時-6.4±8.52 及び-16.0±22.99（7 例）であった。																		
副作用： 副作用は、被験者全体で 18/22 例（81.8%）に認められた。そのうち 10%以上の頻度であった事象は、発声障害 77.3%（17/22 例）及び嚥下障害 40.9%（9/22 例）であり、1～3 回のいずれの投与時にも認められた。これらの副作用はすべて中等度又は軽度であった。なお、重篤な副作用は認められなかった。																		

結果 (つづき)	外転型	主要評価項目： 2 例の被験者におけるベースライン時の異常モーラ数は 15 及び 7 であり、投与 4 週後の異常モーラ数の変化量は、-2 及び 1 であった。
		副次評価項目： ・異常モーラ数の変化量 初回投与時、再投与 1 回時及び再投与 2 回時のいずれにおいても異常モーラ数に顕著な変化は認められなかった。 ・GRBAS 尺度の変化量 初回投与時、投与 2 週後及び 4 週後の声の総合的異常 (G) の変化量の平均値は-1.5 及び-1.0、投与 2 週後の気息性 (breathy: B) の変化量の平均値は-1.0 であった。再投与時では顕著な変化は認められなかった。 ・VHI 及び VAS の変化量 各評価時点において顕著な変化は認められなかった。
		副作用： 本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は 50.0% (1/2 例) であり、初回投与時に軽度の発声障害が 1 例に認められた。再投与時には認められなかった。重篤な副作用は認められなかった。

j) 過活動膀胱：国内第Ⅲ相試験 (204947 試験)^{30), 31)} (53 施設)

目的：日本人の過活動膀胱 (OAB) 患者 [OAB の症状に対する治療薬 (OAB の症状を適応症とする抗コリン薬及び β_3 アドレナリン受容体作動薬) で十分に管理できない尿失禁を伴う OAB 患者] に対する本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	DB 期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 OL 期：多施設共同、非盲検、非対照
対象	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人 OAB 患者 248 例 (本剤群 124 例、プラセボ群 124 例) が組み入れられ、227 例が完了した。
主な登録基準	・スクリーニング期の 6 ヶ月以上前から尿失禁を伴う OAB の症状 (頻尿及び尿意切迫感) の病歴をもつ患者 ・1 種類以上の OAB の症状に対する治療薬 (抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬) では症状を十分に管理できない (治療薬を至適用量で 4 週間以上投与しても十分な効果が得られず尿失禁する、又は 2 週間以上投与した場合に副作用により用量を減量した/使用を中止した) 患者 ・スクリーニング期の連続 3 日間の排尿日誌において、切迫性尿失禁が 3 回以上で切迫性尿失禁なしの日が 1 日以下、かつ頻尿 [トイレでの排尿回数が 24 回以上 (1 日平均 8 回以上)] の患者 ・治験責任医師が必要と判断した場合は、尿を排出するために清潔間欠導尿 (CIC) を使用することに同意できる患者 ・20 歳以上の男女、体重 40kg 以上
主な除外基準	・OAB の症状が神経学的原因 (脊髄損傷、多発性硬化症、脳血管障害、アルツハイマー病、パーキンソン病等) による患者 ・尿失禁の主な症状が腹圧性尿失禁であると病歴から判断された患者 ・OAB 以外で膀胱機能に影響を与える可能性がある疾患、機能異常、手術の病歴等のある患者 ・DB 期開始前の 6 ヶ月以内に 2 回以上の尿路感染を経験した患者、又は慢性尿路感染の予防のために抗生剤の投与を受けている患者 ・DB 期開始時の尿検査 (尿試験紙) で亜硝酸塩又は白血球エステラーゼが陽性の患者、又は尿路感染の症状があると判断されている患者 ・スクリーニング期開始前 7 日以内に、OAB の症状 (夜間頻尿を含む) に対する治療薬 (抗コリン薬、β_3 アドレナリン受容体作動薬及び他の治療薬) 又は療法を使用し

V. 治療に関する項目

主な除外基準 (つづき)	ている患者 - DB 期開始前の 12 週間以内に泌尿器系以外の疾患の治療目的又は美容目的でボツリヌス毒素（抗原性は問わない）を使用している患者 - DB 期開始前の 3 日間に抗血小板薬、抗凝固療法又は抗凝固作用を有する薬剤による治療を休止することができない患者 - CIC 又は留置カテーテルにより、尿失禁を管理している患者 - スクリーニング期の残尿量が 100mL を超えた患者 - スクリーニング期開始前 6 ヶ月以内に尿閉又は残尿量増加があり、治療的介入（導尿等）を受けた患者 - スクリーニング期の 24 時間（排尿日誌を記録する連続 3 日間のうち 1 日）の総排尿量が 3000mL を超えている患者																				
試験方法	DB 期：本剤 100 単位又はプラセボを局所麻酔下、膀胱鏡及び膀胱鏡用の注射針を用いて、排尿筋内に投与（ただし、膀胱三角部及び膀胱頂部を除く。各 0.5mL、20 カ所に分割投与）し、12 週～最大 48 週観察した。 OL 期：DB 期の初回投与から 12～36 週後に再投与基準を満たした被験者は OL 期に移行し、再投与を受けることができた。再投与では、全ての被験者に本剤 100 単位が投与された。再投与は初回投与から 36 週後まで可能であり、再投与回数は最大 2 回までとした。また、再投与する場合は前回の投与から 12 週以上経過していることとした。 治験薬投与 1～3 日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後 1～3 日間継続した。																				
主要評価項目	初回投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量。1 日あたりの尿失禁回数は、排尿日誌により収集した 3 日間の合計回数より算出した 1 日平均回数とした。																				
主な 副次評価項目	1 日あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 1 日あたりの排尿回数のベースラインからの変化量 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量 1 日あたりの夜間排尿回数のベースラインからの変化量 1 日あたりの尿失禁回数及び切迫性尿失禁回数がベースラインから 100%、75%以上及び 50%以上減少した被験者の割合																				
結果	主要評価項目 ベースラインにおける 1 日あたりの尿失禁回数（平均値）は本剤群 7.01 回、プラセボ群 6.12 回であり、群間差は認められなかった。 DB 期の投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量の群間差は -2.16 回（95%信頼区間：-3.14, -1.18）であり、統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。 DB 期の投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化 (FAS1 集団) <table border="1"> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">本剤群</th><th colspan="2">プラセボ群</th><th rowspan="2">変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値^{a)}</th></tr> <tr> <th>投与前</th><th>投与 12 週後</th><th>投与前</th><th>投与 12 週後</th></tr> <tr> <td>1 日あたりの 尿失禁回数</td><td>7.01± 4.782 (124)</td><td>3.60± 4.217 (122)</td><td>6.12± 3.866 (124)</td><td>5.23± 4.255 (122)</td><td>-2.16 [-3.14, -1.18] $p < 0.001$</td></tr> </table> 平均値±標準偏差（例数） a) 群間差、95%信頼区間及び p 値は投与群、評価時点、ベースライン値、施設、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果とした mixed model for repeated measures を用いて算出						本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}	投与前	投与 12 週後	投与前	投与 12 週後	1 日あたりの 尿失禁回数	7.01± 4.782 (124)	3.60± 4.217 (122)	6.12± 3.866 (124)	5.23± 4.255 (122)	-2.16 [-3.14, -1.18] $p < 0.001$
	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}																
	投与前	投与 12 週後	投与前	投与 12 週後																	
1 日あたりの 尿失禁回数	7.01± 4.782 (124)	3.60± 4.217 (122)	6.12± 3.866 (124)	5.23± 4.255 (122)	-2.16 [-3.14, -1.18] $p < 0.001$																

結果 (つづき)	副次評価項目 ・ 1 日あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 ベースラインにおける 1 日あたりの切迫性尿失禁回数（平均値）は本剤群 6.56 回、プラセボ群 5.71 回であり、群間差は認められなかった。 投与後 12 週時までの各評価時点において、本剤群の 1 日あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの減少はプラセボ群を上回った。投与後 12 週時における 1 日あたりの切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の群間差は、-2.12 回（95%信頼区間：-3.07, -1.17）であった。 本剤群では 1 日あたりの切迫性尿失禁回数の減少が投与後 24 週時まで持続した。 ・ 1 日あたりの排尿回数のベースラインからの変化量 ベースラインにおける 1 日あたりの排尿回数（平均値）は本剤群 12.20 回、プラセボ群 12.72 回であり、群間差は認められなかった。 投与後 12 週時までの各評価時点において、本剤群の 1 日あたりの排尿回数のベースラインからの減少はプラセボ群を上回った。投与後 12 週時における 1 日あたりの排尿回数のベースラインからの変化量の群間差は、-1.45 回（95%信頼区間：-2.24, -0.66）であった。 本剤群では 1 日あたりの排尿回数の減少が投与後 24 週時まで持続した。 ・ 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量 ベースラインにおける 1 日あたりの尿意切迫感回数（平均値）は本剤群 9.18 回、プラセボ群 9.54 回であり、群間差は認められなかった。 投与後 12 週時までの各評価時点において、本剤群の 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの減少はプラセボ群を上回った。投与後 12 週時における 1 日あたりの尿意切迫感回数のベースラインからの変化量の群間差は、-2.23 回（95%信頼区間：-3.31, -1.16）であった。 本剤群では 1 日あたりの尿意切迫感回数の減少が投与後 24 週時まで持続した。 ・ 1 日あたりの尿失禁回数がベースラインから 100%、75%以上及び 50%以上減少した被験者の割合 DB 期の投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数がベースラインから 100%、75%以上及び 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比べて本剤群で高かった。投与後 12 週時において 1 日あたりの尿失禁回数がベースラインから 100% 減少（尿失禁なし）した被験者の割合は、本剤群 19%、プラセボ群 3%であり、本剤群のオッズはプラセボ群のオッズを上回った [オッズ比 7.72 (95%信頼区間：2.52, 23.59)]。1 日あたりの尿失禁回数がベースラインから 75%以上及び 50%以上減少した被験者の割合もプラセボ群と比較して本剤群で高く、いずれも本剤群のオッズはプラセボ群のオッズを上回った。
---------------------	--

結果 (つづき)	DB 期の投与後 12 週時における 1 日あたりの尿意切迫感回数、排尿回数及び切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化 (FAS1 集団)					
		本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
		投与前	投与 12 週後	投与前	投与 12 週後	
	1 日あたりの尿意切迫感回数	9.18± 4.780 (124)	5.77± 4.713 (122)	9.54± 4.175 (124)	8.47± 5.060 (122)	-2.23 [-3.31, -1.16] —
	1 日あたりの排尿回数	12.20± 3.712 (124)	10.23± 3.644 (122)	12.72± 3.333 (124)	12.34± 3.981 (122)	-1.45 [-2.24, -0.66] —
	1 日あたりの切迫性尿失禁回数	6.56± 4.722 (124)	3.43± 4.217 (122)	5.71± 3.535 (124)	5.05± 4.131 (122)	-2.12 [-3.07, -1.17] —
	平均値±標準偏差 (例数) a) 群間差、95%信頼区間及び p 値は投与群、評価時点、ベースライン値、施設、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果とした mixed model for repeated measures を用いて算出。1 日あたりの尿意切迫感回数及び 1 日あたりの排尿回数はベースラインの切迫性尿失禁回数 (10 回以上又は 9 回以下) も固定効果に含めた mixed model for repeated measures を用いて算出					
	OL 期 DB 期に本剤を投与した群において、投与 2 回目及び 3 回目の各投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数の初回投与時のベースラインからの平均変化量はそれぞれ -4.49 回及び -4.60 回であった。DB 期にプラセボを投与した群において、本剤投与 1 回目及び 2 回目の各投与後 12 週時における 1 日あたりの尿失禁回数の初回投与時のベースラインからの平均変化量はそれぞれ -3.77 回及び -3.50 回であった。					
	副作用 DB 期の投与後 12 週時までの治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は、本剤群 19% (24/124 例)、プラセボ群 6% (8/124 例) であった。DB 期に本剤群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係のある有害事象のうちプラセボ群と比べて発現割合の高かった事象 (基本語) は、残尿量増加 [本剤群 5% (6/124 例) 及びプラセボ群 0% (0/124 例)]、尿閉 [本剤群 5% (6/124 例) 及びプラセボ群 2% (2/124 例)]、排尿困難 [本剤群 5% (6/124 例) 及びプラセボ群 2% (3/124 例)]、尿路感染 [本剤群 4% (5/124 例) 及びプラセボ群 1%未満 (1/124 例)]、下腹部痛 [本剤群 2% (2/124 例) 及びプラセボ群 0% (0/124 例)] であった。 なお、DB 期の本剤群における有害事象の尿閉の発現頻度は 6% (7/124 例) であり、尿閉又は残尿量増加のために導尿^{a)}を開始した症例の割合は 6% (7/124 例) であった。 a) 残尿量が 350mL 以上の場合、又は残尿量 200mL 以上 350mL 未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした。 本剤を投与された全症例における治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は 25% (59/232 例) であった。 治療期全体における治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合に、投与回数別で顕著な差は認められなかった。また、初回投与時と比べて各反復投与時で発現割合が著明に上昇した有害事象は認められなかった。治療期全体における治験薬と因果関係のある有害事象の主なものは、尿路感染 17 例 (7%)、排尿困難 14 例 (6%)、残尿量増加 14 例 (6%)、尿閉 12 例 (5%) であった。 治験薬投与との因果関係があると判断された重篤な有害事象は、DB 期の本剤群で発現した構語障害 1 例及び膀胱出血 1 例、OL 期で本剤の 2 回目の投与を受けた後に発現した間質性肺疾患 1 例であった。					

k) 神経因性膀胱：国内第Ⅲ相試験（204948 試験）^{32), 33)}（12 施設）

目的：日本人の脊髄損傷又は多発性硬化症に伴う神経因性膀胱（NB）により尿失禁を呈し、治療薬（抗コリン薬及びβ₃アドレナリン受容体作動薬[※]）で十分に管理できない患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する。

※2024 年 6 月現在、国内で神経因性膀胱の適応を有する β₃アドレナリン受容体作動薬はありません。

試験デザイン	DB 期：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 OL 期：多施設共同、非盲検、非対照
対象	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人神経因性膀胱患者 21 例（本剤群 11 例、プラセボ群 10 例）が組み入れられ、19 例が完了した。
主な登録基準	・脊髄損傷又は多発性硬化症による NB を有し、スクリーニング期開始前 3 ヶ月以上にわたり尿失禁を発現している患者 ・スクリーニング期の 3 ヶ月以上前より NB であることが文書で確認でき、尿流動態検査により、排尿筋不随意収縮が確認される患者 ・1 種類以上の NB による尿失禁に対する治療薬（抗コリン薬又は β₃アドレナリン受容体作動薬）で症状を十分に管理できない（治療薬を至適用量で 4 週間以上投与しても十分な効果が得られず、尿失禁を伴う、又は 2 週間以上投与した場合に副作用により用量を減量した／使用を中止した）患者 ・スクリーニング期の連続 3 日間の排尿日誌において、尿失禁回数が 6 回以上、尿失禁なしの日が 1 日以下の患者 ・清潔間欠導尿（CIC）及び／又は間欠式バルーンカテーテルを現在使用している、又は治験責任医師が必要と判断した場合、尿を排出するために CIC を使用することに同意できる患者（留置カテーテルは不可） ・20 歳以上の男女、体重 40kg 以上
主な除外基準	・NB 以外で膀胱機能に影響を与える可能性がある疾患、機能異常、手術の病歴等のある患者 ・スクリーニング期開始前 6 日以内に NB による尿失禁に対する治療薬（抗コリン薬、β₃アドレナリン受容体作動薬及び他の治療薬）又は療法を変更、使用開始もしくは中止している患者 ・DB 期開始前の 12 週間以内に泌尿器系以外の疾患の治療目的又は美容目的でボツリヌス毒素（抗原性は問わない）を使用している患者 ・DB 期開始前の 3 日間に抗血小板薬、抗凝固療法又は抗凝固作用を有する薬剤による治療を休止することができない患者 ・DB 期開始時に尿路感染の症状がある患者 ・自排尿（CIC との併用含む）している患者は、スクリーニング期又は DB 期開始時（投与前）の残尿量が 200mL を超えている患者 ・スクリーニング期の 24 時間（排尿日誌を記録する任意の連続 3 日間のうち 1 日）の総排尿量が 3000mL を超えている患者
試験方法	DB 期：本剤 200 単位又はプラセボを局所麻酔あるいは全身麻酔下、膀胱鏡及び膀胱鏡用の注射針を用いて、排尿筋内（ただし、膀胱三角部及び膀胱頂部を除く。各 1.0mL）の 30 ヶ所に分割投与し、12 週～最大 48 週観察した。 OL 期：DB 期の初回投与から 12～36 週後に再投与基準を満たした被験者は、OL 期に移行し、再投与を受けることができた。再投与では、全ての被験者に本剤 200 単位が投与された。再投与は初回投与から 36 週後まで可能であり、再投与回数は最大 2 回までとした。また、再投与する場合は、前回の投与から 12 週間以上経過していることとした。 治験薬投与 1～3 日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後 1～3 日間継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与 5 日間以上前から開始し、治験薬投与後 3 日間以上継続した。
主要評価項目	初回投与後 6 週時における 1 日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量

主な 副次評価項目	- 尿流動態パラメータ（最大膀胱容量、初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧、初回排尿筋不随意収縮時の容量、蓄尿相の最大排尿筋圧） 1日あたりの排尿回数 1回排尿量 1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%、75%以上及び50%以上減少した被験者の割合																
結果	主要評価項目 DB期の投与後6週時における1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量の群間差は-3.02回（95%信頼区間：-5.85, -0.19）であった。1日あたりの尿失禁回数は本剤群で改善が認められた。 DB期の投与後6週時における 1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化（FAS1 集団） <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">本剤群</th><th colspan="2">プラセボ群</th><th rowspan="2">変化量の群間差 [95%信頼区間] a)</th></tr><tr><th>投与前</th><th>投与 6週後</th><th>投与前</th><th>投与 6週後</th></tr><tr><td>1日あたりの 尿失禁回数</td><td>3.91± 2.034 (11)</td><td>0.79± 1.098 (11)</td><td>5.17± 2.626 (10)</td><td>4.90± 4.987 (10)</td><td>-3.02 [-5.85, -0.19]</td></tr></table> 平均値±標準偏差（例数） a) 群間差及び95%信頼区間は投与群、評価時点、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果とした mixed model for repeated measures を用いて算出		本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] a)	投与前	投与 6週後	投与前	投与 6週後	1日あたりの 尿失禁回数	3.91± 2.034 (11)	0.79± 1.098 (11)	5.17± 2.626 (10)	4.90± 4.987 (10)	-3.02 [-5.85, -0.19]
			本剤群		プラセボ群			変化量の群間差 [95%信頼区間] a)									
		投与前	投与 6週後	投与前	投与 6週後												
	1日あたりの 尿失禁回数	3.91± 2.034 (11)	0.79± 1.098 (11)	5.17± 2.626 (10)	4.90± 4.987 (10)	-3.02 [-5.85, -0.19]											
	副次評価項目																
	尿流動態パラメータ 最大膀胱容量のベースラインからの増加は、本剤群でプラセボ群を上回った。DB期の投与後6週時における最大膀胱容量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤群159.57mL、プラセボ群59.32mLであり、群間差は100.25mL（95%信頼区間：-14.96, 215.45）であった。 DB期の投与後6週時における初回排尿筋不随意収縮時の最大排尿筋圧のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤群-20.785cmH₂O、プラセボ群-0.166cmH₂Oであり、群間差は-20.619cmH₂O（95%信頼区間：-35.814, -5.424）であった。 DB期の投与後6週時における初回排尿筋不随意収縮時の容量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤群192.1mL、プラセボ群64.2mLであり、群間差は128.0mL（95%信頼区間：13.0, 242.9）であった。 DB期の投与後6週時における蓄尿相の最大排尿筋圧のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤群-32.74cmH₂O、プラセボ群-12.01cmH₂Oであり、群間差は-20.73cmH₂O（95%信頼区間：-40.64, -0.82）であった。																
	1回排尿量 DB期の投与後6週時における1回排尿量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤群95.22mL、プラセボ群14.52mLであり、群間差は80.70mL（95%信頼区間：3.72, 157.68）であった。																
	1日あたりの排尿回数（自排尿とCICによる排尿にかかわらずすべての排尿回数） DB期の投与後6週時における1日あたりの排尿回数のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤群-2.20回、プラセボ群0.16回であり、群間差は-2.36回（95%信頼区間：-4.63, -0.09）であった。																

結果 (つづき)	・1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%、75%以上及び50%以上減少した被験者の割合 DB期の投与後6週時において1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%減少した被験者の割合は、本剤群36%、プラセボ群0%であった。1日あたりの尿失禁回数がベースラインから75%以上及び50%以上減少した被験者の割合もプラセボ群と比較して本剤群で高く(75%以上減少した被験者の割合:本剤群64%、プラセボ群20%、50%以上減少した被験者の割合:本剤群91%、プラセボ群30%)、いずれも本剤群のオッズはプラセボ群のオッズを上回った。 OL期 本剤を反復投与したときの有効性について、各投与後6週時における1日あたりの尿失禁回数の平均変化量を、DB期にプラセボを投与した群も含めて被験者毎に検討した。その結果、いずれの被験者においても1日あたりの尿失禁回数が初回投与時のベースラインから減少していた。また、ほとんどの被験者において、本剤投与後6週時における1日あたりの尿失禁回数の初回投与時のベースラインからの変化量は、いずれの投与回でも同様であった。 副作用 DB期の投与後12週時までに治験薬と因果関係のある有害事象として、尿閉が本剤群の11例中1例(9%)で認められた。治験開始時に自排尿のみで管理されていた1例は投与後に尿閉のために導尿^{a)}を開始した。全期間を通じ1回以上本剤の投与を受けた21例の被験者において、これ以外に治験薬と因果関係のある有害事象は認められなかった。 a) 残尿量が350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした(膀胱の知覚麻痺により症状を自覚できない被験者では、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした)。 本剤を投与された全症例における治験薬と因果関係のある有害事象の発現頻度は5%(1/21例)であり、尿閉が1例に認められた。また、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。
-------------	--

1) 神経因性膀胱：海外第Ⅲ相試験(191622-515試験)^{34), 35)}

海外100施設で神経因性膀胱患者416例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位^{註1)}、200単位又はプラセボを排尿筋の30ヵ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に改善した。

	本剤 200 単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
	投与前	投与 6 週後	投与前	投与 6 週後	
1 週間あたりの尿失禁回数	32.3±22.76 (135)	11.2±19.79 (135)	28.3±15.82 (149)	19.4±17.35 (149)	-9.29 [-13.16, -5.42] p<0.001

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差、95%信頼区間及び p 値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

V. 治療に関する項目

本剤 200 単位群の試験全体における副作用発現頻度は 31.1% (42/135 例) であった。主な副作用は、尿閉 20.0% (27/135 例)、尿路感染 5.2% (7/135 例) であった。なお、二重盲検期の本剤 200 単位群における有害事象の尿閉の発現割合は 20.0% (27/135 例) であり、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿^{注2)}を開始した被験者の割合は、本剤 200 単位群で 35.0% (21/60 例) であった。

また、本剤を投与された全症例において、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象として 300 単位群^{注1)}で尿閉が 1 例に認められた。

注 1) 承認外の用量

本剤の神経因性膀胱に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

注 2) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

m) 神経因性膀胱：海外第Ⅲ相試験 (191622-516 試験)^{36), 37)}

海外 81 施設で神経因性膀胱患者 275 例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 300 単位^{注1)}、200 単位又はプラセボを排尿筋の 30 ヶ所に分割して投与した。治験薬投与 3 日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後 3 日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与 5 日間以上前から開始し、治験薬投与後 3 日間以上継続した。主要評価項目である 1 週間あたりの尿失禁回数の投与 6 週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に改善した。

注 1) 承認外の用量

本剤の神経因性膀胱に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

	本剤 200 単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)}
	投与前	投与 6 週後	投与前	投与 6 週後	
1 週間あたりの尿失禁回数	32.5±18.44 (92)	10.8±19.48 (92)	36.7±30.67 (92)	23.5±23.47 (92)	-9.04 [-14.77, -3.32] p=0.002

平均値±標準偏差 (例数)

a) 群間差、95%信頼区間及び p 値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患 (脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

本剤 200 単位群の試験全体における副作用発現頻度は 33.0% (30/91 例) であった。主な副作用は、尿閉 20.9% (19/91 例)、尿路感染 9.9% (9/91 例) であった。なお、二重盲検期の本剤 200 単位群における有害事象の尿閉の発現割合は 19.8% (18/91 例) であり、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿^{注2)}を開始した被験者の割合は、本剤 200 単位群で 25.0% (11/44 例) であった。また、本剤を投与された全症例において、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象として 300 単位群^{注1)}で筋力低下及び尿閉が各 1 例に認められた。

注 1) 承認外の用量

本剤の神経因性膀胱に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

注 2) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

2) 安全性試験

a) 眼瞼痙攣：長期経過観察³⁸⁾

眼瞼痙攣の前期第Ⅱ相試験及び一般臨床試験の対象患者のうち、症状の再発により再投与を希望する患者を対象に、症状に応じて 0.5～5.0 単位/部位を投与し、長期経過観察を行った。

前期第Ⅱ相試験で平均 9.2 ヶ月、一般臨床試験で平均 4.4 ヶ月の長期経過観察を行った結果、「改善」以上の改善率はそれぞれ 100%、94.7%であり、耐性の出現などの著しい効果の減弱はないものと考えられた。副作用は、前期第Ⅱ相試験で眼瞼下垂が 24 例中 1 例 (4.2%)、一般臨床試験で 38 例中複視 2 例 (5.3%) 及び結膜炎 1 例 (2.6%) が発現したものの、症状は軽度で安全性に重大な影響を及ぼす異常所見は認められなかった。

<改善度の内訳>

試験名	著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
前期第Ⅱ相試験	23 例 (95.8%)	1 例 (4.2%)	0 例	0 例	0 例	24 例
一般臨床試験	35 例 (92.1%)	1 例 (2.6%)	2 例 (5.3%)	0 例	0 例	38 例

b) 片側顔面痙攣：長期経過観察³⁹⁾

片側顔面痙攣の一般臨床試験の対象患者のうち、症状の再発により再投与を希望する患者 47 例を対象に、症状に応じて 5～50 単位を投与し、平均 5.9 ヶ月の長期経過観察を行った結果、「改善」以上の改善率は 89.4%であった。

副作用は、47 例中 8 例 (17.0%) で認められたが、繰り返し投与に起因すると考えられる副作用及び重篤な副作用はなく、安全性に重大な影響を及ぼす異常所見は認められなかった。

<改善度の内訳>

著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
29 例 (61.7%)	13 例 (27.7%)	4 例 (8.5%)	1 例 (2.1%)	0 例	47 例

注) 本剤の片側顔面痙攣に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

V. 治療に関する項目

c) 痙性斜頸：一般臨床試験（長期経過観察）³⁹⁾

痙性斜頸の一般臨床試験の対象患者のうち、再投与を希望する患者 51 例を対象に、平均 3.2 回（1～9 回）の投与が行われ、患者あたりの累積投与量は平均 547.8 ± 485.2 単位（10～1850 単位）であった。平均 173.5 ± 95.2 日の長期経過観察を行った結果、「改善」以上の改善率は 60.8%であった。

副作用は、軽度の皮疹、嘔声が 51 例中 2 例（3.9%）に発現し、そのうち、嘔声の 1 例は本剤の筋弛緩作用が過剰に発現した結果と考えられた。また、全身性又は重度な副作用は認められなかった。

<改善度の内訳>

著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
13 例 (25.5%)	18 例 (35.3%)	13 例 (25.5%)	7 例 (13.7%)	0 例	51 例
31 例 (60.8%)					

d) 痙性斜頸：用量比較試験（長期経過観察）³⁹⁾

痙性斜頸の用量比較試験の対象患者のうち、再投与を希望する患者 45 例を対象に、症状に応じて 10～240 単位を繰り返し投与した結果、累積投与量は 568.7 ± 452.0 単位（60～1780 単位）であった。平均 165.6 ± 67.1 日の長期経過観察を行った結果、「改善」以上の改善率は 44.4%であった。

副作用は 45 例中 9 例（20.0%）に発現し、主な副作用は嚥下障害、筋緊張低下であり、これらは本剤の筋弛緩作用が過剰に発現した結果と考えられた。全身性あるいは重度な副作用は認められなかった。

<改善度の内訳>

著明改善	改善	やや改善	不変	増悪	合計
10 例（22.2%）	10 例（22.2%）	13 例（28.9%）	12 例（26.7%）	0 例	45 例

e) 上肢痙縮、下肢痙縮：成人については、「1）有効性検証試験」の項②比較試験参照

小児上肢痙縮：海外第Ⅲ相試験（191622-105 試験）⁴⁰⁾（39 施設）

<参考>

海外において、小児上肢痙縮患者を対象とした二重盲検試験（191622-101 試験）を完了した被験者に加え、新たに本治験の選択基準に合致し除外基準に抵触しなかった新規の被験者を対象に非盲検継続投与試験を実施し、本剤の反復投与の長期安全性を評価した。治験期間は約 60 週間で、全被験者に本剤を最大 5 回投与した。投与サイクル別の全身最大投与量は、サイクル 1 が 8 単位/kg 又は 300 単位、サイクル 2～5 が 10 単位/kg 又は 340 単位であった。191622-101 試験からの移行被験者は、191622-101 試験で割り付けられた投与群に基づく投与群（3 単位/kg／本剤群、6 単位/kg／本剤群及びプラセボ／本剤群）とし、191622-101 試験に参加していなかった新規被験者はプラセボ／本剤群として扱った。

投与群別の MAS スコアは、すべての投与サイクルでベースラインからの改善が認められ、全投与サイクルを通して維持された。投与 6 週後におけるベースラインからの平均変化量は、5 つの投与サイクル全体で -1.3～-1.9 であり、MAS スコアの平均値は約 1.5～1.9 であった。

ベースラインから 1 段階以上改善したレスポnder数においても投与群間及び全投与サイクル間で一貫しており、全投与サイクルを通して、投与 6 週後において 81.0～94.0%の被験者でベースラインから 1 段階以上の改善が認められた。

副作用発現頻度は、6 単位/kg／本剤群 9.1% (6/66 例)、3 単位/kg／本剤群 5.8% (4/69 例) 及びプラセボ／本剤群 6.4% (5/78 例) であった。本剤を投与された全症例において 2 例以上に認められた副作用は、筋力低下 2.8% (6/213 例) 及び注射部位疼痛 1.4% (3/213 例) であった。1 件（歯膿瘍、重度）を除くすべての副作用の重症度は軽度又は中等度であり、全例が一過性で後遺症なく回復した。重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の小児上肢痙縮に対して承認されている用法及び用量

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 3～6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

小児下肢痙縮：海外第Ⅲ相試験（191622-112 試験）⁴¹⁾（47 施設）

<参考>

海外において、小児下肢痙縮患者を対象とした二重盲検試験（191622-111 試験）を完了した被験者に加え、新たに本治験の選択基準に合致し除外基準に抵触しなかった新規の被験者を対象に非盲検継続投与試験を実施し、本剤の反復投与の長期安全性を評価した。治験期間は約 60 週間で、全被験者に本剤を最大 5 回投与した。投与サイクル別の全身最大投与量は、サイクル 1 が 8 単位/kg 又は 300 単位、サイクル 2～5 が 10 単位/kg 又は 340 単位であった。191622-111 試験からの移行被験者は、191622-111 試験で割り付けられた投与群に基づく投与群（4 単位/kg／本剤群、8 単位/kg／本剤群及びプラセボ／本剤群）とし、191622-111 試験に参加していなかった新規被験者はプラセボ／本剤群として扱った。

すべての投与群のすべての投与サイクルで膝関節伸展時又は屈曲時の足関節 MAS スコアのベースラインからの改善が認められ、この改善は全投与サイクルを通して一貫していた。全投与サイクルを通して、投与 6 週後のベースラインからの平均変化量は -1.01～-1.45 の範囲であり、MAS スコアの平均値は約 2～2.5 であった。膝関節伸展時又は屈曲時の MAS スコアは、ベースラインから 1 段階以上改善したレスポonder数においても、投与群間及び全投与サイクルで一貫しており、全投与サイクルを通して、投与 6 週後において 72.7～81.7%の被験者でベースラインから 1 段階以上の改善が認められた。膝関節屈曲時の足関節 MAS スコアの全体での結果は、膝関節伸展時の結果と同様であった。

副作用発現頻度は、8 単位/kg／本剤群 2.5% (3/120 例)、4 単位/kg／本剤群 4.2% (5/118 例) 及びプラセボ／本剤群 7.8% (10/129 例) であった。本剤を投与された全症例において 2 例以上に認められた副作用は、四肢痛 1.6% (6/367 例)、注射部位疼痛 1.1% (4/367 例)、関節痛 0.5% (2/367 例)、頭痛 0.5% (2/367 例) 及び注射部位紅斑 0.5% (2/367 例) であった。副作用の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、注射部位関節運動障害（軽度）の 1 例及び注射部位結節（軽度）の 1 例以外は過性で後遺症なく回復した。重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の小児下肢痙縮に対して承認されている用法及び用量

通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 4～8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。

※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

V. 治療に関する項目

- f) 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：海外第Ⅲ相臨床試験（長期経過観察）^{42), 43)}
(9施設)

<参考>

海外において、小児脳性麻痺における下肢痙縮に伴う歩行可能な尖足患者を対象とした二重盲検比較試験²⁵⁾の長期、多施設共同オープンラベル臨床試験を実施し、最大3年間（平均1.46年間）の長期経過観察を行った。本剤4単位/kg（1回の総投与量は200単位を超えない）を腓腹筋に必要な応じ3ヵ月以上の間隔で反復投与（両下腿の治療には分割して投与）した。その結果、有効性解析対象症例203例において、歩行パターンの改善における有効率は、初回追跡調査時において46%（86/185例）で、その後2年間にわたり41～58%で維持された。

副作用は、安全性解析対象症例215例*中67例（31%）に認められたが、いずれも軽度で、重篤な副作用は認めなかった。主な副作用は、転倒20例（9%）、下肢の疼痛5例（2%）、下肢の脱力5例（2%）、全身の脱力4例（2%）であった。これらの副作用の多くは治療の1年目に認められ、2年目以降では少なかった。（*本試験には参加しなかったが比較試験²⁵⁾において本剤治療を受けた8例を副作用の解析対象症例に加えた。）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査：

<眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における国内使用成績調査>^{44) ~46)}

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例（10.12%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例（2.19%）、兎眼138例（2.14%）、流涙67例（1.04%）であった（再審査終了時）。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例（7.05%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼195例（1.90%）、顔面神経麻痺154例（1.50%）、流涙増加80例（0.78%）であった（再審査終了時）。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例（4.77%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害202例（1.90%）、筋力低下86例（0.81%）、無力症30例（0.28%）であった（再審査終了時）。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

使用成績調査において、改善度は5段階（著明改善、改善、やや改善、不変、増悪）で判定された。

疾患名	有効率（改善以上）		
	全体	65歳未満の成人	65歳以上の高齢者
眼瞼痙攣	81.48% (4897/6010例)	79.91% (2502/3131例)	83.21% (2393/2876例)
片側顔面痙攣	91.24% (8970/9831例)	90.24% (5030/5574例)	92.51% (3917/4234例)
痙性斜頸	49.87% (4754/9532例)	51.61% (3306/6406例)	42.75% (613/1434例)

眼瞼痙攣における長期（3 年以上）の有効率（改善以上）は、90.76%（108/119 例）であり、本剤を 3 年間以上にわたり長期使用された症例における有効率は 84.00～100%であった。

片側顔面痙攣における長期（5 年間）の有効率（改善以上）は、93.68%（237/253 例）であり、本剤を 5 年間以上にわたり長期使用された症例における使用期間別の有効率は 88.46～100%であった。

痙性斜頸で 1 年（360 日）を超える期間にわたって投与された症例における有効率は 55.42%（665/1200 例）であった。

いずれの適応においても、長期使用に伴い本剤の有効率が低下する傾向は認められず、効果の減弱はみられなかった。

< 上肢痙縮、下肢痙縮における国内使用成績調査^{47), 48)} >

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査 995 症例中、18 例（1.81%）に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下 3 例（0.30%）、複視、注射部位疼痛各 2 例（0.20%）であった（再審査終了時）。また、995 例のうち、91 例の小児（15 歳未満）において、調査期間中に 2 例 5 件の副作用が報告され（注射部位疼痛 3 件、注射部位発疹 2 件、いずれも非重篤かつ既知の事象）、転帰はすべて回復であった。副作用発現症例の割合は 2.20%（2/91 例）であり、いずれも下肢投与例に発現した。副作用発現症例の割合については、小児（15 歳未満）、成人（15 歳以上 65 歳未満）[1.42%（7/493 例）]、高齢者（65 歳以上）[2.22%（9/405 例）] の 3 カテゴリーにおいて、両側有意水準 5%で統計学的な差異は認められなかった（Fisher の直接確率検定）。

特定使用成績調査において、有効率は 3 段階（改善、不変、悪化）で判定された。有効性解析対象症例 940 例における有効率（改善）は 81.60%（767/940 例）であった。また、投与部位別の有効率は、「上肢痙縮」76.92%（280/364 例）、「下肢痙縮」80.08%（209/261 例）及び「上下肢痙縮」88.25%（278/315 例）であった。小児（15 歳未満）での有効性解析対象症例 89 例における有効率は 85.39%（76/89 例）、高齢者（65 歳以上）での有効性解析対象症例 378 例における有効率は 80.42%（304/378 例）であり、成人における有効率 81.58%（381/467 例）と比べて同等であった。

< 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の使用実態調査⁴⁹⁾ >

本調査では、調査票により 24 施設から収集した副作用自発報告を行っていない 320 例（15 歳未満 266 例、15～19 歳 28 例、20 歳以上 26 例）の患者背景、及び副作用自発報告によって収集された 2 例の患者背景を比較した。報告された副作用（突然死、蕁麻疹）はいずれも本剤投与との関連性が明確ではなく、突然死は死因不明、蕁麻疹は併用薬との関連性も否定できないと判定された。また、背景因子の比較検討を行った結果、副作用発現例に特異な傾向はみられず、本剤の安全性について新たな問題は認められなかった（使用実態調査の集計結果）。

< 重度の原発性腋窩多汗症における国内使用成績調査⁵⁰⁾ >

特定使用成績調査において、副作用発現割合は 2.29%（10/437 例）であり、すべてが非重篤な事象であった。また、重点調査事項とした「代償性発汗」の発現状況に特記すべき傾向は認められなかった。一方、観察期間を通じて原発性腋窩多汗症の状態が最も良い時期の重症度を参考として、「有効」「無効」「判定不能」のいずれかで判定した有効率は 99.29%（421/424 例）であった（再審査終了時）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

＜斜視における国内使用成績調査⁵¹⁾＞

斜視を対象とした使用成績調査 351 症例中、96 例 (27.35%) に副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂 67 例 (19.09%)、斜視 33 例 (9.40%)、眼運動障害 7 例 (1.99%) であった。また、有効性解析対象症例 328 例のうち、「有効」「無効」「判定不能」のいずれかで判定した有効率は 82.62% (271/328 例) であった (再審査終了時)。

＜痙攣性発声障害における国内使用成績調査⁵²⁾＞

痙攣性発声障害を対象とした使用成績調査 834 症例中、48 例 (5.8%) に副作用が報告された。その内訳は、発声障害 43 例 (5.2%)、嚥下障害 7 例 (0.8%)、息詰まり 6 例 (0.7%)、誤嚥 3 例 (0.4%) 及び誤嚥性肺炎 2 例 (0.2%) であった (再審査終了時)。

(7) その他

1) 眼瞼痙攣：国内臨床試験^{4), 5)}

国内延べ 6 施設で総計 88 例を対象として実施した臨床試験において、評価可能な 79 例の改善率 (改善以上) は 89.9% (71/79 例) であった。改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の 5 段階で行った。

注) 承認外の用量を含む。

本剤の眼瞼痙攣に対して承認されている用法及び用量

通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。

2) 片側顔面痙攣：国内臨床試験^{6), 7)}

国内延べ 13 施設で総計 97 例を対象として実施した臨床試験において、評価可能な 94 例の改善率 (改善以上) は 74.5% (70/94 例) であった。改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の 5 段階で行った。

なお、初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋 94/94 例、皺眉筋 11/94 例、前頭筋 6/94 例、口輪筋 25/94 例、大頬骨筋 67/94 例、小頬骨筋 13/94 例、笑筋 15/94 例、オトガイ筋 7/94 例、広頸筋 1/94 例

注) 承認外の用量を含む。

本剤の片側顔面痙攣に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

3) 痙性斜頸：国内臨床試験^{6), 8)}

国内延べ 15 施設で総計 174 例を対象として実施した臨床試験において、評価可能な 166 例の改善率（改善以上）は 41.6%（69/166 例）であった。改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の 5 段階で行った。

なお、初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

胸鎖乳突筋 120/166 例、僧帽筋 90/166 例、板状筋 118/166 例、斜角筋 9/166 例、僧帽筋前縁 16/166 例、肩甲挙筋 8/166 例、傍脊柱筋 3/166 例、広頸筋 5/166 例

注）承認外の用量を含む。

本剤の痙性斜頸に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

B型ボツリヌス毒素、F型ボツリヌス毒素^{注)}

注) 未承認薬である。

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

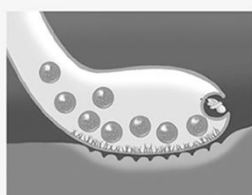
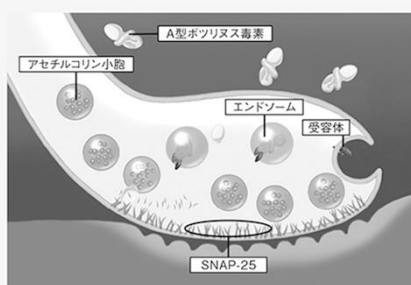
(1) 作用部位・作用機序

作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

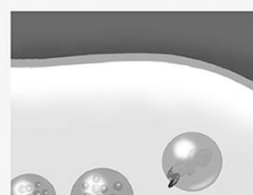
また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる⁵³⁾。

■ 神経と筋・汗腺の接合部におけるA型ボツリヌス毒素の作用部位



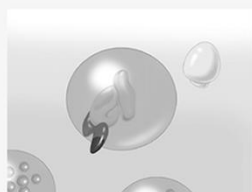
1 コリン作動性神経終末への結合

筋肉や皮内に注射されたA型ボツリヌス毒素は、神経終末の受容体に結合する。毒素の受容体認識部位は重鎖にある。



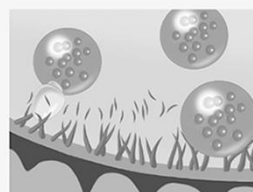
2 神経終末内部への取り込み

受容体に結合したA型ボツリヌス毒素は、細胞膜の陥入によって内部へ取り込まれる。



3 細胞質内への放出

取り込まれたA型ボツリヌス毒素はエンドソーム内にある。毒素の軽鎖がエンドソームから細胞質内へ放出される。



4 アセチルコリン放出を阻害

軽鎖は酵素として働き、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出に関与するSNAP-25という蛋白を切断することで、アセチルコリンの放出を阻害する。これによって、神経伝達が遮断される。

α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経作用⁵⁴⁾

筋の収縮には、アセチルコリン (ACh) をトランスミッターとするシナプスが関与する。このシナプスには、錘外筋線維を支配する α 運動ニューロン、及び錘内筋線維の感受性を変化させ、 α - γ 連関を介し、二次的に筋線維の収縮を制御する γ 運動ニューロンの両者が存在することが知られている。A 型ボツリヌス毒素が α 運動ニューロンの ACh 放出阻害を介して、錘外筋線維の収縮抑制を惹起することは明らかにされている。ラット大腿二頭筋に本剤を 5 単位投与し、錘外筋、錘内筋（筋紡錘）線維及び筋内神経について、凍結切片による病理学的検討を行った。その結果、錘外筋線維（ α 運動ニューロン支配）では明らかな筋線維の萎縮を認めた。 γ 運動ニューロン支配筋である錘内筋線維においても錘外筋線維と同様に ATPase 染色性に異常を認め、錘内筋線維でも γ 運動ニューロンに機能的除神経状態が惹起されることが示された。

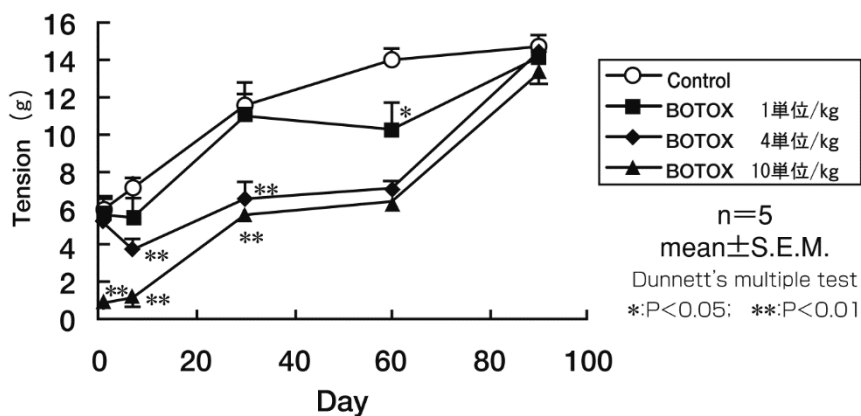
神経再生による機能的除神経からの回復^{54) ~56)}

ラット大腿二頭筋に本剤を 5 単位投与し、錘外筋線維、錘内筋（筋紡錘）線維及び筋内神経について、神経終末の抗 synaptophysin を用いた silver-cholinesterase 免疫組織染色において検討を行った。投与 14 日目に錘外筋線維、錘内筋線維ともに染色された部分の拡大が認められ、機能的除神経からの回復が確認された。また、Holds らは、眼瞼痙攣患者に A 型ボツリヌス毒素を必要に応じて反復投与した後、最終投与 6 週～3 年後に部分的筋切除によって眼輪筋組織を摘出し、毒素非投与患者の組織と比較した。非投与患者では終末軸索からの発芽は認められなかったが、投与患者では運動神経発芽が促進され、さらに終末前運動軸索のランヴィエ絞輪、運動神経終板近位の終末軸索及び運動神経終板上からの神経発芽によって終末軸索分枝の形成が観察された。A 型ボツリヌス毒素によって機能的除神経を受けた神経は、側副神経発芽によって、筋線維上に新たな運動神経終板を形成する。また、毒素の作用をうけた運動神経終板の機能も回復する。

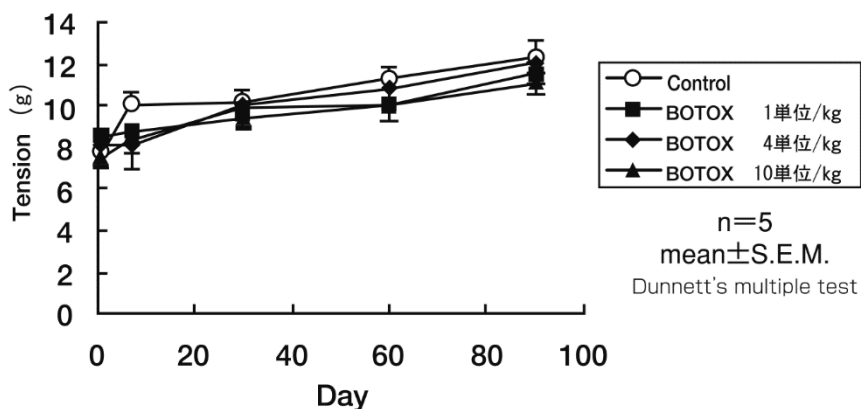
(2) 薬効を裏付ける試験成績**1) 坐骨神経・腓腹筋標本の収縮に対する作用⁵⁷⁾**

ラット大腿二頭筋に本剤を 1、4、10 単位/kg 投与し、腓腹筋直接刺激及び坐骨神経刺激による腓腹筋収縮について検討した。投与翌日では 10 単位/kg 投与群で、そして、投与 7、30 日目では、4、10 単位/kg 投与群で坐骨神経刺激による腓腹筋収縮は抑制された。一方、腓腹筋直接刺激による収縮は、いずれの投与量においても影響はなかった。

坐骨神経刺激：腓腹筋収縮による張力の推移



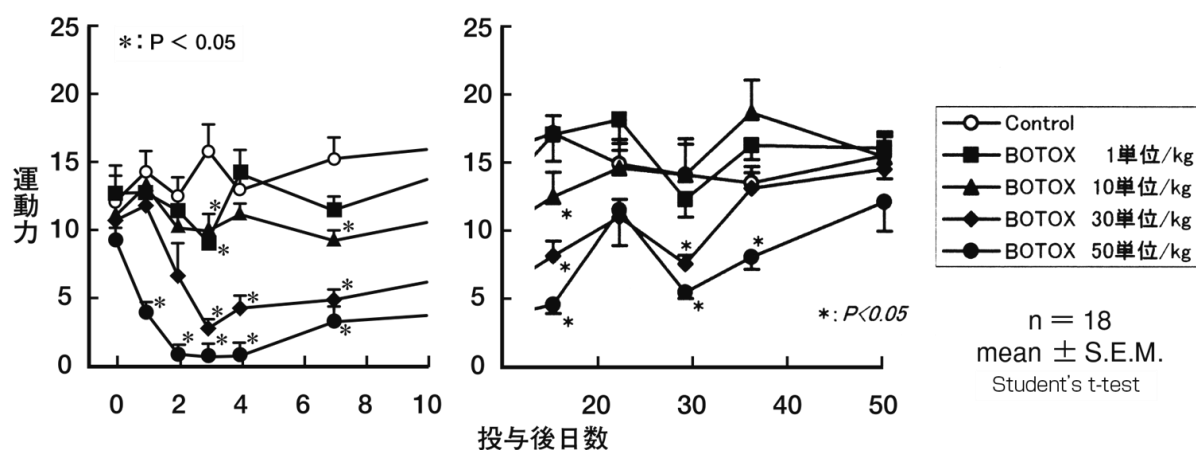
腓腹筋直接刺激：腓腹筋収縮による張力の推移



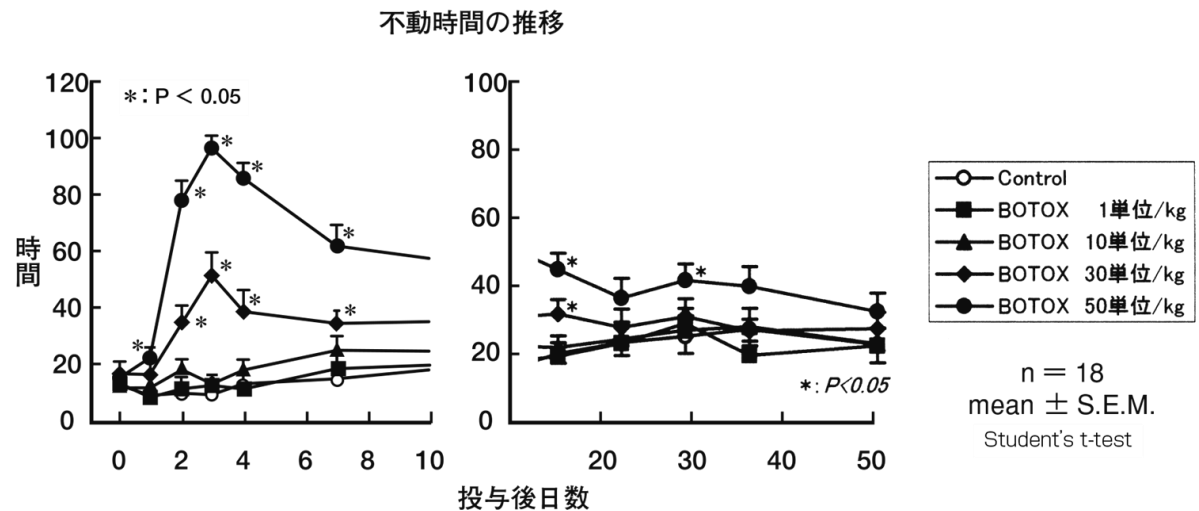
2) 筋弛緩作用⁵⁸⁾

マウスの右腓腹筋に本剤を 1、10、30、50 単位/kg 投与し、尾懸下試験において運動力と不動時間を指標に筋弛緩作用を検討した。運動力については、1、10、30 単位/kg 投与群では投与 3 日目に、50 単位/kg 投与群では投与翌日に運動力の低下が認められた。運動力抑制の効果は、1、10、30、50 単位/kg 投与群でそれぞれ 4、21、35、49 日目に消失した。

運動力の推移



不動時間については1、10 単位/kg 投与群ではその延長を認めなかった。30 単位/kg 投与群では投与2日目より、50 単位/kg 投与群では投与翌日より不動時間の延長を認めた。不動時間は30、50 単位/kg 投与群でそれぞれ14日間、28日間持続した。



(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

「(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

本剤の第Ⅰ相臨床試験は実施していない。これは、本剤が強力な神経筋伝達阻害作用を有しており、投与局所において、通常、数ヵ月間、筋弛緩あるいは筋麻痺が持続するため、健常人に投与することは倫理的に妥当ではないと判断したためである。なお、海外でも本剤の第Ⅰ相臨床試験は実施されていない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

＜参考＞⁵⁹⁾

ラットに ¹²⁵I-A 型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度は、2 時間後に最高値となり、投与量の 3% が認められ、24 時間後には 1% であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>⁵⁹⁾

ラットの左腓腹筋に ^{125}I -A 型ボツリヌス毒素を 8.0ng/kg（約 200 単位/kg に相当）を投与したとき、脳での放射能は投与後 6 時間に最高値となり、総投与放射能の 0.036% となった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>⁵⁹⁾

- 1) ラットの左腓腹筋に ^{125}I -A 型ボツリヌス毒素を 8.0ng/kg（約 200 単位/kg に相当）を投与したときの血漿中の放射能は、投与後 2 時間で総投与放射能の 3.3% となり、最高レベルに達した。ただし、未変化体の血漿中放射能は総投与放射能の 0.9% であった。

その他の組織において、総投与放射能の 1.0% 以上の放射能レベルに達した組織は、消化管（最高値：2 時間後 3.73%）とその内容物（最高値：6 時間後 7.76%）、肝臓（最高値：0.5 時間後 1.44%）、非投与側腓腹筋（最高値：2 時間後 6.46%）、及びヨウ素蓄積臓器である皮膚（最高値：6 時間後 18.0%）と甲状腺（最高値：48 時間後 11.3%）であった。

- 2) ラットの腓腹筋に ^{125}I -神経毒素を 6.38ng/kg（約 159.5 単位/kg に相当）を投与したところ投与直後には投与放射能の 102% が投与筋より検出され、投与筋では消失半減期約 10 時間で減少し、48 時間後では平均 $1.46 \pm 0.25\%$ が検出された。投与筋及び血漿中においては投与後 48 時間にわたり、半分以上が高分子の蛋白として存在したが、他の組織、臓器中では高分子の蛋白は検出されなかった。

^{125}I -A 型ボツリヌス毒素を投与したときの血漿中の高分子蛋白の割合が 10% 以下であったのに対し、 ^{125}I -神経毒素を投与したときは 50% 以上であった。よって、A 型ボツリヌス毒素は、筋肉内への投与後初期は神経毒素、血球凝集素、非神経毒素-非血球凝集素の複合体として、未変化の状態が存在し、毒素活性を有しているか否かは明らかではないが、一部は複合体又は神経毒素の形態を保持したまま、血中に移行すると

考えられた。

- 3) ラットに ^{125}I -A 型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与したとき、投与部位の筋肉内には、投与直後に投与量の 84% を認めたが、24 時間後には 5% に減少し、消失半減期は約 10 時間と推定された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞⁵⁹⁾

ラットの左腓腹筋に ^{125}I -A 型ボツリヌス毒素を 8.0ng/kg（約 200 単位/kg に相当）単回投与したとき、投与後 24 時間以内に 60% が尿中排泄された。また、投与後 48 時間までに総投与放射能の 70.8% が尿中に排泄され、糞中には 3.0% が排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱以外には使用しないこと。ミオクローヌ性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。[8.1 参照]

〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、重度の原発性腋窩多汗症〉

1.2 講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

〈痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視、痙攣性発声障害〉

1.3 講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。痙性斜頸、上肢痙縮、痙攣性発声障害患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

1.4 講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

〈痙性斜頸、痙攣性発声障害〉

1.5 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。[8.2.9、11.1.3 参照]

〈眼瞼痙攣〉

1.6 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。[8.4、9.1.4、13.1.2、15.2.2 参照]

〈神経因性膀胱〉

1.7 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下、本剤を投与すること。[7.29、9.1.5 参照]

（解説）

1.1 本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生される毒素であることから、「使用上の注意」を熟読し、本剤の「用法及び用量」を厳守して使用すること。また、承認された効能又は効果以外の患者で重篤な有害事象（死亡例を含む）が報告されていることから、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱以外には使用しないこと。

1.2 本剤は目標とする筋肉あるいは皮内に投与されなければならない、解剖学的知識が必須である。また、本剤の安全で効果的な使用は、本剤の適切な保存、投与量の選択、溶解及び施注手技に依存しているため、使用する医師は本剤の講習を受講し、実技を習得した資格のある医師に限定している。

1.3 頸部並びに上肢あるいは下肢では、複雑に組み合わせた多数の筋が運動や姿勢保持に関与している。また、頸部筋、上肢筋あるいは下肢筋の一部及び外眼筋は、視診や触診が困難な深部（深層部）にある。したがって、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視及び痙攣性発声障害の治療において本剤を使用する場合は、本剤の安全性・有効性、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術、施注手技に関する十分な知識と経験が必要であり、講習を受講し、実技を習得した資格のある医師に限定している。

痙性斜頸患者に対する本剤の投与により、嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし呼吸困難から死亡に至っ

た症例が報告されていること、また、痙性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の投与により、咽頭筋等へ拡散し呼吸困難等の重篤な症状に至った症例が報告されているため、注意を喚起する目的で設定した。

- 1.4 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する本剤の投与部位は排尿筋であり、投与には膀胱鏡を用いる。よって、本剤を使用する場合は、本剤の安全性・有効性の理解、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた施注手技に関する十分な知識と経験が必要となる。したがって、使用可能な医師は、本剤の講習を受講し、実技を習得した資格のある医師に限定している。

警告 1.2、1.3 及び 1.4 に示された内容は本剤の承認条件（詳細は「Ⅰ. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 (1) 承認条件」の項参照）にもなっており、必ず講習を受講すること。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
 3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
- 1.5 痙性斜頸患者への本剤の投与により、海外において、嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、呼吸困難から死亡に至った症例が報告されている。また、頸部関連筋への投与により咽頭筋等へ拡散し、呼吸困難等の重篤な症状に至った例が報告されていることから、注意を喚起する目的で設定した。
- 1.6 眼瞼痙攣患者に対する本剤の過量投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響がみられていることから、注意を喚起する目的で設定した。
- 1.7 脊髄損傷等を有する一部の神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射による血圧上昇等を発現する可能性があり、適切に対応しなければ致死的な転帰に至る場合もある。全身麻酔や血圧モニタリングを実施でき、緊急時に十分対応できる医療施設において本剤を投与する必要があるため設定した。

自律神経異常反射とは、一般に第 6 胸髄以上の高位脊髄損傷患者でみられる異常反射であり、膀胱の充満や直腸拡張など、損傷レベル以下の皮膚・筋・内臓などに対する刺激で起こりうる。主な特徴は、突発性の血圧上昇と迷走神経を介する徐脈であり、脳出血や不整脈など重大な合併症を来すおそれがある。本剤を投与する際には、自律神経異常反射を抑制し、かつ注射時の疼痛を軽減するため、必要に応じて全身麻酔や血圧モニタリングを実施すること。

本剤投与後に自律神経異常反射が発現した場合は、早急な原因の除去と突発性高血圧に対する治療が必要となる。収縮期血圧が 150mmHg 以上で持続する場合は、降圧薬投与を考慮すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

- 2.1 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。〕
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦〔8.2.5、9.4.1、9.5、9.6、15.1.3、15.2.1 参照〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈痙性斜頸〉

- 2.4 高度の呼吸機能障害のある患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

- 2.5 尿路感染症を有する患者及び導尿を日常的に実施していない尿閉を有する患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕

（解説）

- 2.1 本剤は、神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより、神経筋伝達障害作用を発揮するため、全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者に投与した場合、症状の増悪が予想されることから設定した。
- 2.2 海外において、本剤 500 単位を投与後に、妊娠中であつたことが判明した痙性斜頸患者に、胎児の死亡が報告されている。また、動物実験においても、交配前投与での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、また、器官形成期投与で胎児体重の減少がみられたことから設定した。（詳細は「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （4）生殖能を有する者、（5）妊婦」の項参照）
- 2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。
- 2.4 海外において、痙性斜頸の治療として本剤 400 単位を投与したところ、嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、呼吸困難となり、死亡に至った症例が報告されている。また、海外で、頸部関連筋への投与により咽頭筋等へ拡散し呼吸困難等の重篤な症状に至った患者についても報告されている。このため本剤の筋弛緩作用により呼吸器障害が発現した場合、喘息（中発作、大発作）、肺塞栓、肺高血圧等、基礎疾患として高度の呼吸器系の障害を有する患者においては、症状が悪化することが考えられることから設定した。
- 2.5 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者では、膀胱鏡を用いた本剤投与手技や、本剤の薬理学的作用による残尿量の増加又は本剤投与後の清潔間欠導尿（CIC）開始により尿路感染症が発現する可能性がある。尿路感染症を有する患者では本剤投与によりこれを悪化させる可能性があり、腎盂腎炎又は尿路性敗血症に進行するおそれもあるため設定した。また、本剤の薬理学的作用により、排尿筋が弛緩して尿が完全に排出されなくなり、膀胱内に尿が貯留するおそれがあり、尿閉を有する患者では本剤投与により尿閉を悪化させる可能性がある。導尿を日常的に実施しないまま尿閉が持続すると、腎障害（水腎症等）につながる尿の逆流又は尿路感染を引き起こすおそれがあるため設定した。

注）本剤の痙性斜頸に対して承認されている用法及び用量

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

- ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。
- ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用 50 単位を用いること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。[1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 8.2.1 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素である。
 - 8.2.2 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視、痙攣性発声障害では通常 3～4 ヶ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4～9 ヶ月、過活動膀胱では通常 4～8 ヶ月、神経因性膀胱では通常 8～11 ヶ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 8.2.3 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。[8.3 参照]
 - 8.2.4 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。[10.2 参照]
 - 8.2.5 妊娠する可能性のある女性は、本剤投与中及び最終投与後 2 回の月経を経るまでは適切な方法で避妊する必要がある。[2.2、9.4.1、9.5、15.1.3、15.2.1 参照]
 - 8.2.6 男性は、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要がある。[9.4.2 参照]
 - 8.2.7 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 8.2.8 本剤投与後、3～4 ヶ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8.2.9 痙性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び 2 回目の投与後 1、2 週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。[1.5、11.1.3 参照]
 - 8.2.10 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。[7.10 参照]
 - 8.2.11 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。
 - 8.2.12 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤投与により、残尿量が増加し導尿が必要になる場合がある。また、本剤投与により尿閉及び尿路感染が発現することがある。本剤投与後に排尿困難、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。[11.1.5、11.1.6 参照]

- 8.2.13 脊髄損傷等を有する神経因性膀胱患者においては、本剤投与により筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性がある。
- 8.3 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。[8.2.3 参照]
- 8.4 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。[1.6、9.1.4、13.1.2、15.2.2 参照]
- 8.5 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。
- 8.6 本剤はできるだけ少量（6. 用法及び用量の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
- 〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、斜視〉
- 8.7 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
- ・投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[15.1.2 参照]
 - ・眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- 8.8 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- 8.9 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- 〈斜視〉
- 8.10 外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。
- 〈痙攣性発声障害〉
- 8.11 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。
- 〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉
- 8.12 本剤を投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。[11.1.6 参照]
- 8.13 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。
- 8.14 本剤の投与手技により血尿、排尿困難、膀胱痛等が発現するおそれがある。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、症状があらわれた場合には適切に処置すること。
- 8.15 導尿を実施していない患者においては、投与後 2 週間以内に残尿量を測定し、その後は必要に応じて投与後 12 週までを目安に残尿量測定を定期的に行うこと。[11.1.5 参照]

（解説）

- 8.1 ボトックス注用 50 単位及びボトックス注用 100 単位は、承認された適応である「眼瞼痙攣」、「片側顔面痙攣」、「痙攣性斜頸」、「上肢痙攣」、「下肢痙攣」、「重度の原発性腋窩多汗症」、「斜視」、「痙攣性発声障害」、「過活動膀胱」及び「神経因性膀胱」のみに使用する製剤である。「眉間又は目尻の表情皺」の適応に対しては、ボトックスビスタ注用 50 単位を用いること。
- 適正使用推進のため各適応に対応する製剤を使用し、本剤の使用にあたっては添付文書を熟読し、これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。

- 8.2 本剤の使用に際しては、本剤の特性について文書を用いて患者に十分説明し、本剤に関して十分理解した上で、さらにその旨を文書による同意を得てから投与する必要があるため、患者への説明についての注意を設定した。（文書による同意の取得は、薬剤を供給する際の必須条件である。）
- 8.2.1 本剤は、ボツリヌス菌がつくり出す A 型ボツリヌス毒素（天然の蛋白質）を有効成分とする医薬品であるが、ボツリヌス菌そのものを注射するわけではないので、ボツリヌス菌に感染するといった危険性はないことを十分に説明すること。
- 8.2.2 本剤の薬理作用である神経筋伝達の阻害作用自体は不可逆的であるが、伝達阻害された神経の側副枝の発芽により、新たな神経終板が形成され、神経伝達機能は回復する。また、本剤は交感神経節後ニューロンの神経終末から汗腺への情報伝達を阻害することにより発汗抑制作用を示す。本剤による治療は対症療法であり、薬剤の効果が徐々になくなり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視及び痙攣性発声障害では通常 3～4 ヶ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4～9 ヶ月、過活動膀胱では通常 4～8 ヶ月、神経因性膀胱では通常 8～11 ヶ月で元の状態に戻る（症状が再発する）ことを説明すること。
- 8.2.3 本剤投与と中和抗体の産生、及びその治療効果との関連性について検討したが、必ずしも中和抗体の産生のみが反復投与による臨床効果減弱の原因となることは確認できていない。しかしながら、中和抗体の産生が効果減弱の原因の 1 つであることも推察されるため設定した。
- 8.2.4 本剤の用法及び用量厳守のため、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確認すること。
- 8.2.5 ウサギ、ラット、マウスを用いた生殖発生毒性試験において、受胎率及び授胎率の低下、胎児体重の減少、骨化遅延並びに出生率及び出生児体重の減少などがみられた。一方、ボツリヌス中毒では胎児に対する影響は報告されていないため、少量の投与では、重大な生殖発生毒性を示す可能性は低いと推察されたが、具体的な根拠がなく推察の域を超えなかったため、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」に基づいて設定した。
- 8.2.6 動物実験において、ラット長期反復（間欠）投与毒性試験で最高用量 24 単位/kg にて精巣変性が観察された。その原因として投与部位（左腓腹筋）側で生じた左後肢の跛行により、右後肢に負担がかかった結果、精巣が骨盤内に入り込み、温度が上昇したためと推察されたが、挙睾筋の麻痺の有無等の具体的な根拠がなく、推察の域を超えなかったため、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」に基づいて設定した。
- 8.2.7 本剤の適応疾患の重症な患者では、本剤投与前は日常生活で安静を余儀なくされている場合があり、そのような患者が本剤投与後に日常生活を再開する際は、徐々に体調を整えることが望ましいため設定した。
- 8.2.8 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視及び痙攣性発声障害における本剤の効果は通常 3～4 ヶ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常 4～9 ヶ月、過活動膀胱では通常 4～8 ヶ月、神経因性膀胱では通常 8～11 ヶ月まで認められており、投与直後の体調変化のみでなく、効果が認められている間は、すべての有害事象に注意が必要なため設定した。
- 8.2.9 痙性斜頸の臨床試験及び使用経験において、本剤投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるとの報告があること、これらの症状が軽度であっても呼吸困難に至る可能性があることから「専門医の診療を受ける」と設定した。痙攣性発声障害における注射部位も解剖学的に咽頭や気管支系の近くに位置しており、同様のリスクが存在する。国内の臨床試験においても有害事象は大部分の症例で投与後 14 日以内に発現している。
- 8.2.10 臨床試験及び使用経験において、本剤投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるとの報告があるため設定した。
- 8.2.11 筋緊張の亢進状態である上肢痙縮及び下肢痙縮患者では、本剤投与後に筋肉が弛緩した結果、体が動かしやすくなり活動性が上昇したり、本剤投与前と異なった筋肉の状態やバランスとなり、転倒等が起こりやすくなる可能性があるため設定した。
- 8.2.12 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者では、本剤の薬理学的作用により残尿量が増加し CIC 等の導尿を

実施する可能性がある。その旨を事前に患者が理解してから本剤投与を開始することが重要であるため設定した。また、本剤の薬理学的作用により尿閉が、本剤の薬理学的作用又は投与手技により尿路感染が発現することがある。これらの副作用を早期発見するために、尿閉及び尿路感染の初期症状を事前に患者に伝える必要があることから設定した。

- 8.2.13 脊髄損傷等の原因疾患により日常生活動作の制限のある神経因性膀胱患者において、本剤投与による筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性があるため設定した。
- 8.3 本剤投与と中和抗体の産生、及びその治療効果との関連性について検討したが、必ずしも中和抗体の産生のみが反復投与による臨床効果減弱の原因となることは確認できていない。しかしながら、中和抗体の産生が効果減弱の原因の1つであることも推察されるため設定した。
- 8.4 ボツリヌス毒素製剤の投与後に、筋力低下、嚥下障害、嚥下性肺炎を含め、投与部位以外の遠隔筋に毒素が拡散^{*}した影響と考えられる重篤な事象がまれにあらわれることがあり、一部では致死的な転帰に至る症例が報告されている。したがって、本剤投与後は、遠隔筋への毒素の拡散についても留意し、注意深く観察するために設定した。
※「遠隔筋への毒素の拡散」とは、ボツリヌス毒素の投与後に、投与筋と隣接していない部位にボツリヌス毒素の薬理作用と一致する反応（筋弛緩作用等）が発現した状態と考えられる。
- 8.5 一般的に多くの環境下では自動車の運転等機械操作をする際には、体力、筋力、十分な視覚機能が求められるため、機械操作を行う前にこれらの機能を害するような有害事象の発現に注意が必要である。さらに、自動車等の運転は、安全操作にバランス感覚がしばしば必要とされ、同様に運転前にはめまいの症状にも注意が必要である。国内外で本剤投与後に脱力感、筋力低下、めまい、視力低下等の副作用があらわれることが報告されていることから、自動車等の機械を操作する際の注意喚起のため設定した。
- 8.6 過剰な薬理作用による副作用発現を避けるため、最小有効量（各適応での初回投与量又は承認用量の下限）からの投与を推奨することとし、設定した。
- 8.7
 - ・海外において、本剤による眼瞼痙攣の治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるため、眼輪筋への投与に際し、注意を喚起するために設定した。また、眼輪筋よりもさらに視神経に近い外眼筋へ本剤を投与した際に視神経萎縮が発生する可能性も否定できないため、同様の注意喚起を設定した。
 - ・投与部位を誤って眼球を傷害することが懸念されるため、眼輪筋又は外眼筋への投与に際し、注意を喚起するために設定した。
- 8.8 本剤の眼瞼痙攣を対象とした臨床試験（治験）において、本剤を眼瞼深部へ注入することにより複視が発現する可能性が示唆されたため設定した。
- 8.9 閉瞼不全のような、本剤の過剰な薬理作用の発現には、投与量との関係が大きいと考えられるが、眼瞼痙攣を対象とした本剤の臨床試験において低用量でも閉瞼不全が発現していることから、低用量での副作用発現についても注意を喚起するために設定した。
- 8.10 注射針を深く刺入しすぎた場合、球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあることから、球後出血が起こった場合の対処法について設定した。
- 8.11 痙攣性発声障害患者に対して喉頭部の筋肉に本剤を注射した後に出血が起きる場合がある。さらに、抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては出血が長引く又は血腫が生じるリスクがあり、血液が気管や気管支系へ流れ込むことで誤嚥や呼吸困難につながる可能性があるため設定した。循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン⁶⁰⁾によると、生検等の低危険手技時における抗血小板薬の休薬期間は、アスピリンで3日間、チクロピジンで5日間、両者の併用で7日間と推奨されている。また、抗凝固薬については、ワルファリンは3～4日間中止又は減量が推奨されているが、各々の抗凝固薬の特性に基づいて使用上の注意等を参考に休薬の有無や休薬期間を設定する必要がある。
- 8.12 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者において、本剤の薬理学的作用又は投与手技により尿路感染が発現することがある。適切な感染対策を講じる必要があることから設定した。

8. 13 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤を排尿筋に注射した後に出血するリスクが増大することから設定した。抗凝固薬・抗血小板薬の休薬期間については 8.11 も参照のこと。
8. 14 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者では、本剤は排尿筋内注射によって投与されるので、注射部位で出血又は疼痛が生じる可能性がある。また、本剤投与時に膀胱鏡を尿道から膀胱に挿入するため、本剤投与後に排尿時の痛みや刺激により排尿困難が生じる可能性がある。以上のリスクを記載し、いずれかが発現した場合に適切に対処する必要があるため設定した。
8. 15 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては本剤投与により残尿量が増加する可能性があることから、国内外の臨床試験成績を勘案し設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9. 1. 1 慢性の呼吸器障害のある患者

本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。

9. 1. 2 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者

本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。

9. 1. 3 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者

本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。

9. 1. 4 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、痙縮患者等では、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のリスクが増加するため特に注意すること。[1.6、8.4、13.1.2、15.2.2 参照]

〈神経因性膀胱〉

9. 1. 5 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する患者

本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射を来すおそれがあることから、直ちに適切な処置を行えるようにしておくこと。[1.7、7.29 参照]

(解説)

9. 1. 1 本剤の筋弛緩作用により、慢性の呼吸器障害が悪化するおそれがあることから設定した。
9. 1. 2 本剤は筋弛緩作用を有するため、重篤な筋力低下あるいは筋萎縮のある筋肉に対し本剤を投与すると、筋力低下あるいは萎縮の症状を悪化させる可能性があることから設定した。
9. 1. 3 海外において本剤投与後に急性閉塞隅角緑内障が発現したとの報告^{61)・62)}があり、また本剤のアセチルコリン放出抑制作用により、閉塞隅角緑内障又は狭隅角等の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
9. 1. 4 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、痙縮患者等）では、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のリスクが増大するため、特に注意すること。なお、「重度の障害を有する小児患者」については、「脳性麻痺の患者、四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者、嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等」を示している。
9. 1. 5 第 6 胸髄以上の高位脊髄損傷患者など、自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技による自律神経異常反射のリスクがあり、脳出血や不整脈など重大な合併症を来すおそれがあるため、緊急処置の必要性について記載した。自律神経異常反射が発現した場合は早急な原因の除去と突発性高血圧に対する治療が必要となる。収縮期血圧が 150mmHg 以上で持続する場合は、降圧薬投与を考慮すること。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤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必要性及び適切な避妊法について説明すること。[2.2、8.2.5、9.5、15.1.3、15.2.1 参照]
9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。精子形成期間に投与されることを避けるため。[8.2.6 参照]

（解説）

「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2.5、8.2.6 及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。[2.2、8.2.5、9.4.1、15.1.3、15.2.1 参照]

（解説）

海外において、本剤を投与後に、妊娠中であつたことが判明した瘻性斜頸患者に、胎児の死亡が報告されている。

また、本剤の動物実験では、以下の結果が得られたことから設定した。

投与された親動物：一般状態の変化、体重増加抑制、摂餌量の減少

交配前投与（ラット）：本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺の結果、不完全な交尾による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

器官形成期投与（ラット、ウサギ、マウス）：胎児体重の減少及び骨化遅延又は骨化数減少

周産期投与（ラット）：出生率の低下及び出生児体重減少

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
投与しないこと。[2.2 参照]

（解説）

母乳中への移行、母乳育児中の乳児への影響、又は乳汁分泌への影響は明らかでないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 2歳以上の上肢痙縮・下肢痙縮、及び12歳以上の斜視を除く適応では、小児を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。〔17.1.8 参照〕

9.7.2 小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

（解説）

眼瞼痙攣（小児）、片側顔面痙攣（小児）、痙性斜頸（小児）、重度の原発性腋窩多汗症（小児）、斜視（12歳未満の小児）、痙攣性発声障害（小児）、過活動膀胱（小児）及び神経因性膀胱（小児）では、有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

また、小児患者において本剤による治療中に死亡例が報告されている。これらの症例中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。そのため、重度の障害を有する小児患者（脳性麻痺の患者、四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者、嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等）に投与する場合には観察を十分に行うよう設定した。

＜参考（国内使用成績より）＞

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査において、15歳未満の小児では、91例中2例（2.20％）に副作用（注射部位疼痛3件、注射部位発疹2件、いずれも非重篤かつ既知の事象）が報告された。

斜視を対象とした使用成績調査において、12歳以上15歳未満の小児では、20例中12例（60.00％）に副作用が報告された。複数の症例に認められた事象は眼瞼下垂（10例10件）、斜視（3例3件）、眼運動障害（2例2件）であり、重篤な副作用は認められなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量（6. 用法及び用量の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

（解説）

生理機能の低下した患者への投与には、注意を要すると考え、最小有効量（「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照）からの投与を推奨することとして設定した。

＜参考（国内使用成績より）＞

眼瞼痙攣においては、安全性解析対象症例における高齢者（65歳以上）での使用例は3,042例であった。このうち副作用は290例487件報告され、副作用発現割合は9.53％であった。高齢者において発現した主な副作用は成人と同様に「兔眼」、「眼瞼下垂」、「流涙増加」であった。

片側顔面痙攣においては、安全性解析対象症例における高齢者（65歳以上）での使用例は4,396例であった。このうち副作用は324例457件報告され、副作用発現割合は7.37％であった。高齢者において発現した主な副作用は成人と同様に「兔眼」、「顔面神経麻痺」、「流涙増加」、「眼瞼下垂」であり、眼障害及び顔面神経麻痺などの局所的な事象であった。

痙性斜頸においては、安全性解析対象症例における高齢者（65歳以上）での使用例は1,602例であった。このうち副作用は85例117件報告され、副作用発現割合は5.31％であった。報告された主な副作用は「嚥下障害」、「筋力低下」、「無力症」であった。

上肢痙縮及び下肢痙縮においては、安全性解析対象症例における高齢者（65歳以上）での使用例は405例であった。このうち副作用は9例10件報告され、副作用発現割合は2.22％であった。報告された副作用は「ショック」、「口内炎」、「構音障害」、「注射部位腫脹」、「注射部位疼痛」、「複視」、「無力症」、「疼痛」、「痙攣」及び「靱帯捻挫」であった。

重度の原発性腋窩多汗症においては、長期特定使用成績調査における安全性解析対象症例 437 例中、高齢者（65 歳以上）での使用例は 12 例（2.75%）であった。副作用発現症例数は全体で 10 例と限られていたため、患者背景別の副作用発現状況について傾向を検出するには至らなかった。

斜視を対象とした使用成績調査において、65 歳以上の高齢者では、105 例中 16 例（15.24%）に副作用が報告された。複数の症例に認められた事象は「眼瞼下垂」（10 例 10 件）、「斜視」（7 例 8 件）であり、重篤な副作用は、1 例 1 件の「ヘルペス眼感染」であった。

痙攣性発声障害においては安全性解析対象症例のうち 65 歳以上の高齢者での副作用発現割合は 6.8%（5/74 例）であり、副作用の内訳は「発声障害」3 例、「息詰まり」、「嚥下障害」及び「誤嚥性肺炎」が各 1 例であった。このうち重篤な事象は「誤嚥性肺炎」及び「息詰まり」の各 1 例であり、転帰は回復であった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 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 抗痙攣剤 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 [7.3、7.4、8.2.4 参照]	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。

（解説）

筋弛緩作用を有する薬剤との併用又は他のボツリヌス毒素製剤との併用により、本剤の神経筋伝達障害作用との相互作用に起因する過剰な薬理作用があらわれることが考えられるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー、血清病（0.01%）

本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 眼障害（0.34%）

重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 嚥下障害（0.75%）、呼吸障害（0.03%）

嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意すること。〔1.5、8.2.9 参照〕

11.1.4 痙攣発作（0.01%未満）

痙攣発作あるいはその再発が報告されている。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

11.1.5 尿閉（0.05%）

排尿困難等の症状があらわれた場合には、必要に応じて導尿を実施すること。〔8.2.12、8.15 参照〕

11.1.6 尿路感染（0.06%）

混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔8.2.12、8.12 参照〕

（解説）

11.1.1 本剤の投与後にショック、アナフィラキシー、血清病が報告されている。本剤投与後は、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。症状がみられた場合は適切に処置を行うこと。

11.1.2 本剤による重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔が報告されている。本剤投与後に兎眼、閉瞼不全等の症状がみられた場合は、点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 痙攣性斜頸に対する本剤の投与により嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、呼吸困難から死亡に至った症例及び痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の投与により毒素が咽頭筋等へ拡散し、呼吸困難等の重篤な症状に至った症例が報告されている。

症状がみられた場合は適切に処置を行うこと。

11.1.4 海外において、本剤の投与により痙攣発作や痙攣発作の再発が報告されている。症状がみられた場合は適切に処置を行うこと。

11.1.5 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者において尿閉が発現する可能性があり、必要に応じて導尿を実施することがあるため設定した。

11.1.6 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者において尿路感染が発現する可能性があり、初期症状があらわれた場合には適切な処置を行う必要があるため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、局所性筋力低下（頸部筋脱力、口角下垂等）、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反、筋力低下	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視（感）、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アディー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑 ^{注1)} 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつり感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染、注射部位過敏反応、注射部位紅斑	気胸 ^{注2)}
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢、便秘、腹痛	レッチング
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害、不眠症	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎
泌尿器		排尿困難、残尿量増加、頻尿	細菌尿、膀胱憩室、尿失禁
その他		肝機能検査値異常、倦怠（感）、脱力（感）、CK上昇、発熱、発汗 ^{注3)} 、耳鳴、構語障害、ほてり、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、疲労

発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

注1) 眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。

注2) 投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺（特に肺尖部）に近い部位に投与する場合には注意すること。

注3) 原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

（解説）

国内外の臨床試験及び市販後に集積した副作用をもとに設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

眼瞼痙攣（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	5	422	427
調査症例数	81	6445	6526
副作用等の発現症例数	7	652	659
副作用等の発現件数	10	1030	1040
副作用等の発現症例率	8.64%	10.12%	10.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
感染症および寄生虫症	—	3（0.05%）	3（0.05%）
＊鼻咽頭炎	—	4（0.06%）	4（0.06%）
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）	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊急性白血病	—	1（0.02%）	1（0.02%）
血液およびリンパ系障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊貧血	—	1（0.02%）	1（0.02%）
代謝および栄養障害	—	12（0.19%）	12（0.18%）
食欲不振	—	3（0.05%）	3（0.05%）
食欲減退	—	9（0.14%）	9（0.14%）
精神障害	—	8（0.12%）	8（0.12%）
＊不安	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊うつ病	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊不快気分	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊不眠症	—	5（0.08%）	5（0.08%）
＊適応障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
神経系障害	1（1.23%）	52（0.81%）	53（0.81%）
＊自律神経失調	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊意識レベルの低下	—	1（0.02%）	1（0.02%）
浮動性めまい	1（1.23%）	8（0.12%）	9（0.14%）
＊味覚異常	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊ジスキネジー	—	1（0.02%）	1（0.02%）
顔面神経麻痺	—	14（0.22%）	14（0.21%）
頭痛	—	24（0.37%）	24（0.37%）
感覚鈍麻	—	4（0.06%）	4（0.06%）
＊感覚障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊視野欠損	—	1（0.02%）	1（0.02%）
眼障害	5（6.17%）	481（7.46%）	486（7.45%）
眼の異常感	—	22（0.34%）	22（0.34%）
＊調節障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊眼精疲労	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊眼瞼炎	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊眼瞼痙攣	—	1（0.02%）	1（0.02%）
＊結膜沈着物	—	1（0.02%）	1（0.02%）
結膜炎	—	6（0.09%）	6（0.09%）
角膜上皮障害	—	4（0.06%）	4（0.06%）

眼瞼痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	5	422	427
調査症例数	81	6445	6526
副作用等の発現症例数	7	652	659
副作用等の発現件数	10	1030	1040
副作用等の発現症例率	8.64%	10.12%	10.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
角膜びらん	—	40（0.62%）	40（0.61%）
複視	2（2.47%）	36（0.56%）	38（0.58%）
眼乾燥	—	21（0.33%）	21（0.32%）
眼瞼紅斑	—	3（0.05%）	3（0.05%）
眼脂	—	10（0.16%）	10（0.15%）
眼痛	—	10（0.16%）	10（0.15%）
眼部腫脹	—	4（0.06%）	4（0.06%）
眼瞼浮腫	—	38（0.59%）	38（0.58%）
眼瞼下垂	1（1.23%）	157（2.44%）	158（2.42%）
*眼瞼知覚障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
角膜炎	—	15（0.23%）	15（0.23%）
乾性角結膜炎	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*涙液分泌低下	—	1（0.02%）	1（0.02%）
流涙増加	—	80（1.24%）	80（1.23%）
兔眼	2（2.47%）	155（2.40%）	157（2.41%）
眼筋麻痺	—	1（0.02%）	1（0.02%）
羞明	—	2（0.03%）	2（0.03%）
*光視症	—	1（0.02%）	1（0.02%）
点状角膜炎	—	10（0.16%）	10（0.15%）
*網膜剥離	—	1（0.02%）	1（0.02%）
霧視	—	32（0.50%）	32（0.49%）
視力低下	—	9（0.14%）	9（0.14%）
目の異物感	—	3（0.05%）	3（0.05%）
結膜充血	—	6（0.09%）	6（0.09%）
眼瞼そう痒症	—	3（0.05%）	3（0.05%）
眼瞼痛	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*眼瞼びらん	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*眼運動障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
眼瞼内反	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*眼球運動失調	—	1（0.02%）	1（0.02%）
潰瘍性角膜炎	—	2（0.03%）	2（0.03%）
耳および迷路障害	—	3（0.05%）	3（0.05%）
*耳鳴	—	3（0.05%）	3（0.05%）
心臓障害	—	5（0.08%）	5（0.08%）
*動悸	—	3（0.05%）	3（0.05%）
*洞性徐脈	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*頻脈	—	1（0.02%）	1（0.02%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

眼瞼痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	5	422	427
調査症例数	81	6445	6526
副作用等の発現症例数	7	652	659
副作用等の発現件数	10	1030	1040
副作用等の発現症例率	8.64%	10.12%	10.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
血管障害	—	3（0.05%）	3（0.05%）
充血	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 高血圧	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* ほてり	—	1（0.02%）	1（0.02%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	5（0.08%）	5（0.08%）
* 息詰まり感	—	2（0.03%）	2（0.03%）
* 咳嗽	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 発声障害 ¹⁾	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 鼻出血	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 湿性咳嗽	—	1（0.02%）	1（0.02%）
胃腸障害	—	25（0.39%）	25（0.38%）
* 下痢	—	3（0.05%）	3（0.05%）
* 消化不良	—	1（0.02%）	1（0.02%）
悪心	—	11（0.17%）	11（0.17%）
* 歯周病	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 流涎過多 ²⁾	—	3（0.05%）	3（0.05%）
* 胃不快感	—	2（0.03%）	2（0.03%）
* 口内炎	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 嘔吐	—	3（0.05%）	3（0.05%）
口の感覚鈍麻	—	1（0.02%）	1（0.02%）
肝胆道系障害	—	3（0.05%）	3（0.05%）
* 肝機能異常	—	3（0.05%）	3（0.05%）
皮膚および皮下組織障害	—	34（0.53%）	34（0.52%）
* 脱毛症	—	2（0.03%）	2（0.03%）
多形紅斑	—	1（0.02%）	1（0.02%）
皮下出血	—	19（0.29%）	19（0.29%）
* 多汗症	—	2（0.03%）	2（0.03%）
そう痒症	—	3（0.05%）	3（0.05%）
発疹	—	4（0.06%）	4（0.06%）
* 皮膚不快感	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 皮膚剥脱	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 皮膚のつっぱり感 ³⁾	—	2（0.03%）	2（0.03%）
全身性そう痒症	—	2（0.03%）	2（0.03%）
顔面感覚鈍麻	—	1（0.02%）	1（0.02%）
筋骨格系および結合組織障害	1（1.23%）	5（0.08%）	6（0.09%）
筋力低下	—	1（0.02%）	1（0.02%）
* 頸部痛	—	1（0.02%）	1（0.02%）

眼瞼痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	5	422	427
調査症例数	81	6445	6526
副作用等の発現症例数	7	652	659
副作用等の発現件数	10	1030	1040
副作用等の発現症例率	8.64%	10.12%	10.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
*四肢痛	1（1.23%）	—	1（0.02%）
重感	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*筋骨格硬直	—	2（0.03%）	2（0.03%）
腎および尿路障害	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*頻尿	—	4（0.06%）	4（0.06%）
全身障害および投与局所様態	2（2.47%）	89（1.38%）	91（1.39%）
無力症	—	4（0.06%）	4（0.06%）
*胸部不快感	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*不快感	—	2（0.03%）	2（0.03%）
顔面浮腫	—	5（0.08%）	5（0.08%）
*異常感	—	4（0.06%）	4（0.06%）
*熱感 ³⁾	—	1（0.02%）	1（0.02%）
注射部位内出血	—	12（0.19%）	12（0.18%）
注射部位紅斑	—	1（0.02%）	1（0.02%）
注射部位出血	—	2（0.03%）	2（0.03%）
*注射部位刺激感 ⁴⁾	—	3（0.05%）	3（0.05%）
注射部位浮腫	—	1（0.02%）	1（0.02%）
注射部位疼痛	—	6（0.09%）	6（0.09%）
注射部位そう痒感	—	1（0.02%）	1（0.02%）
局所腫脹	—	1（0.02%）	1（0.02%）
倦怠感	—	34（0.53%）	34（0.52%）
浮腫 ³⁾	—	1（0.02%）	1（0.02%）
疼痛 ³⁾	—	1（0.02%）	1（0.02%）
発熱	1（1.23%）	12（0.19%）	13（0.20%）
*口渇	—	4（0.06%）	4（0.06%）
乾燥症 ⁵⁾	—	3（0.05%）	3（0.05%）
注射部位腫脹	—	9（0.14%）	9（0.14%）
注射部位不快感	1（1.23%）	1（0.02%）	2（0.03%）
*注射部位落屑	—	1（0.02%）	1（0.02%）
異物感 ⁵⁾	—	3（0.05%）	3（0.05%）
臨床検査	1（1.23%）	31（0.48%）	32（0.49%）
*アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	—	1（0.02%）	1（0.02%）
*アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	5（0.08%）	5（0.08%）
*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	6（0.09%）	6（0.09%）
*血中ビリルビン増加	—	1（0.02%）	1（0.02%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	6（0.09%）	6（0.09%）
*血中クレアチニン減少	—	1（0.02%）	1（0.02%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

眼瞼痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	5	422	427
調査症例数	81	6445	6526
副作用等の発現症例数	7	652	659
副作用等の発現件数	10	1030	1040
副作用等の発現症例率	8.64%	10.12%	10.10%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
* 血中クレアチニン増加	—	1 (0.02%)	1 (0.02%)
* 血中乳酸脱水素酵素増加	—	4 (0.06%)	4 (0.06%)
* 血圧低下	1 (1.23%)	—	1 (0.02%)
* 血圧上昇	—	2 (0.03%)	2 (0.03%)
* 血中尿素増加	—	3 (0.05%)	3 (0.05%)
* クレアチンホスホキナーゼ減少	—	1 (0.02%)	1 (0.02%)
* ヘマトクリット減少	—	1 (0.02%)	1 (0.02%)
* ヘモグロビン減少	—	2 (0.03%)	2 (0.03%)
血小板数減少	—	2 (0.03%)	2 (0.03%)
* 赤血球数増加	—	1 (0.02%)	1 (0.02%)
白血球数減少	—	2 (0.03%)	2 (0.03%)
* 白血球数増加	—	2 (0.03%)	2 (0.03%)
* 血小板数増加	—	2 (0.03%)	2 (0.03%)
* 血中アルカリホスファターゼ増加	—	1 (0.02%)	1 (0.02%)
傷害、中毒および処置合併症	—	13 (0.20%)	13 (0.20%)
眼窩周囲血腫	—	13 (0.20%)	13 (0.20%)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用等は MedDRA/J Ver.9.1 にて集計

- 1) 使用上の注意に記載があるが、眼瞼痙攣の適応に使用した場合は予測できないと評価する事象
- 2) 顔面麻痺を発現していると考えられるため、使用上の注意から予測できると評価した副作用を含む
- 3) 注射部位で発現していることから、使用上の注意から予測できると評価した副作用を含む
- 4) 使用上の注意から予測できる事象の「注射部位灼熱感」を含む
- 5) 眼部で発現していることから、使用上の注意から予測できると評価した副作用

片側顔面痙攣（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	11	934	945
調査症例数	89	10288	10377
副作用等の発現症例数	32	725	757
副作用等の発現件数	45	1033	1078
副作用等の発現症例率	35.96%	7.05%	7.29%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
感染症および寄生虫症	—	4（0.04%）	4（0.04%）
鼻咽頭炎	—	3（0.03%）	3（0.03%）
*細菌感染	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*角膜感染	—	1（0.01%）	1（0.01%）
免疫系障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*過敏症	—	1（0.01%）	1（0.01%）
代謝および栄養障害	—	6（0.06%）	6（0.06%）
食欲減退	—	6（0.06%）	6（0.06%）
精神障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
不快気分	—	1（0.01%）	1（0.01%）
神経系障害	14（15.73%）	180（1.75%）	194（1.87%）
*失行症	—	1（0.01%）	1（0.01%）
浮動性めまい	—	6（0.06%）	6（0.06%）
*構語障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*味覚異常	—	2（0.02%）	2（0.02%）
顔面神経麻痺	10（11.24%）	174（1.69%）	184（1.77%）
頭痛	—	8（0.08%）	8（0.08%）
*筋緊張亢進	—	1（0.01%）	1（0.01%）
感覚鈍麻	—	6（0.06%）	6（0.06%）
筋緊張低下	4（4.49%）	—	4（0.04%）
顔面不全麻痺	—	4（0.04%）	4（0.04%）
眼障害	25（28.09%）	498（4.84%）	523（5.04%）
眼の異常感	—	47（0.46%）	47（0.45%）
*調節障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
眼精疲労	—	2（0.02%）	2（0.02%）
*眼瞼炎	—	3（0.03%）	3（0.03%）
*結膜出血	—	1（0.01%）	1（0.01%）
結膜浮腫	—	1（0.01%）	1（0.01%）
結膜炎	1（1.12%）	13（0.13%）	14（0.13%）
角膜びらん	—	18（0.17%）	18（0.17%）
複視	1（1.12%）	27（0.26%）	28（0.27%）
眼乾燥	—	45（0.44%）	45（0.43%）
眼瞼湿疹	—	1（0.01%）	1（0.01%）
眼脂	—	4（0.04%）	4（0.04%）
眼刺激	—	2（0.02%）	2（0.02%）
眼痛	—	9（0.09%）	9（0.09%）
眼瞼浮腫	—	10（0.10%）	10（0.10%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

片側顔面痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	11	934	945
調査症例数	89	10288	10377
副作用等の発現症例数	32	725	757
副作用等の発現件数	45	1033	1078
副作用等の発現症例率	35.96%	7.05%	7.29%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
眼瞼下垂	6 (6.74%)	73 (0.71%)	79 (0.76%)
角膜炎	—	14 (0.14%)	14 (0.13%)
乾性角結膜炎	—	9 (0.09%)	9 (0.09%)
流涙増加	3 (3.37%)	88 (0.86%)	91 (0.88%)
兔眼	10 (11.24%)	214 (2.08%)	224 (2.16%)
眼充血	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
羞明	—	7 (0.07%)	7 (0.07%)
点状角膜炎	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*斜視	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
霧視	3 (3.37%)	29 (0.28%)	32 (0.31%)
視力低下	—	5 (0.05%)	5 (0.05%)
視力障害	—	5 (0.05%)	5 (0.05%)
眼球乾燥	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
眼の異物感	—	14 (0.14%)	14 (0.13%)
結膜充血	1 (1.12%)	3 (0.03%)	4 (0.04%)
眼瞼そう痒症	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
眼そう痒症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
眼部不快感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
眼瞼痛	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*眼瞼びらん	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*眼運動障害	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
眼瞼機能障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
角膜障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
潰瘍性角膜炎	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
瞬目過多	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
耳および迷路障害	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
耳鳴	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
回転性めまい	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
心臓障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*動悸	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
血管障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
充血	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.12%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
*好酸球性肺炎	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*鼻閉	1 (1.12%)	—	1 (0.01%)
胃腸障害	—	17 (0.17%)	17 (0.16%)
腹部不快感	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)

片側顔面痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	11	934	945
調査症例数	89	10288	10377
副作用等の発現症例数	32	725	757
副作用等の発現件数	45	1033	1078
副作用等の発現症例率	35.96%	7.05%	7.29%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
*アフタ性口内炎	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*口唇炎	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
下痢	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
口内乾燥	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*口唇腫脹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
悪心	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
流涎過多	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
口の感覚鈍麻	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
肝胆道系障害	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
*肝機能異常	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*肝障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
皮膚および皮下組織障害	—	35 (0.34%)	35 (0.34%)
脱毛症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*皮膚炎	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
湿疹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
皮下出血	—	14 (0.14%)	14 (0.13%)
多汗症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
寝汗	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
そう痒症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
紫斑	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
発疹	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
全身性皮疹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*顔面腫脹 ¹⁾	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
蕁麻疹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
皮膚のつっぱり感	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
全身性そう痒症	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
顔面感覚鈍麻	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
腎および尿路障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*血尿	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
先天性、家族性および遺伝性障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*色盲	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
全身障害および投与局所様態	—	38 (0.37%)	38 (0.37%)
*胸痛	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
疲労	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
異常感	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
*冷感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

片側顔面痙攣（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	11	934	945
調査症例数	89	10288	10377
副作用等の発現症例数	32	725	757
副作用等の発現件数	45	1033	1078
副作用等の発現症例率	35.96%	7.05%	7.29%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
注射部位血腫	—	3（0.03%）	3（0.03%）
注射部位疼痛	—	1（0.01%）	1（0.01%）
倦怠感	—	11（0.11%）	11（0.11%）
*末梢性浮腫	—	2（0.02%）	2（0.02%）
発熱	—	7（0.07%）	7（0.07%）
*口渇	—	1（0.01%）	1（0.01%）
乾燥症	—	7（0.07%）	7（0.07%）
注射部位腫脹	—	3（0.03%）	3（0.03%）
*全身症状	—	1（0.01%）	1（0.01%）
臨床検査	5（5.62%）	20（0.19%）	25（0.24%）
*アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	6（0.06%）	6（0.06%）
*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（1.12%）	3（0.03%）	4（0.04%）
*血中カルシウム増加	1（1.12%）	—	1（0.01%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（2.25%）	7（0.07%）	9（0.09%）
*血中乳酸脱水素酵素増加	—	4（0.04%）	4（0.04%）
*血中尿素増加	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*好酸球数増加	1（1.12%）	3（0.03%）	4（0.04%）
*γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	3（0.03%）	3（0.03%）
*白血球数増加	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*血小板数増加	—	2（0.02%）	2（0.02%）
傷害、中毒および処置合併症	—	9（0.09%）	9（0.09%）
眼窩周囲血腫	—	7（0.07%）	7（0.07%）
皮下血腫	—	1（0.01%）	1（0.01%）
口腔内損傷	—	1（0.01%）	1（0.01%）

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用等は MedDRA/J Ver.12.1 にて集計

1) 注射部位で発現していることから、使用上の注意から予想できると評価した症例を含む

痙性斜頸（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	12	997	1009
調査症例数	174	10645	10819
副作用等の発現症例数	59	508	567
副作用等の発現件数	92	709	801
副作用等の発現症例率	33.91%	4.77%	5.24%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
感染症および寄生虫症	—	10（0.09%）	10（0.09%）
＊気管支炎	—	2（0.02%）	2（0.02%）
＊胃腸炎	—	1（0.01%）	1（0.01%）
帯状疱疹	—	1（0.01%）	1（0.01%）
鼻咽頭炎	—	1（0.01%）	1（0.01%）
肺炎	—	5（0.05%）	5（0.05%）
＊カンジダ性敗血症	—	1（0.01%）	1（0.01%）
＊気道感染	—	1（0.01%）	1（0.01%）
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）	—	1（0.01%）	1（0.01%）
＊大腸癌	—	1（0.01%）	1（0.01%）
血液およびリンパ系障害	—	5（0.05%）	5（0.05%）
＊貧血	—	3（0.03%）	3（0.03%）
＊リンパ節症	—	1（0.01%）	1（0.01%）
＊汎血球減少症	—	1（0.01%）	1（0.01%）
代謝および栄養障害	—	4（0.04%）	4（0.04%）
食欲減退	—	5（0.05%）	5（0.05%）
＊過小食	—	2（0.02%）	2（0.02%）
精神障害	—	6（0.06%）	6（0.06%）
＊譫妄	—	1（0.01%）	1（0.01%）
＊摂食障害	—	2（0.02%）	2（0.02%）
＊気分変化	—	2（0.02%）	2（0.02%）
＊社会恐怖症	—	1（0.01%）	1（0.01%）
神経系障害	1（0.57%）	52（0.49%）	53（0.49%）
＊コリン作動性症候群	—	1（0.01%）	1（0.01%）
＊泣き	—	1（0.01%）	1（0.01%）
浮動性めまい	—	3（0.03%）	3（0.03%）
構語障害	—	2（0.02%）	2（0.02%）
＊ジスキネジー	—	1（0.01%）	1（0.01%）
＊構音障害	1（0.57%）	5（0.05%）	6（0.06%）
＊ジストニー	—	2（0.02%）	2（0.02%）
＊ギラン・バレー症候群	—	1（0.01%）	1（0.01%）
頭痛	—	11（0.10%）	11（0.10%）
＊筋緊張亢進	—	3（0.03%）	3（0.03%）
感覚鈍麻	—	4（0.04%）	4（0.04%）
筋緊張低下	—	3（0.03%）	3（0.03%）
＊不随意性筋収縮	—	1（0.01%）	1（0.01%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

痙性斜頸（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	12	997	1009
調査症例数	174	10645	10819
副作用等の発現症例数	59	508	567
副作用等の発現件数	92	709	801
副作用等の発現症例率	33.91%	4.77%	5.24%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
*麻痺	—	2（0.02%）	2（0.02%）
失神寸前の状態	—	1（0.01%）	1（0.01%）
神経根障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
感覚障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
傾眠	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*会話障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
失神	—	2（0.02%）	2（0.02%）
緊張性頭痛	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*舌の麻痺	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*振戦	—	2（0.02%）	2（0.02%）
*声帯麻痺	—	1（0.01%）	1（0.01%）
第7脳神経麻痺	—	1（0.01%）	1（0.01%）
頭部動揺	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*低酸素性虚血性脳	—	1（0.01%）	1（0.01%）
眼障害	—	4（0.04%）	4（0.04%）
結膜炎	—	1（0.01%）	1（0.01%）
複視	—	1（0.01%）	1（0.01%）
眼瞼下垂	—	1（0.01%）	1（0.01%）
兔眼	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*眼筋麻痺	—	1（0.01%）	1（0.01%）
耳および迷路障害	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*回転性めまい	—	1（0.01%）	1（0.01%）
心臓障害	1（0.57%）	3（0.03%）	4（0.04%）
*急性心筋梗塞	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*心肺停止	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*チアノーゼ	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*心臓発作	1（0.57%）	—	1（0.01%）
血管障害	—	5（0.05%）	5（0.05%）
*潮紅	—	2（0.02%）	2（0.02%）
*低血圧	—	2（0.02%）	2（0.02%）
ショック	—	2（0.02%）	2（0.02%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（1.15%）	42（0.39%）	44（0.41%）
*急性呼吸不全	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*無呼吸発作	—	1（0.01%）	1（0.01%）
誤嚥	—	6（0.06%）	6（0.06%）
*喘息	—	1（0.01%）	1（0.01%）
*息詰まり	—	2（0.02%）	2（0.02%）

瘻性斜頸（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	12	997	1009
調査症例数	174	10645	10819
副作用等の発現症例数	59	508	567
副作用等の発現件数	92	709	801
副作用等の発現症例率	33.91%	4.77%	5.24%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
*息詰まり感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*咳嗽	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*咽喉乾燥	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*発声障害	2 (1.15%)	8 (0.08%)	10 (0.09%)
呼吸困難	—	5 (0.05%)	5 (0.05%)
*低酸素症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*鼻乾燥	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
誤嚥性肺炎	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
*呼吸停止	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
呼吸障害	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
呼吸不全	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
*いびき	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*喘鳴	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
上気道の炎症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
口腔咽頭痛	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
胃腸障害	17 (9.77%)	225 (2.11%)	242 (2.24%)
*便秘	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
下痢	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
嚥下障害	21 (12.07%)	235 (2.21%)	256 (2.37%)
悪心	—	8 (0.08%)	8 (0.07%)
*口腔内分泌物	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*流涎過多	—	18 (0.17%)	18 (0.17%)
*腸の軸捻転	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
嘔吐	—	8 (0.08%)	8 (0.07%)
*舌根沈下	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
肝胆道系障害	—	9 (0.08%)	9 (0.08%)
*肝機能異常	—	7 (0.07%)	7 (0.06%)
*肝障害	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.57%)	23 (0.22%)	24 (0.22%)
脱毛症	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
水疱	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
アレルギー性皮膚炎	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
薬疹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
湿疹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
紅斑	—	6 (0.06%)	6 (0.06%)
そう痒症	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
発疹	1 (0.57%)	10 (0.09%)	11 (0.10%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

瘧疾斜頸（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	12	997	1009
調査症例数	174	10645	10819
副作用等の発現症例数	59	508	567
副作用等の発現件数	92	709	801
副作用等の発現症例率	33.91%	4.77%	5.24%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
蕁麻疹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*皮膚のつっぱり感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (12.64%)	110 (1.03%)	132 (1.22%)
筋力低下	22 (12.64%)	88 (0.83%)	110 (1.02%)
*筋骨格痛	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
筋肉痛	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*頸部痛	—	7 (0.07%)	7 (0.06%)
*側弯症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
重感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*斜頸	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
*開口障害	—	5 (0.05%)	5 (0.05%)
筋緊張	—	4 (0.04%)	4 (0.04%)
*筋骨格硬直	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
*筋骨格不快感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
腎および尿路障害	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*尿閉	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*腎機能障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
生殖系および乳房障害	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*女性化乳房	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
先天性、家族性および遺伝性障害	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*脳性麻痺	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*腸回転異常	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.17%)	85 (0.80%)	94 (0.87%)
無力症	1 (0.57%)	33 (0.31%)	34 (0.31%)
*顔面浮腫	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*異常感	—	6 (0.06%)	6 (0.06%)
*熱感	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*低体温	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
注射部位紅斑	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
注射部位血腫	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
注射部位疼痛	3 (1.72%)	13 (0.12%)	16 (0.15%)
注射部位発疹	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
注射部位反応	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
注射部位熱感	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
倦怠感	3 (1.72%)	14 (0.13%)	17 (0.16%)
*疼痛	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
発熱	1 (0.57%)	12 (0.11%)	13 (0.12%)

瘧疾斜頸（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	12	997	1009
調査症例数	174	10645	10819
副作用等の発現症例数	59	508	567
副作用等の発現件数	92	709	801
副作用等の発現症例率	33.91%	4.77%	5.24%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
*突然死	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*口渇	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
注射部位腫脹	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
臨床検査	24 (13.79%)	28 (0.26%)	52 (0.48%)
*アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.72%)	2 (0.02%)	5 (0.05%)
*アルブミン・グロブリン比異常	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
*アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
*血中ビリルビン増加	2 (1.15%)	1 (0.01%)	3 (0.03%)
*血中カルシウム減少	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
*血中クレアチンホスホキナーゼ異常	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.45%)	10 (0.09%)	16 (0.15%)
*血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.30%)	2 (0.02%)	6 (0.06%)
*好酸球数増加	2 (1.15%)	—	2 (0.02%)
*γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
*尿中ブドウ糖陽性	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
顆粒球数減少	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
*ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	2 (1.15%)	—	2 (0.02%)
*リンパ球数増加	5 (2.87%)	1 (0.01%)	6 (0.06%)
*単球数増加	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
*酸素飽和度低下	—	3 (0.03%)	3 (0.03%)
血小板数減少	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
白血球数減少	1 (0.57%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
*白血球数増加	3 (1.72%)	1 (0.01%)	4 (0.04%)
*単球百分率増加	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*尿中蛋白陽性	1 (0.57%)	—	1 (0.01%)
*トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*血中アルカリホスファターゼ増加	—	2 (0.02%)	2 (0.02%)
*肝酵素上昇	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
握力低下	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
傷害、中毒および処置合併症	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)
*関節脱臼	—	1 (0.01%)	1 (0.01%)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用等は MedDRA/J Ver.14.0 に基づき分類

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

上肢痙縮、下肢痙縮（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	42	106	148
調査症例数	259	995	1254
副作用等の発現症例数	52	18	70
副作用等の発現件数	75	22	97
副作用等の発現症例率	20.08%	1.81%	5.58%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
感染症および寄生虫症	—	1（0.10%）	1（0.08%）
＊気管支炎	—	1（0.10%）	1（0.08%）
血液およびリンパ系障害	2（0.77%）	—	2（0.16%）
＊汎血球減少症	1（0.39%）	—	1（0.08%）
＊赤血球増加症	2（0.77%）	—	2（0.16%）
代謝および栄養障害	1（0.39%）	—	1（0.08%）
＊低ナトリウム血症	1（0.39%）	—	1（0.08%）
神経系障害	6（2.32%）	2（0.20%）	8（0.64%）
＊運動失調	1（0.39%）	—	1（0.08%）
痙攣	—	1（0.10%）	1（0.08%）
浮動性めまい	1（0.39%）	—	1（0.08%）
＊構音障害	—	1（0.10%）	1（0.08%）
＊てんかん	1（0.39%）	—	1（0.08%）
感覚鈍麻	1（0.39%）	—	1（0.08%）
＊錯感覚	2（0.77%）	—	2（0.16%）
感覚障害	1（0.39%）	—	1（0.08%）
眼障害	2（0.77%）	2（0.20%）	4（0.32%）
＊眼瞼痙攣	1（0.39%）	—	1（0.08%）
複視	—	2（0.20%）	2（0.16%）
羞明	1（0.39%）	—	1（0.08%）
血管障害	1（0.39%）	1（0.10%）	2（0.16%）
＊失血	1（0.39%）	—	1（0.08%）
ショック	—	1（0.10%）	1（0.08%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（1.16%）	—	3（0.24%）
＊発声障害	2（0.77%）	—	2（0.16%）
＊拘束性肺疾患	1（0.39%）	—	1（0.08%）
胃腸障害	1（0.39%）	1（0.10%）	2（0.16%）
＊口内炎	—	1（0.10%）	1（0.08%）
嘔吐	1（0.39%）	—	1（0.08%）
肝胆道系障害	2（0.77%）	—	2（0.16%）
＊肝機能異常	2（0.77%）	—	2（0.16%）
皮膚および皮下組織障害	3（1.16%）	1（0.10%）	4（0.32%）
水疱	1（0.39%）	—	1（0.08%）
湿疹	1（0.39%）	—	1（0.08%）
紅斑	1（0.39%）	—	1（0.08%）
蕁麻疹	—	1（0.10%）	1（0.08%）

上肢痙縮、下肢痙縮（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	42	106	148
調査症例数	259	995	1254
副作用等の発現症例数	52	18	70
副作用等の発現件数	75	22	97
副作用等の発現症例率	20.08%	1.81%	5.58%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
筋骨格系および結合組織障害	10（3.86%）	3（0.30%）	13（1.04%）
関節痛	1（0.39%）	—	1（0.08%）
* 背部痛	1（0.39%）	—	1（0.08%）
筋痙縮	1（0.39%）	—	1（0.08%）
筋力低下	1（0.39%）	3（0.30%）	4（0.32%）
筋肉痛	3（1.16%）	—	3（0.24%）
四肢痛	1（0.39%）	—	1（0.08%）
重感	2（0.77%）	—	2（0.16%）
一般・全身障害および投与部位の状態	23（8.88%）	6（0.60%）	29（2.31%）
無力症	3（1.16%）	1（0.10%）	4（0.32%）
歩行障害	1（0.39%）	—	1（0.08%）
注射部位内出血	1（0.39%）	—	1（0.08%）
注射部位紅斑	2（0.77%）	—	2（0.16%）
注射部位出血	3（1.16%）	—	3（0.24%）
注射部位疼痛	8（3.09%）	4（0.40%）	12（0.96%）
注射部位発疹	—	2（0.20%）	2（0.16%）
* 注射部位反応	1（0.39%）	—	1（0.08%）
* 局所腫脹	1（0.39%）	—	1（0.08%）
* 末梢性浮腫	2（0.77%）	—	2（0.16%）
* 疼痛	—	1（0.10%）	1（0.08%）
* 注射部位変色	1（0.39%）	—	1（0.08%）
注射部位腫脹	—	1（0.10%）	1（0.08%）
* 投与部位疼痛	1（0.39%）	—	1（0.08%）
臨床検査	10（3.86%）	—	10（0.80%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.39%）	—	1（0.08%）
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.39%）	—	1（0.08%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6（2.32%）	—	6（0.48%）
* 血中乳酸脱水素酵素増加	1（0.39%）	—	1（0.08%）
* 血中尿素増加	1（0.39%）	—	1（0.08%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.39%）	—	1（0.08%）
* 握力低下	1（0.39%）	—	1（0.08%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

上肢痙縮、下肢痙縮（つづき）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	42	106	148
調査症例数	259	995	1254
副作用等の発現症例数	52	18	70
副作用等の発現件数	75	22	97
副作用等の発現症例率	20.08%	1.81%	5.58%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）		
傷害、中毒および処置合併症	3（1.16%）	2（0.20%）	5（0.40%）
転倒	1（0.39%）	—	1（0.08%）
*上腕骨骨折	1（0.39%）	—	1（0.08%）
*靱帯捻挫	1（0.39%）	1（0.10%）	2（0.16%）
*橈骨骨折	1（0.39%）	—	1（0.08%）
*擦過傷	1（0.39%）	—	1（0.08%）
挫傷	1（0.39%）	—	1（0.08%）
*剥離骨折	—	1（0.10%）	1（0.08%）

＊：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用等は MedDRA/J Ver.17.0 に基づき分類

上肢痙縮 400 単位（承認時〔用法及び用量変更〕）

調査施設数	38
調査症例数	124
副作用等の発現症例数	2
副作用等の発現症例率	2%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（＜1%）
注射部位腫脹	1（＜1%）
筋骨格系および結合組織障害	1（＜1%）
筋力低下	1（＜1%）

MedDRA/J Ver. 21.1 に基づき分類

原発性腋窩多汗症（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計
調査施設数	14	30
調査症例数	144	437
副作用等の発現症例数	3	10
副作用等の発現件数	6	11
副作用等の発現症例率	2.08%	2.29%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
傷害、中毒および処置合併症	3（2.08%）	5（1.14%）
代償性発汗	5（3.47%）	5（1.14%）
筋骨格系および結合組織障害	1（0.69%）	—
四肢痛	1（0.69%）	—
神経系障害	—	1（0.23%）
感覚鈍麻	—	1（0.23%）
血管障害	—	1（0.23%）
ほてり	—	1（0.23%）
生殖系および乳房障害	—	1（0.23%）
* 乳頭痛	—	1（0.23%）
一般・全身障害および投与部位の状態	—	3（0.69%）
* 異常感	—	1（0.23%）
注射部位紅斑	—	1（0.23%）
注射部位疼痛	—	1（0.23%）

*：「使用上の注意」から予測できない副作用
MedDRA/J Ver.20.0 に基づき分類

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

斜視（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計
調査施設数	10	45
調査症例数	41	351
副作用等の発現症例数	11	96
副作用等の発現件数	16	126
副作用等の発現症例率	26.83%	27.35%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
感染症および寄生虫症	—	1（0.28%）
ヘルペス眼感染	—	1（0.28%）
神経系障害	—	3（0.85%）
頭痛	—	1（0.28%）
感覚鈍麻	—	1（0.28%）
* 坐骨神経痛	—	1（0.28%）
眼障害	10（24.39%）	92（26.21%）
角膜びらん	—	1（0.28%）
複視	3（7.32%）	1（0.28%）
眼痛	—	1（0.28%）
眼瞼下垂	7（17.07%）	70（19.94%）
* 散瞳	—	1（0.28%）
* 眼筋麻痺	1（2.44%）	—
斜視	2（4.88%）	34（9.69%）
* 結膜充血	1（2.44%）	—
眼部不快感	—	1（0.28%）
眼運動障害	1（2.44%）	7（1.99%）
筋骨格系および結合組織障害	—	1（0.28%）
* 筋骨格痛	—	1（0.28%）
四肢痛	—	1（0.28%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（2.44%）	2（0.57%）
* 異常感	—	2（0.57%）
倦怠感	—	1（0.28%）
* 治療効果増強	1（2.44%）	—
臨床検査	—	1（0.28%）
血圧低下	—	1（0.28%）

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

MedDRA/J Ver.21.1 に基づき分類

痙攣性発声障害（再審査終了時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計
調査施設数	8	63
調査症例数	24	834
副作用等の発現症例数	19	48
副作用等の発現症例率	79.2%	5.8%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
感染症及び寄生虫症	—	2（0.2%）
誤嚥性肺炎	—	2（0.2%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19（79.2%）	44（5.3%）
誤嚥	1（4.2%）	3（0.4%）
息詰まり	—	6（0.7%）
発声障害	18（75.0%）	43（5.2%）
しゃっくり	1（4.2%）	—
胃腸障害	9（37.5%）	7（0.8%）
嚥下障害	9（37.5%）	7（0.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（8.3%）	—
倦怠感	1（4.2%）	—
注射部位不快感	1（4.2%）	—

MedDRA/J/22.1 に基づき分類

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

過活動膀胱（承認時）

調査施設数	45
調査症例数	232
副作用等の発現症例数	59
副作用等の発現症例率	25%
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合)
腎および尿路障害	27 (12%)
排尿困難	14 (6%)
尿閉	12 (5%)
膀胱痛	1 (<1%)
血尿	1 (<1%)
臨床検査	16 (7%)
残尿量増加	14 (6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1%)
感染症および寄生虫症	23 (10%)
尿路感染	17 (7%)
膀胱炎	9 (4%)
胃腸障害	2 (<1%)
下腹部痛	2 (<1%)
耳および迷路障害	1 (<1%)
回転性めまい	1 (<1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1%)
発熱	1 (<1%)
神経系障害	1 (<1%)
構語障害	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1%)
寝汗	1 (<1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1%)
間質性肺疾患	1 (<1%)

MedDRA/J Ver. 21.1 に基づき分類

神経因性膀胱（承認時）

調査施設数	7
調査症例数	21
副作用等の発現症例数	1
副作用等の発現症例率	5%
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合)
腎および尿路障害	1 (5%)
尿閉	1 (5%)

MedDRA/J Ver. 21.1 に基づき分類

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 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。

13.1.2 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。[1.6、8.4、9.1.4、15.2.2 参照]

13.2 処置

13.2.1 必要に応じて入院を考慮すること。

13.2.2 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

（解説）

13.1.1、13.1.2 用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、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発現することがあり、その症状や兆候は本剤の投与直後に発現しないこともある。また、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。

また、動物実験における遠隔筋への影響については、「12. その他の注意 (2) 非臨床試験に基づく情報」の項 15.2.2 参照のこと。

13.2.2 抗毒素は、ボツリヌス毒素が神経筋接合部での薬効を発現するために結合する膜受容体への結合を阻止することにより抗毒素作用を発揮する。したがって本剤がすでに膜受容体へ結合し、中毒症状が発現した状態で投与しても無効であることから設定した。

ボトックス注用に対する抗毒素の効果についてのデータはないので、過量投与により抗毒素を使用する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上使用すること。

参考までに、オーストラリアのボトックス添付文書では、30 分以内の抗毒素投与を推奨している。

またアメリカでは、小児に対しては、抗毒素に対する過敏症反応が懸念されているためウマ抗毒素の投与は推奨されていない。なお、日本で準備されている抗毒素は、ウマ抗毒素のみである。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

- (1) 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量 (日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50 単位	1.0mL	5.0 単位/0.1mL
	2.0mL	2.5 単位/0.1mL
	4.0mL	1.25 単位/0.1mL
	5.0mL	1.0 単位/0.1mL
100 単位	1.0mL	10.0 単位/0.1mL
	2.0mL	5.0 単位/0.1mL
	4.0mL	2.5 単位/0.1mL
	8.0mL	1.25 単位/0.1mL
	10.0mL	1.0 単位/0.1mL

神経因性膀胱への投与に際し、本剤 200 単位を 30mL の薬液として調製する場合は、①100 単位バイアル 2 本をそれぞれ 6mL の日局生理食塩液で溶解し、②合計 12mL の薬液を 3 本の 10mL シリンジに 4mL ずつ吸引した後、③各シリンジに追加で 6mL の日局生理食塩液を吸引する。3 本のシリンジはそれぞれ薬液 10mL（約 67 単位）を含有する。[7.31 参照]

- (2) バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。
- (3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- (4) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱〉

- (1) 用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

- (2) 用法及び用量に示すとおり、皮内にのみ注射すること。

14.2.2 投与時期

〈痙攣性発声障害〉

全身麻酔の必要な手術を予定している患者においては、本剤の作用による声帯の弛緩が周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性があるため、手術が終了してから本剤を投与することが望ましい。

14.3 廃棄時の注意

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

14.4 汚染時の注意

14.4.1 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。

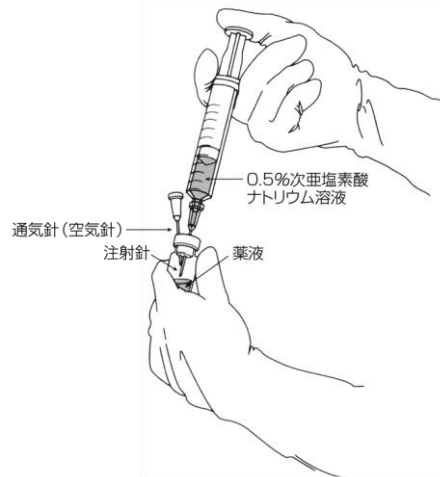
(1) 溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。

(2) 溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

14.4.2 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

14.4.3 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

・ボトックス注用 50 単位／100 単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。

失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

薬液の触れた器具等も同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

(解説)

本剤の安全で効果的な使用のため、適切な調製、投与部位・投与時期の選択、失活・廃棄が重要である。また、本剤は開栓状態における温度及び紫外線に対して比較的不安定であることから、冷所保存し、用時速やかに使用することが必要であるため設定した。

14.1.1

(1)、(2) 本剤の国内臨床試験での調製濃度をもとに、使用される日局生理食塩液の量を設定した。投与する液量（容量）が多くなると目的以外の筋肉に拡散するおそれがあるので注意すること。また、本剤は、未開封状態では陰圧に保たれている。陰圧状態が保たれている場合は、日局生理食塩液を充填した注射針を瓶に差し込むと、シリンジを押さなくても自然に日局生理食塩液が瓶の中に注入される。自然に日局生理食塩液が注入されない場合は、陰圧状態が保持されていないので、使用を避けること。

神経因性膀胱に対して投与する際は、本剤 200 単位を 30mL の薬液として調製することが推奨されているため、表外に調製方法を記載した。

(3) 本剤は、化学的に不安定な蛋白質であるので、調製時に泡立たせたり、激しく攪拌すると変性するおそれがある。

(4) 本剤は、化学的に不安定な蛋白質で、保存剤を添加していない。液体の状態では化学的にさらに不安定となり、また、調製後に凍結させた場合の安定性は確立されていないので、調製後は速やかに使用するよう特に注意するために設定した。

14. 2. 1 本剤は適応により投与経路が異なるので注意すること。

「筋肉内に注射」する適応	「皮内に注射」する適応
眼瞼痙攣 片側顔面痙攣 痙攣性斜頸 上肢痙縮 下肢痙縮 斜視 痙攣性発声障害 過活動膀胱 神経因性膀胱	重度の原発性腋窩多汗症

14. 2. 2 全身麻酔においては、中枢神経機能を抑制して意識や痛覚が喪失し、誤嚥を防ぐ気道防御反射が抑制される。また、イソフルランや笑気等の吸入麻酔薬は術後に嘔吐を誘発するため、誤嚥を起こす可能性が高まる。周術期において内喉頭筋に本剤を注射した場合は内喉頭筋が弛緩し、誤嚥等のリスクが増加する可能性があるためと推測されるため設定した。

14. 3 本剤の使用後は、蛋白質である本剤を変性させて、その薬効を確実に失活させるために、残った薬液には、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えること。薬液が付着した器具類についても、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液に浸して失活させること。

14. 4 汚染時にも、本剤の薬効を確実に失活させるために、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液にて処理すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。

15. 1. 2 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。[8.7 参照]

15. 1. 3 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。[2.2、8.2.5、9.4.1、9.5、15.2.1 参照]

(解説)

15. 1. 1 国内外において本剤投与後に不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害が報告されている。因果関係は明確ではないが、致命的な転帰に至った症例も報告されており、心血管系障害という重要な情報と位置づけられることから設定した。

15. 1. 2 海外において、本剤による眼瞼痙攣の治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告がある。また、眼輪筋よりもさらに視神経に近い外眼筋へ本剤を投与した際に視神経萎縮が発生する可能性もある。そのため、眼輪筋又は外眼筋への投与に際し注意を喚起するために設定した。

15. 1. 3 海外において、本剤投与後に妊娠中であつたことが判明した痙攣性斜頸患者において、胎児の死亡が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。[2.2、8.2.5、9.4.1、9.5、15.1.3 参照]

15.2.2 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。[1.6、8.4、9.1.4、13.1.2 参照]

15.2.3 膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内^注に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた⁶³⁾。

注) 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対して承認されている本剤の用法は「排尿筋に注射」である。

(解説)

15.2.1 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者、(5) 妊婦」の項参照

15.2.2、15.2.3 ラット及びサルを用いた本剤の反復投与毒性試験において以下の結果が得られたため、設定した。

ラット：右腓腹筋の臓器重量低下、右腓腹筋、右大腿二頭筋及び腹筋の筋組織の変性及び萎縮、精巣の変性が認められた。これらの変化は回復期間中に部分的もしくは完全に回復していた（投与部位：左腓腹筋）。

サル：左大腿四頭筋、左ヒラメ筋及び左脛骨筋の筋萎縮並びに右腓腹筋の筋重量減少が認められた（投与部位：左腓腹筋）。また、前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内へ投与した際に、膀胱結石が用量依存的に認められた。（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」の項参照）

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、体性神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系について検討を行ったが、本剤による影響はみられなかった。一般症状及び行動並びに泌尿器系に対しては、影響がみられたが、一般症状及び行動に対する作用は、本剤の薬効薬理作用である骨格筋弛緩作用によるものと考えられる。また、尿酸排泄増加については、高用量群のみで認められているが、体重増加抑制などによる二次的な影響とも推測され、臨床的な影響はないものと考えられる。

(社内資料)

試験項目	動物	実験方法 (投与経路・投与量)	試験成績
一般症状及び行動に対する作用			
一般症状観察	マウス	一般症状及び行動観察 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg 群で投与 24 時間後から跛行と後肢筋緊張の低下及び投与部位側の膨隆が認められた。 1 週間後の観察において 10 単位/kg 群では四肢筋、躯幹筋及び腹筋の緊張力低下並びに後肢の引きずり行動がみられた。また、対照群と比較して体重増加抑制を示した。
腹部膨隆の追加観察 (一般症状観察で認められた腹部膨隆と投与容量との関係を検討)	マウス	腹部膨隆の観察 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 2mL/kg [10 単位/kg]、10mL/kg [10 単位/kg]、0.1%Evan's Blue [10mL/kg])	被験薬投与群ではいずれの容量も腹部、及び投与側の左鼠径部の皮下に膨隆が確認された。 末梢神経には影響は認められなかったが、骨格筋の一部に限局した contraction band の形成、筋原線維の配列の乱れ及び Z 帯の不明瞭化が認められた。
中枢神経系に及ぼす影響			
自発運動量	マウス	自発運動量計量装置にて 3 分測定 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、投与後 1 週間まで影響なし。
麻酔作用	マウス	ヘキソバルビタール誘発睡眠 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、投与後 1 週間まで影響なし。
電撃痙攣	マウス	間代性/強直性伸展痙攣の発生 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、投与後 1 週間まで影響なし。
ペンテトラゾル誘発痙攣 (協力、拮抗作用)	マウス	間代性/強直性伸展痙攣の発生 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、投与後 1 週間まで影響なし。

試験項目	動物	実験方法 (投与経路・投与量)	試験成績
中枢神経系に及ぼす影響			
痛覚	ラット	圧刺激法 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 1 週間まで影響なし。
体温	ラット	直腸温 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 1 週間まで影響なし。
体性神経系に及ぼす影響			
筋弛緩作用	マウス	懸垂試験 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 120 分まで影響なし。
坐骨神経・ 腓腹筋標本	ラット	直接/間接刺激 (<i>in vivo</i> ・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 60 分まで影響なし。
横隔膜神経・ 横隔膜標本	ラット	直接/間接刺激 (<i>in vitro</i> ・生食対照、 0.01、0.1、1 単位/mL)	1 単位/mL までの用量では、影響なし。
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響			
摘出回腸 (agonist 収縮)	モル モット	単独作用/アセチルコリン、ヒスタミン、 塩化バリウム、セロトニン収縮 (<i>in vitro</i> ・生食対照、 0.01、0.1、1 単位/mL)	1 単位/mL までの用量では、影響なし。
瞳孔径	ウサギ	瞳孔径測定 Pulewka 法 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 120 分まで影響なし。
瞬膜	ネコ	電気刺激後、瞬膜収縮/血圧/心拍数 測定 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 120 分まで影響なし。
呼吸・循環器系に及ぼす影響			
呼吸・血圧・心拍 数・心電図・血流量	イヌ	麻酔下、呼吸/血圧/心拍数/心電図/ 大腿動脈の血流量測定 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、投与後 120 分まで、呼吸回数/血圧/心拍数/血流量に 影響なし。 心電図 PR 間隔が、10 単位/kg 投与 10 分後に有意な短縮。 心電図 QT 間隔が、1 単位/kg 投与 10 分 後、10 単位/kg では投与前、投与 5、10、 15、60、120 分後に有意な短縮。 投与後 1 週間では、10 単位/kg までの用 量で影響なし。
消化器系に及ぼす影響			
胃腸管内輸送能	マウス	炭末輸送能 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、 投与後 1 週間まで影響なし。
泌尿器系に及ぼす影響			
水及び 電解質代謝	ラット	尿量、電解質排泄 (Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-)、 尿酸排泄 (大腿二頭筋筋肉内・生食対照、 0.1、1、10 単位/kg)	10 単位/kg までの用量では、尿量及び各 電解質への影響はみられなかった。1 週 間後の測定において、10 単位/kg 群で尿 酸排泄の増加 (26%) がみられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

A 型ボツリヌス毒素の LD₅₀ (単位/kg) は下表のとおりであった。サル腓腹筋内投与では、24 単位/kg まで検討したが、死亡例はみられず、無影響量は 4 単位/kg であった。また、ラット及びサルの排尿筋内投与時の最大耐量はそれぞれ 50 単位/kg 及び 24 単位/kg であった。サルの子宮投与では 6 単位/kg で影響は認められなかった。サルの前立腺部尿道及び直腸への投与では 4 例中 1 例で膀胱結石が認められた。

(社内資料)

動物	投与経路投与量 (単位/kg)	LD ₅₀ 値 (単位/kg)		一般症状
		雄	雌	
ラット (Sprague-Dawley 7～8 週齢)	左腓腹筋筋肉内 5、50、100、150	100.0	96.2	紅涙、脱水、うずくまり姿勢、 立毛、粗毛、肛門周囲の汚れ、 削瘦、後肢先端の彎曲、後肢引 きずり歩行、左腹部膨隆、左後 肢の跛行等
	尾静脈内 5、25、50、100	50.0	57.2	紅涙、脱水、うずくまり姿勢、 立毛、粗毛、肛門周囲の汚れ、 削瘦、後肢先端の彎曲、後肢引 きずり歩行、呼吸困難等
サル (Cynomolgus)	左腓腹筋筋肉内 4、8、24			呼吸困難、振戦

動物	投与経路投与量 (単位/kg)	最大耐量 (単位/kg)	一般症状
ラット (Sprague-Dawley)	排尿筋内 10、50、100	50	頻呼吸、円背位、歩行異常、立毛、 色素涙、削瘦等
サル (Cynomolgus、雌)	排尿筋内 12、24、36	36	体重減少
サル (Cynomolgus、雌)	子宮 6		影響なし
サル (Cynomolgus、雄)	前立腺部尿道及び直腸、又は 膀胱壁 (底部) 及び左精囊 6.8		前立腺部尿道及び直腸に投与した 4 例中 1 例で膀胱結石が認められ た。

(2) 反復投与毒性試験

A 型ボツリヌス毒素の反復投与毒性試験を実施するにあたり、本剤の主たる薬理作用である筋弛緩作用の持続時間が数週間から数ヵ月と長く、再投与まで日数を要することより、ラット（4、8、12、16、24 単位/kg、1 回/月・6 ヶ月+2 ヶ月回復期間、左腓腹筋筋肉内）及びサル（4、8、16 単位/kg、1 回/2 ヶ月・1 年間+3 ヶ月回復期間、左腓腹筋筋肉内）への間欠投与を行った。また、排尿筋に投与したときの局所及び全身への影響を評価するため、サル（12、24、36 単位/kg、3 ヶ月間隔で最大 4 回、排尿筋内）に反復投与した。ラットでは、すべての投与群において、左後肢の先端彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行及び左下腹部の膨満、一過性の体重増加抑制、抗体産生、左右腓腹筋の重量低下、左右腓腹筋、左右大腿二頭筋及び腹筋の筋組織の変性及び萎縮、左腓腹筋の運動終末板の破壊、神経再生が認められた。また、24 単位/kg 群では精巢の変性が認められた。多くの変化は可逆的であり、左腓腹筋の萎縮以外は回復期間中に部分的もしくは完全に回復していた。A 型ボツリヌス毒素の主たる薬理作用である筋弛緩作用に起因する筋麻痺による影響を除いた無毒性量は 16 単位/kg であると考えられた。

サルでは、すべての投与群において、投与部位である左腓腹筋の筋萎縮及び巣状変性が認められた。8 単位/kg 以上で体重増加抑制作用がみられたことから、無毒性量は 4 単位/kg であると考えられた。また、サルに 8、12、16 単位/kg を左右腓腹筋の内・外側頭部及び左右大腿二頭筋に 6 等分し、3 ヶ月に 1 回、1 年間、間欠投与（計 5 回）を行った。その結果、本剤の局所的な薬理作用による投与部位及び周辺筋肉の肉眼的あるいは組織学的小型化・萎縮に基づく後肢の脱力、運動障害を伴う姿勢・歩行異常等が認められた。いずれも本剤の薬理作用に基づくものであったことから、無毒性量は 16 単位/kg と考えられた。

サルの排尿筋に反復投与したときの局所及び全身への影響を評価するため、雌雄各 4 匹のカニクイザルに 12、24、36 単位/kg を排尿筋に約 3 ヶ月間隔で最大 4 回、超音波ガイド下で経腹的に投与した結果、24 単位/kg 以上の群で早期死亡／安楽死、眼瞼下垂、呼吸困難及び横隔膜・大腿部の骨格筋病変が認められ、無毒性量は 12 単位/kg と推定された。また、膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの前立腺内反復投与試験（8、12、20 単位/kg）において、12 単位/kg 投与群で 6 例中 1 例、20 単位/kg 投与群で 6 例中 2 例に膀胱結石が認められたが、腎臓、膀胱及び尿道に投与に関連した他の組織学的変化はみられず、血液生化学的検査及び尿検査で異常は認められなかったことから、本試験でみられた結石は腎障害及び代謝障害に基づくものではないことが示唆された。

(社内資料)

(3) 遺伝毒性試験

変異原性

試験	使用細胞 動物種	投与量又は濃度	結果
復帰突然 変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	<i>in vitro</i> 0.143、0.429、1.43、4.29、14.3、42.9 単位/プレート	代謝活性化系 有：陰性 無：陰性
遺伝子突然 変異試験	チャイニー ズ・ハムスター 卵巣細胞	<i>in vitro</i> 0.430、2.15、4.30、10.8、21.5、32.3、 43.0 単位/mL	代謝活性化系 有：陰性 無：陰性
染色体 異常試験	チャイニー ズ・ハムスター 卵巣細胞	<i>in vitro</i> 4.3、14.3、43.0 単位/mL	代謝活性化系 有：陰性 無：陰性
小核試験	マウス	筋肉内 0.075、0.375、0.750 単位/個体	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

動物種	投与量、投与経路、 投与回数	結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		
ラット	4, 8, 16 単位/kg、 左大腿四頭筋筋肉内 ♂：交配 28、14 日前及び交配日の 計 3 回間欠投与 ♀：交配 15 日前及び交配日の 計 2 回間欠投与	一般毒性学的無毒性量： 4 単位/kg 未満（すべての投与群で一般状態の変化、 体重増加・摂餌量の抑制） 生殖に及ぼす無毒性量： ♂では 4 単位/kg（8 及び 16 単位/kg で授胎率の低下） ♀では 8 単位/kg（16 単位/kg で発情期間の延長及び 受胎率の低下）
胚・胎児発生への影響に関する試験		
ラット	♀：4, 8, 16 単位/kg、 左大腿四頭筋筋肉内、 妊娠 5 日及び 13 日の 計 2 回間欠投与	一般毒性学的無毒性量： 4 単位/kg 未満（すべての投与群で一般状態の変化、 体重増加・摂餌量の抑制） 生殖及び胎児の発生に関する無毒性量： 4 単位/kg（8 単位/kg 以上で胎児の体重低値）
ラット	♀：0.5, 1, 4, 8 単位/kg、 右腓腹筋筋肉内、 妊娠 6～17 日連日投与	一般毒性学的無毒性量： 0.5 単位/kg/日未満（すべての投与群で体重増加抑制） 生殖及び胎児の発生に関する無毒性量： 1 単位/kg/日（4 単位/kg/日以上で胎児の体重減少、骨 化遅延）
ラット	♀：1, 4, 16 単位/kg、 左腓腹筋筋肉内、 妊娠 3、6、9、12 あるいは 15 日に単回投与	一般毒性学的無毒性量： 4 単位/kg 未満（すべての投与群で後肢先端の弯曲、 跛行及び握力減少） 生殖及び胎児の発生に関する無毒性量： 16 単位/kg（いずれの投与群も影響なし）
ウサギ	♀：0.063, 0.125, 0.25, 0.5 単位/kg、 右腓腹筋筋肉内、 妊娠 6～18 日連日投与	一般毒性学的無毒性量： 0.125 単位/kg/日（0.25 単位/kg/日以上で体重増加・摂 餌量抑制、0.5 単位/kg/日で後肢の萎縮、蹠行性歩行、 排便量の減少又は便の無排泄、軟便又は水様便、削 瘦、自発運動の低下、毛繕いの消失） 生殖及び胎児の発生に関する無毒性量： 0.25 単位/kg/日（0.5 単位/kg/日以上で胎児の体重減 少、骨化遅延）
マウス	♀：4, 8, 16 単位/kg、 左大腿四頭筋筋肉内、 妊娠 5 日及び 13 日の 計 2 回間欠投与	一般毒性学的無毒性量： 4 単位/kg 未満（すべての投与群で一般状態の変化） 生殖及び胎児の発生に関する無毒性量： 4 単位/kg（8 単位/kg 以上で胎児の前後肢の指節骨・ 足根骨の骨化数減少）
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験		
ラット	♀：4, 8, 16 単位/kg、 左右いずれかの大腿四頭筋 筋肉内、 妊娠 5 日、13 日及び授乳 7 日の 計 3 回間欠投与	一般毒性学的無毒性量： 4 単位/kg 未満（すべての投与群で妊娠及び授乳期を 通じて、一般状態の変化、体重増加・摂餌量の抑制） 生殖に及ぼす無毒性量： 16 単位/kg（母動物の生殖能に影響なし） 次世代の出生児の成長、行動などに対する無毒性量： 4 単位/kg（8 及び 16 単位/kg で授乳 14 日目の体重低 値、16 単位/kg で出生率の低下）

(6) 局所刺激性試験

試験	動物種	投与量	結果
眼・眼粘膜刺激性試験	ウサギ	単回点眼 20 単位/0.1mL	投与後 14 日間の観察にて、 影響なし
皮膚一次刺激性試験	ウサギ 正常皮膚 及び 損傷皮膚	単回塗布 10、20 単位/0.1mL	24 時間塗布閉塞にて、 影響なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

試験	動物種	種投与経路、投与量	結果
全身アナフィラキシー反応	モルモット	(感作) 左大腿筋筋肉内、 2、4 単位/kg、1 回/週計 2 回 (誘発) 静脈内、 8 単位/kg	陰性
PCA 反応	マウス ラット	(感作) マウス：左大腿筋筋肉内、 4、8 単位/kg、1 回/週計 2 回 (誘発) ラット：静脈内、 12 単位/kg	陰性
間接赤血球凝集反応	マウス	左大腿筋筋肉内、 4、8 単位/kg、1 回/週計 2 回	陰性 (CFA を用いた場合：陽性)

2) 精巣毒性

ラット 6 ヶ月反復（間欠）投与毒性試験において、最高用量群 24 単位/kg で精細管の狭窄化、精巣細胞の壊死及びセルトリ細胞による貪食を主徴とする精巣の変性が、特に投与反対側の精巣にみられたことから、追加試験を実施した。

動物種	投与濃度	結果
ラット	左腓腹筋筋肉内 2～3 回投与 24 単位/kg	投与反対側に鼠径部停留精巣が好発
	左精巣内単回投与 24 単位/kg	投与側及び反対側の精巣に停留精巣に類似した変性

精巣内直接投与において、①動物の一般状態が悪化した時期に、左右の精巣が上昇したことが肉眼的に観察され、同時期に剖検された動物において、精巣の鼠径部停留が病理学的検査によっても観察されたこと、②その組織変化は外科的停留精巣群にみられた変化に類似していたこと、③片側精巣内に投与した本剤が他側精巣に直接拡散することは考えにくいこと、④腓腹筋投与において、本剤投与反対側に高頻度に精巣病変がみられたことより、精巣病変は、一般状態の悪化に起因した停留精巣による二次的な変化によるものと示唆される。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ボトックス注用 50 単位、ボトックス注用 100 単位

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：A 型ボツリヌス毒素

生物由来成分、毒薬

2. 有効期間

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）：包装に使用期限を表示

3. 包装状態での貯法

5℃以下で保存

保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱いについて

1) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に 0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

2) 汚染時

a) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。

・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。

・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

b) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

c) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：GSK 医療関係者向け情報サイト (<https://gskpro.com/ja-jp/resource/> 参照)

・過活動膀胱及び神経因性膀胱：患者冊子（過活動膀胱・神経因性膀胱ハンドブック）

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

（「I. 概要に関する項目 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ボトックスビスタ注用 50 単位

同 効 薬：A 型ボツリヌス毒素製剤（インコボツリヌストキシン A）、B 型ボツリヌス毒素製剤

7. 国際誕生年月日

1989 年 12 月 29 日、アメリカ

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ボトックス注用 50 単位

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ^{注)} ボトックス注 50	2008 年 10 月 6 日	22000AMX02174	2008 年 12 月 18 日	2009 年 2 月 23 日
新販売名 ボトックス注用 50 単位	2009 年 3 月 12 日	22100AMX00488	2009 年 9 月 25 日	

注) 経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日

ボトックス注用 100 単位

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ^{注)} ボトックス注 100	1996 年 10 月 9 日	20800AMY10114	1997 年 4 月 1 日	1997 年 4 月 15 日
新販売名 ボトックス注用 100 単位	2009 年 3 月 12 日	22100AMX00489	2009 年 9 月 25 日	

注) 経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

片側顔面痙攣：2000 年（平成 12 年）1 月 18 日

痙攣性斜頸：2001 年（平成 13 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（平成 21 年）2 月 23 日

上肢痙縮、下肢痙縮：2010 年（平成 22 年）10 月 27 日

重度の原発性腋窩多汗症：2012 年（平成 24 年）11 月 21 日

斜視：2015 年（平成 27 年）6 月 26 日

痙攣性発声障害：2018 年（平成 30 年）5 月 25 日

上肢痙縮に対する用法及び用量変更：2019 年（令和元年）12 月 20 日

過活動膀胱、神経因性膀胱：2019 年（令和元年）12 月 20 日

上肢痙縮及び下肢痙縮に対する小児の用法及び用量追加：2024 年（令和 6 年）6 月 24 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ボトックス注用 100 単位：眼瞼痙攣

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：平成 21 年（2009 年）6 月 19 日〕

ボトックス注用 50 単位・同 100 単位：片側顔面痙攣

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：平成 24 年（2012 年）3 月 26 日〕

ボトックス注用 50 単位・同 100 単位：痙攣性斜頸

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：平成 25 年（2013 年）6 月 13 日〕

ボトックス注用 50 単位・同 100 単位：上肢痙縮、下肢痙縮

薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：平成 28 年（2016 年）6 月 24 日〕

ボトックス注用 50 単位・同 100 単位：重度の原発性腋窩多汗症

薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：令和 2 年（2020 年）6 月 25 日〕

ボトックス注用 50 単位・同 100 単位：斜視

薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：令和 2 年（2020 年）12 月 24 日〕

ボトックス注用 50 単位・同 100 単位：痙攣性発声障害

薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔再審査結果通知年月日：令和 5 年（2023 年）6 月 28 日〕

11. 再審査期間

眼瞼痙攣 10 年：1996 年 10 月 9 日～2006 年 10 月 8 日（満了）

片側顔面痙攣 10 年：2000 年 1 月 18 日～2010 年 1 月 17 日（満了）

痙攣性斜頸 10 年：2001 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 19 日（満了）

上肢痙縮、下肢痙縮 4 年：2010 年 10 月 27 日～2014 年 10 月 26 日（満了）

重度の原発性腋窩多汗症 6 年：2012 年 11 月 21 日～2018 年 11 月 20 日（満了）

斜視 4 年：2015 年 6 月 26 日～2019 年 6 月 25 日（満了）

痙攣性発声障害 4 年：2018 年 5 月 25 日～2022 年 5 月 24 日（満了）

過活動膀胱、神経因性膀胱 6 年：2019 年 12 月 20 日～2025 年 12 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS1 コード (販売包装単位)
ボトックス 注用 50 単位	1229404D1020	1229404D1020	1189353010102	621893501	14987246742051
ボトックス 注用 100 単位	1229404D2026	1229404D2026	1017366020102	620173601	14987246742068

14. 保険給付上の注意

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について（保医発 0624 第 1 号 令和 6 年 6 月 24 日）

1. 効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項の一部改正について

(1) 「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正について」（平成 20 年 12 月 18 日付け保医発第 1218001 号）の記の 2 の (2) の①及び②を次のように改める。

①本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素であり、警告において、「用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱以外には使用しないこと」、また、重要な基本的注意において、「これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと」とされているので、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱に使用した場合に限り算定するものであること。

②警告において、本剤を眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に用いる場合は、「講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと」、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、斜視及び痙攣性発声障害に用いる場合は、「講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと」、過活動膀胱及び神経因性膀胱に用いる場合は、「講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Scott AB : Trans Am Ophthalmol Soc. 1981 ; 79 (8) : 734-770. (PMID : 7043872)
- 2) 藤本智子ほか：日皮会誌. 2023 ; 133 (2) : 157-188.
- 3) 「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班：痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類. <http://www.jslp.org/index.htm>
- 4) 岩重博康ほか：日眼会誌. 1995 ; 99 (6) : 663-668.
- 5) 丸尾敏夫ほか：眼臨医報. 1995 ; 89 (3) : 340-344.
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経. 1995 ; 47 (8) : 749-754.
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経. 1999 ; 51 (5) : 427-432.
- 8) 目崎高広ほか：脳と神経. 1995 ; 47 (9) : 857-862.
- 9) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (191622-077試験)
- 10) Dmochowski R, et al. : J Urol. 2010 ; 184 (6) : 2416-2422. (PMID : 20952013)
- 11) Fowler CJ, et al. : Eur Urol. 2012 ; 62 (1) : 148-157. (PMID : 22464310)
- 12) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (191622-511試験)
- 13) Schurch B, et al. : J Urol. 2005 ; 174 (1) : 196-200. (PMID : 15947626)
- 14) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (191622-518試験)
- 15) Apostolidis A, et al. : World J Urol. 2013 ; 31 (6) : 1469-1474. (PMID : 23160758)
- 16) Kaji R, et al. : Curr Med Res Opin. 2010 ; 26 (8) : 1983-1992. (PMID : 20569068)
- 17) 安保雅博ほか：Prog Med. 2019 ; 39 (10) : 1021-1029.
- 18) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (207660試験)
- 19) Abo M, et al. : Toxins. 2020 ; 12 (2) : 127. (PMID : 32085529)
- 20) Kaji R, et al. : J Neurol. 2010 ; 257 (8) : 1330-1337. (PMID : 20358216)
- 21) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (191622-101試験)
- 22) Dimitrova R, et al. NeuroRehabilitation. 2021 ; 49 (3) : 469-479. (PMID : 34334431)
- 23) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (191622-111試験)
- 24) Dimitrova R, et al. NeuroRehabilitation. 2022 ; 50 (1) : 33-46. (PMID : 34957954)
- 25) Koman LA, et al. : J Pediatr Orthop. 2000 ; 20 (1) : 108-115. (PMID : 10641699)
- 26) 大嶋雄一郎ほか：西日皮膚. 2013 ; 75 (4) : 357-364.
- 27) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (LOC116246試験)
- 28) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BTX-SD-01試験)
- 29) Hyodo M, et al. : Eur J Neurol. 2021 ; 28 (5) : 1548-1556. (PMID : 33393175)
- 30) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (204947試験)
- 31) Yokoyama O, et al. : Int J Urol. 2020 ; 27 (3) : 227-234. (PMID : 31957922)
- 32) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (204948試験)
- 33) Honda M, et al. : Int J Urol. 2021 ; 28 (9) : 906-912. (PMID : 34075630)
- 34) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (191622-515試験)
- 35) Ginsberg D, et al. : J Urol. 2012 ; 187 (6) : 2131-2139. (PMID : 22503020)
- 36) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (191622-516試験)
- 37) Cruz F, et al. : Eur Urol. 2011 ; 60 (4) : 742-750. (PMID : 21798658)
- 38) 社内資料：安全性試験
- 39) 社内資料：安全性試験
- 40) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (191622-105試験)
- 41) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (191622-112試験)
- 42) Koman LA, et al. : Pediatrics. 2001 ; 108 (5) : 1062-1071. (PMID : 11694682)
- 43) 社内資料：海外臨床試験
- 44) 安部博晴ほか：Prog Med. 2013 ; 33 (3) : 517-525.

- 45) 安部博晴ほか：Prog Med. 2013 ; 33 (3) : 527-535.
- 46) 安部博晴ほか：Prog Med. 2013 ; 33 (3) : 537-549.
- 47) 杉本佳奈美ほか：Prog Med. 2015 ; 35 (9) : 1477-1490.
- 48) 社内資料：国内における使用実態（上肢痙縮・下肢痙縮の特定使用成績調査）
- 49) 川端美穂ほか：臨床医薬. 2011 ; 27 (7) : 451-459.
- 50) 尾中夕奈ほか：Prog Med. 2019 ; 39 (4) : 423-429.
- 51) 羽持匡彦ほか：Prog Med. 2020 ; 40 (10) : 1093-1102.
- 52) Iimura S, et al. : Toxins. 2023 ; 15 (9) : 553. (PMID : 37755979)
- 53) Campanati A, et al. : Clin Ther. 2003 ; 25 (1) : 298-308. (PMID : 12637128)
- 54) 社内資料：薬効薬理試験
- 55) Holds JB, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990 ; 31 (5) : 964-967. (PMID : 2335457)
- 56) Aoki KR : J Neurol. 2001 ; 248 (Suppl1) : I/3-I/10. (PMID : 11357237)
- 57) 社内資料：薬効薬理試験
- 58) Aoki KR, et al. : Eur J Neurol. 1995 ; 2 : 3-9.
- 59) 社内資料：分布・排泄に関する試験
- 60) 日本循環器学会ほか：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版). 55-56.
- 61) Corridan P, et al. : Br J Ophthalmol. 1990 ; 74 (5) : 309-310. (PMID : 2354140)
- 62) Wesley RE, et al. : Glaucoma. 1993 ; 15 : 121-122.
- 63) 社内資料：毒性試験（2019年12月20日承認、CTD2.6.6.9.1.2）

2. その他の参考文献

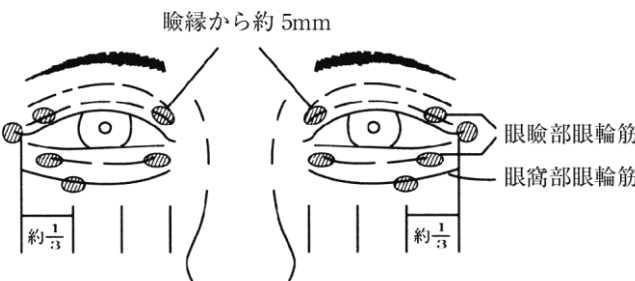
該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1989年にアラガン社がFDAより承認を取得して以来、本剤は世界100ヵ国以上で承認されている（2005年12月13日より、グラクソ・スミスクライン株式会社が日本における製造販売承認を承継した）。外国での効能又は効果は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、斜視、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、脳卒中による上下肢痙縮、腋窩多汗症、慢性片頭痛、過活動膀胱、眉間の皺等となっているが、各国によって承認状況は若干異なっている。

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

販売名	ボトックス注用 50 単位、ボトックス注用 100 単位
効能又は効果	①眼瞼痙攣、②片側顔面痙攣、③痙攣性斜頸、④上肢痙縮、⑤下肢痙縮、⑥重度の原発性腋窩多汗症、⑦斜視、⑧痙攣性発声障害、⑨既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、⑩既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁
用法及び用量	①眼瞼痙攣 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼あたり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用があらわれた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。 また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。 <注射部位>  ②片側顔面痙攣 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋※に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。 ※痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

用法及び用量 (つづき)	③痙性斜頸 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋※に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 8 週以上とすること。 ※緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等 ④上肢痙縮 成人 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。 小児 通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 3～6 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は 6 単位/kg と 200 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。 ※緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等 ⑤下肢痙縮 成人 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は最大 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。 小児 通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋※に合計 4～8 単位/kg を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの投与量は、一側下肢への投与で 8 単位/kg と 300 単位、両下肢への投与で 10 単位/kg と 340 単位のいずれも超えないこととし、対象となる緊張筋の種類や数により、必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。 ※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等 ⑥重度の原発性腋窩多汗症 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり 50 単位を、複数の部位（10～15 カ所）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、投与間隔は 16 週以上とすること。 ⑦斜視 通常、成人及び 12 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。 ・初回投与 (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に 1.25～2.5 単位 (2) 20 プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 1.25～2.5 単位 (3) 20～50 プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に 2.5～5.0 単位 (4) 1 ヶ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に 1.25～2.5 単位 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の 2 倍までの用量を上限として投与することができる。
-----------------	---

用法及び用量 (つづき)	・ 前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された 1 回投与量の 2 倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。 ・ 1 回の投与における 1 つの筋あたりの投与量は 10 単位を超えないこと。 ⑧痙攣性発声障害 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。 ・ 内転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の甲状披裂筋に 2.5 単位を投与する。 再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり 2.5 単位を超えないこと。 ・ 外転型痙攣性発声障害 初回投与：片側の後輪状披裂筋に 5.0 単位を投与する。 再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は 12 週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。 ⑨既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 100 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。 ⑩既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁 通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として 200 単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は 12 週以上とすること。
-----------------	---

主要国の効能又は効果は以下のとおりである（2024 年 6 月現在）。

<アメリカ>

国名	アメリカ
発売名	BOTOX
会社名	Allergan USA, Inc.
効能又は効果	○斜視（12 歳以上）、○眼瞼痙攣（12 歳以上）、○痙性斜頸（成人）、○痙縮（2 歳以上）、○外用薬抵抗性の重度の原発性腋窩多汗症、○切迫性尿失禁、尿意切迫感、頻尿を伴う抗コリン薬抵抗性の過活動膀胱（成人）、○抗コリン薬抵抗性の神経因性排尿筋過活動による尿失禁（成人）、○小児患者における抗コリン薬抵抗性の神経因性排尿筋過活動（5 歳以上）、○慢性片頭痛発作の予防（成人）

<イギリス>

国名	イギリス
発売名	BOTOX
会社名	AbbVie Ltd.
効能又は効果	○眼瞼痙攣、○片側顔面痙攣、○特発性痙性斜頸、○小児脳性麻痺患者における上下肢痙縮（2 歳以上）、○上下肢痙縮（成人）、○外用薬抵抗性の重度の腋窩多汗症、○尿失禁、尿意切迫感、頻尿を伴う抗コリン薬抵抗性の過活動膀胱（成人）、○尿失禁を伴う抗コリン薬抵抗性の脊髄損傷又は多発性硬化症による神経因性排尿筋過活動（成人）、○慢性片頭痛発作の予防（成人）

<ドイツ>

国名	ドイツ
発売名	BOTOX
会社名	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
効能又は効果	○眼瞼痙攣、○片側顔面痙攣、○痙性斜頸、○小児脳性麻痺患者における下肢痙縮（2歳以上）、○脳卒中後の上下肢痙縮（成人）、○重度の原発性腋窩多汗症、○尿失禁、尿意切迫感、頻尿を伴う抗コリン薬抵抗性の特発性過活動膀胱（成人）、○脊髄損傷又は多発性硬化症に伴う神経因性排尿筋過活動による尿失禁（成人）、○片頭痛予防薬抵抗性の慢性片頭痛（成人）

<フランス>

国名	フランス
発売名	BOTOX
会社名	AbbVie France
効能又は効果	○眼球運動障害（斜視、発症後早期の眼球運動麻痺、発症後早期の甲状腺眼症）（12歳以上）、○眼瞼痙攣（12歳以上）、○片側顔面痙攣（12歳以上）、○痙性斜頸（12歳以上）、○上下肢痙縮（2歳以上）、○局所治療抵抗性の重度の腋窩多汗症（12歳以上）、○尿失禁、尿意切迫感、頻尿を伴う抗コリン薬抵抗性の特発性過活動膀胱（成人）、○尿失禁を伴う抗コリン薬抵抗性の脊髄損傷又は多発性硬化症による神経因性排尿筋過活動（成人）、○他の片頭痛予防薬に抵抗性の慢性片頭痛発作の予防（成人）

<オーストラリア>

国名	オーストラリア
発売名	BOTOX
会社名	Allergan Australia Pty Ltd
効能又は効果	○斜視（12歳以上）、○眼瞼痙攣（12歳以上）、○片側顔面痙攣（12歳以上）、○痙性斜頸、○痙縮（成人）、○小児脳性麻痺患者における上下肢痙縮（2歳以上）、○重度の原発性腋窩多汗症、○痙攣性発声障害、○尿失禁、尿意切迫感、頻尿を伴う抗コリン薬抵抗性の過活動膀胱（成人）、○抗コリン薬抵抗性の神経因性排尿筋過活動による尿失禁（成人）、○慢性片頭痛発作の予防（成人）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者 9.4.1」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における注意喚起

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤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必要性及び適切な避妊法について説明すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。

9.6 授乳婦

投与しないこと。

出典	記載内容
米国添付文書 BOTOX (2023年11月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no studies or adequate data from postmarketing surveillance on the developmental risk associated with use of BOTOX in pregnant women. In animal studies, administration of BOTOX during pregnancy resulted in adverse effects on fetal growth (decreased fetal weight and skeletal ossification) at clinically relevant doses, which were associated with maternal toxicity. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of BOTOX in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BOTOX and any potential adverse effects on the breastfed infant from BOTOX or from the underlying maternal conditions.
オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) (2024年3月)*	Category : B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

*確認した年月

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

本邦における注意喚起

9.7 小児等

- 9.7.1 2歳以上の上肢痙縮・下肢痙縮、及び12歳以上の斜視を除く適応では、小児を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺疾患の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

出典	記載内容
米国添付文書 BOTOX (2023年11月)	8.4 Pediatric Use <i>Detrusor Overactivity associated with a Neurologic Condition</i> The safety and effectiveness of BOTOX for detrusor overactivity associated with a neurologic condition have been established in pediatric patients 5 years of age and older who have an inadequate response to or are intolerant of anticholinergic medication. Use of BOTOX in this patient population is based on the results of a randomized, double-blind, parallel group trial in 113 pediatric patients 5 to 17 years of age inclusive) with detrusor overactivity associated with a neurologic condition (Study 191622-120) and a long-term, multicenter, double-blind, long-term extension trial (Study 191622-121). The most common adverse reactions in this population were urinary tract infection, bacteriuria, hematuria, and leukocyturia. The safety and effectiveness of BOTOX have not been established in patients with NDO younger than 5 years of age. <i>Overactive Bladder</i> The safety and effectiveness of BOTOX for the treatment of overactive bladder have not been established in pediatric patients. Efficacy was not demonstrated in a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, multiple-dose clinical study which was conducted to evaluate the efficacy and safety of BOTOX in pediatric patients aged 12 to 17 years with overactive bladder. Fifty-five patients who had an inadequate response to or were intolerant of at least one anticholinergic medication were treated with BOTOX. There was not a statistically significant difference in the mean change from baseline in the daily average frequency of daytime urinary incontinence episodes (primary efficacy endpoint) at week 12 post-treatment when a medium and high dose were each compared to a low dose of BOTOX. The adverse reactions in pediatric patients treated with BOTOX were comparable with the known safety profile in adults with overactive bladder.

	<i>Spasticity</i> Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 2 to 17 years of age. The safety and effectiveness of BOTOX have been established by evidence from adequate and well-controlled studies of BOTOX in patients 2 to 17 years of age with upper and lower limb spasticity. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established. <i>Axillary Hyperhidrosis</i> Safety and effectiveness in patients below the age of 18 years have not been established. <i>Cervical Dystonia</i> Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 16 years have not been established. <i>Blepharospasm and Strabismus</i> Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not been established.
--	---

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

特になし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1