

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

効能・効果、用法・用量、 使用上の注意改訂のお知らせ

2019年12月
グラクソ・スミスクライン株式会社

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}

(一般名：A型ボツリヌス毒素)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ボトックス^{注用50単位}**、**ボトックス^{注用100単位}** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

<本剤使用にあたってのお願い>

承認条件により、本剤は効能・効果ごとの講習を受講した医師のみが使用できることになっています。

2019年12月に承認された「過活動膀胱」「神経因性膀胱」の効能・効果に対して本剤を使用される際は、必ず事前に講習を受講してくださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、過活動膀胱及び神経因性膀胱の効能・効果については、日本泌尿器科学会専門医のみが本剤を使用できるとの規定もございます。あらかじめご了承ください。

1. 主な改訂内容

「過活動膀胱」及び「神経因性膀胱」の適応追加及び「上肢痙縮」に係る最大1回投与量変更に伴う自主改訂

項目	内容
警告 [追記]	過活動膀胱・神経因性膀胱承認に伴い、関連する記載を追記しました。
禁忌 [追記]	過活動膀胱・神経因性膀胱承認に伴い、関連する記載を追記しました。
効能・効果 [追記]	過活動膀胱・神経因性膀胱に対する適応が承認されました。それに伴い、関連する使用上の注意を追記しました。
効能・効果に関連する使用上の注意 [追記]	
用法・用量 [追記、一部改訂]	上肢痙縮・過活動膀胱・神経因性膀胱に用いる用法・用量が承認されました。それに伴い、関連する記載を追記・改訂しました。
用法・用量に関連する使用上の注意 [追記、一部改訂]	
重要な基本的注意 [追記]	過活動膀胱・神経因性膀胱承認に伴い、関連する記載を追記しました。
副作用 [追記]	上肢痙縮・過活動膀胱・神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験における副作用情報を副作用等発現状況の概要に追記しました。
重大な副作用 [一部改訂]	上肢痙縮・過活動膀胱・神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験の結果を含めて、副作用発現頻度を再算出し、改訂しました。
その他の副作用 [追記、一部改訂]	上肢痙縮・過活動膀胱・神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験の結果を含めて、副作用発現頻度を再算出し、改訂しました。 また、「泌尿器」を新設しました。
適用上の注意 [追記]	過活動膀胱・神経因性膀胱患者に対する投与部位に係わる注意喚起を追記しました。また、神経因性膀胱への投与に際した調製方法を追記しました。
その他の注意 [追記]	過活動膀胱・神経因性膀胱承認に伴い、関連する記載を追記しました。

その他の自主改訂

項目	内容
警告 [追記]	一部の項について、参照先を追記しました。
用法・用量 [一部改訂]	既承認効能に係る投与間隔について、より適切な記載に変更しました。
副作用 [追記]	一部の項について、参照先を追記しました。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 警告

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>【警告】</p> <p>(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、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、<u>過活動膀胱及び神経因性膀胱</u>以外には使用しないこと。[ミオクロヌス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。「重要な基本的注意(1)」の項参照]</p> <p>(2) [省略]</p> <p>(3) [省略]</p> <p>(4) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する投与は、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・経験のある医師が行うこと。</u></p> <p>(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。] [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(6) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]</p> <p>(7) <u>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。</u></p>	<p>【警告】</p> <p>(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、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害以外には使用しないこと。[ミオクロヌス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。「重要な基本的注意(1)」の項参照]</p> <p>(2) [省略]</p> <p>(3) [省略]</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]</p>

<改訂理由>

適応追加に伴い、【警告】の(1)に「過活動膀胱及び神経因性膀胱」を追記しました。

過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する本剤の投与には、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であるため、(4)を追記しました。

また(5)において、参照先を追記しました。

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命的な転帰に至る可能性もあります。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、(7)を追記しました。

(2) 禁忌

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) <u>過活動膀胱及び神経因性膀胱においては、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。〕</u></p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

<改訂理由>

尿路感染症を有する患者では本剤投与により尿路感染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があること、また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り、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ことから、(3)として新たな注意喚起を追記しました。

(3) 効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>【効能・効果】</p> <p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、<u>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</u></p>	<p>【効能・効果】</p> <p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 〔省略〕</p> <p>(4) <u>本剤を過活動膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。</u></p> <p>1) <u>以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>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</u> ・<u>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</u> ・<u>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</u> <p>2) <u>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</u></p>	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 〔省略〕</p>

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>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。</p> <p>(5) <u>本剤を神経因性膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。</u></p> <p>1) <u>以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>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</u> ・<u>抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者</u> ・<u>抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者</u> <p>2) <u>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。</u></p>	

<改訂理由>

適応追加に伴い、【効能・効果】の項へ「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」を追記しました。また、本剤の投与対象を明確にするため、効能・効果に関連する使用上の注意(4)及び(5)を設定しました。

(4) 用法・用量

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<p>【用法・用量】</p> <p>眼瞼痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、<u>投与間隔は 8 週以上とすること。</u>また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。</p> <p>また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <p><注射部位></p> <p>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。</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>眼瞼痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位/部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。</p> <p>また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <p><注射部位></p> <p>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。</p>

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、<u>投与間隔は 8 週以上とすること。</u> <p>*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。 <p>*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p>
<p>痙性斜頸：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、<u>投与間隔は 8 週以上とすること。</u> <p>*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</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。 <p>*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</p>
<p>上肢痙縮：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 <u>400</u> 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は <u>400</u> 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、<u>投与間隔は 12 週以上とすること。</u></p> <p>*緊張筋：<u>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</u></p>	<p>上肢痙縮：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 400 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 400 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p>*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</p>
<p>下肢痙縮：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、<u>投与間隔は 12 週以上とすること。</u></p> <p>*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等</p>	<p>下肢痙縮：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p>*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等</p>
<p>2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヲ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割し</p>	<p>2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヲ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合には</p>

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<p>て投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、<u>投与間隔は12週以上とすること。</u></p> <p>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、<u>投与間隔は16週以上とすること。</u></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与 <ul style="list-style-type: none"> (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、<u>投与間隔は12週以上とすること。</u> ・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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内転型痙攣性発声障害 <ul style="list-style-type: none"> 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、<u>投与間隔は12週以上とすること。</u>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 <ul style="list-style-type: none"> 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、<u>投与間隔は12週以上と</u> 	<p>ヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p>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、4ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与 <ul style="list-style-type: none"> (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、3ヵ月以内の再投与は避けること。 ・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内転型痙攣性発声障害 <ul style="list-style-type: none"> 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、3ヵ月以内の再投与は避けること。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 <ul style="list-style-type: none"> 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、3ヵ月以内の再投与は避けること。なお、症状に応じて投与量を

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<p>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。</p>	<p>適宜増減することができるが、5.0 単位を超えないこと。</p>

<改訂理由>

上肢痙縮患者に対し本剤400単位を投与した国内臨床試験で有効性及び安全性が検討され、1回あたりの最大投与量を400単位とすることが有用と判断されたため、「上肢痙縮」に対する用法用量を一部改訂しました。

また各適応について、承認時の臨床試験における規定を踏まえ、再投与時の投与間隔規定を月単位から週単位に変更しました。

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>【用法・用量】 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。</p>	<p>【用法・用量】 記載なし</p>

<改訂理由>

適応追加に伴い、「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」に対する用法・用量を追記しました。

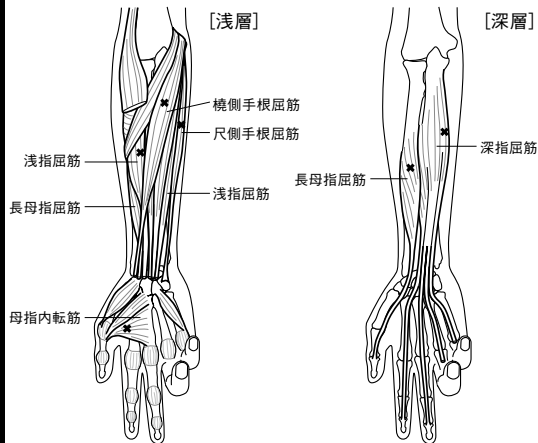
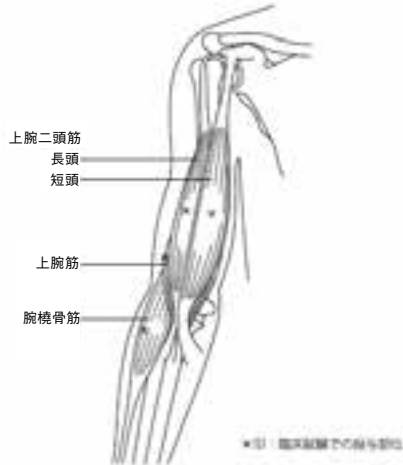
(5) 用法・用量に関連する使用上の注意

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は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には、それぞれの効能・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、<u>12 週間</u>の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として <u>400</u> 単位を上限とすること。〔海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計 <u>400</u> 単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 〔省略〕</p> <p>(4) 〔省略〕</p> <p>眼瞼痙攣： 〔省略〕</p> <p>片側顔面痙攣： 〔省略〕</p> <p>痙性斜頸： 〔省略〕</p> <p>上肢痙縮：</p>	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は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には、それぞれの効能・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、3 ヶ月間の A 型ボツリヌス毒素の累積投与量として 360 単位を上限とすること。〔海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計 360 単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 〔省略〕</p> <p>(4) 〔省略〕</p> <p>眼瞼痙攣： 〔省略〕</p> <p>片側顔面痙攣： 〔省略〕</p> <p>痙性斜頸： 〔省略〕</p> <p>上肢痙縮：</p>

改訂後（下線部：改訂部分）

- (1) [省略]
 (2) 上肢痙縮患者には、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。〕

投与筋	投与量（単位/筋）	投与部位数（部位/筋）
<u>上腕二頭筋</u>	<u>70</u>	<u>2</u>
<u>上腕筋</u>	<u>45</u>	<u>1</u>
<u>腕橈骨筋</u>	<u>45</u>	<u>1</u>
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



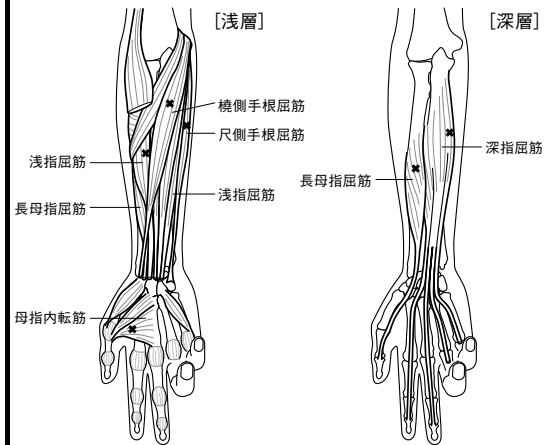
- 下肢痙縮： [省略]
 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足： [省略]
 重度の原発性腋窩多汗症： [省略]
 斜視： [省略]
 痙攣性発声障害： [省略]
過活動膀胱/神経因性膀胱：

(1)過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与す

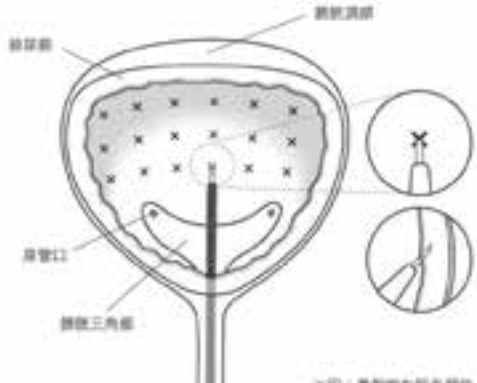
改訂前（取消線部：削除部分）

- (1) [省略]
 (2) 上肢痙縮患者には、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。〕

投与筋	投与量（単位/筋）	投与部位数（部位/筋）
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



- 下肢痙縮： [省略]
 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： [省略]
 重度の原発性腋窩多汗症： [省略]
 斜視： [省略]
 痙攣性発声障害： [省略]

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<p>際には、<u>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。</u></p> <p>(2)<u>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。</u></p> <p>(3)<u>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。</u></p> <p>(4)<u>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。（「適用上の注意(3)」の項参照）</u></p> 	

＜改訂理由＞

上肢痙縮の最大1回投与量を400単位とする変更に伴い、複数適応を対象とした同時投与における投与量の上限も400単位としました。また、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ける投与筋、投与量、投与部位数を追記しました。

また適応追加に伴い、「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」に対する用法・用量に関連する使用上の注意を追記しました。

(6) 重要な基本的注意

改訂後 (下線部：改訂部分)	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、<u>痙攣性発声障害、過活動膀胱及び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 単位を用い添付文書を熟読して使用すること。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。</u></p> <p>(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。</p> <p>1) [省略]</p> <p>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、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、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、<u>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。</u></p> <p>3)～11) [省略]</p> <p>12) <u>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。</u></p> <p>13) <u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視及び痙攣性発声障害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 単位を用い添付文書を熟読して使用すること。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。</p> <p>(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。</p> <p>1) [省略]</p> <p>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、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、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 ヶ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。</p> <p>3)～11) [省略]</p>

<改訂理由>

適応追加に伴い、関連する箇所に「過活動膀胱及び神経因性膀胱」を追記しました。

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ります。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す。また、本剤の薬理学的作用により尿閉が、本剤の投与手技又は本剤の薬理学的作用による残尿量増加から尿路感染が発現することがあります。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、(2) 12)を追記しました。

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(2) 13)を追記しました。

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>重要な基本的注意</p> <p>(3)～(11) 〔省略〕</p> <p><u>(12)本剤を過活動膀胱及び神経因性膀胱患者に投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。〔「重大な副作用」の項参照〕</u></p> <p><u>(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、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。</u></p> <p><u>(14)過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、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。</u></p> <p><u>(15)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。</u></p> <p><u>(16)導尿を実施していない過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、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。〔「重大な副作用」の項参照〕</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(3)～(11) 〔省略〕</p>

<改訂理由>

過活動膀胱及び神経因性膀胱患者において、本剤の投与手技又は本剤の薬理学的作用による残尿量増加から尿路感染が発現することがあり、適切な感染対策を講じる必要があることから(12)を追記しました。

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、(13)を追記しました。

過活動膀胱及び神経因性膀胱患者では、注射部位での出血又は疼痛、投与後の排尿時の痛みや刺激による排尿困難を生じる可能性があり、いずれかが発現した場合に適切に対処できるようにするため(14)を追記しました。

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(15)を追記しました。

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、尿閉を発現するリスクがあることから、(16)を追記しました。

(7) 副作用

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>4. 副作用 〔省略〕</p> <p><u>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）。</u></p> <p>〔省略〕</p> <p><u>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）。</u></p> <p><u>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）。</u></p>	<p>4. 副作用 〔省略〕</p>

<改訂理由>

脳卒中後の上肢痙縮患者に対し本剤 400 単位を投与した国内臨床試験でみられた副作用とその発現頻度について追記しました。また、過活動膀胱及び神経因性膀胱における国内臨床試験でみられた主な副作用とその発現頻度について記載しました。副作用発現状況については、14 頁以降をご参照ください。

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 〔省略〕</p> <p>2) 眼障害 (0.33%)：<u>重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔</u>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。</p> <p>3) 嚥下障害 (0.72%)、呼吸障害 (0.03%)：<u>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とともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「警告(5)」の項参照〕</u></p> <p>4) 〔省略〕</p> <p>5) 尿閉 (0.05%)：<u>尿閉があらわれることがあるので、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。〔「重要な基本的注意(16)」の項参照〕</u></p> <p>6) 尿路感染 (0.06%)：<u>尿路感染があらわれることがあるので、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、</u></p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 〔省略〕</p> <p>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。</p> <p>3) 嚥下障害 (0.73%)、呼吸障害 (0.03%)：<u>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、本剤の投与部近位への拡散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とともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>4) 〔省略〕</p>

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（取消線部：削除部分）
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。[「重要な基本的注意(12)」の項参照]	

<改訂理由>

既承認の適応で報告された副作用、過活動膀胱患者及び神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験で報告された副作用、上肢痙縮患者に対する本剤400単位を投与した国内臨床試験で報告された副作用を集計し、副作用頻度を再算出しました。

また(1)の3)において、参照先を追記しました。

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前																																								
4. 副作用 (2) その他の副作用 このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。	4. 副作用 (2) その他の副作用 このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5～2%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過剰な筋弛緩作用</td> <td>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</td> <td>眼瞼内反、筋力低下</td> <td>眼瞼外反</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>流涙</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹、そう痒感、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎、多形紅斑</td> <td>乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>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</td> <td>気胸^{注2}</td> </tr> </tbody> </table>		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	気胸 ^{注2}	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5～2%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過剰な筋弛緩作用</td> <td>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</td> <td>眼瞼内反</td> <td>眼瞼外反</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>流涙</td> <td>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</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹、そう痒感、脱毛（睫毛眉毛脱落を含む）、皮膚炎、多形紅斑</td> <td>乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td></td> <td>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</td> <td>注射部位過敏反応、気胸^{注2}</td> </tr> </tbody> </table>		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	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	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2}
	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	気胸 ^{注2}																																						
	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	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	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2}																																						

改訂後（下線部：改訂部分）				改訂前			
		部感染、 <u>注射部位過敏反応</u>				感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	
血液		白血球減少、血小板減少		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	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、 <u>便秘、腹痛</u>	レッチング	消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	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、 <u>神経根障害、不眠症</u>	不器用、運動低下	精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、 <u>神経根障害</u>	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	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、 <u>残尿量増加、頻尿</u>	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（CPK）上昇、発熱、発汗 ^{注3} 、耳鳴、構語障害、ほてり、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、 <u>疼痛</u>	聴力低下、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮
その他		肝機能検査値異常、倦怠（感）、脱力（感）、CK（CPK）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、 <u>疼痛</u>	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮				

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。

<改訂理由>

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副作用発現頻度を再算出し、改訂しました。

(8) 適用上の注意

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前																																														
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与部位 用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視、<u>痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱</u>の適応で投与する場合は、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。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内にのみ注射すること。</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 調製方法</p> <p>1) 本剤 1 バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">溶解液の量 (日局生理食塩液)</th> <th style="text-align: center;">溶解後のボツ リヌス毒素濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">50 単位</td> <td style="text-align: center;">1.0mL</td> <td style="text-align: center;">5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.0mL</td> <td style="text-align: center;">2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4.0mL</td> <td style="text-align: center;">1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.0mL</td> <td style="text-align: center;">1.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center; vertical-align: middle;">100 単位</td> <td style="text-align: center;">1.0mL</td> <td style="text-align: center;">10.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.0 mL</td> <td style="text-align: center;">5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4.0 mL</td> <td style="text-align: center;">2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8.0 mL</td> <td style="text-align: center;">1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10.0 mL</td> <td style="text-align: center;">1.0 単位/0.1mL</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>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、① 100 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。</u></p> <p>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。</p> <p>3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。</p> <p>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。</p> <p>(4) 〔省略〕</p> <p>(5) 〔省略〕</p>		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	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与部位 用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害の適応で投与する場合は、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。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内にのみ注射すること。</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 調製方法</p> <p>1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">溶解液の量 (日局生理食塩液)</th> <th style="text-align: center;">溶解後のボツ リヌス毒素濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;">50 単位</td> <td style="text-align: center;">1.0mL</td> <td style="text-align: center;">5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.0mL</td> <td style="text-align: center;">2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4.0mL</td> <td style="text-align: center;">1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.0mL</td> <td style="text-align: center;">1.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center; vertical-align: middle;">100 単位</td> <td style="text-align: center;">1.0 mL</td> <td style="text-align: center;">10.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.0 mL</td> <td style="text-align: center;">5.0 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4.0 mL</td> <td style="text-align: center;">2.5 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8.0 mL</td> <td style="text-align: center;">1.25 単位/0.1mL</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10.0 mL</td> <td style="text-align: center;">1.0 単位/0.1mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>2)変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。</p> <p>3) 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。</p> <p>(4) 〔省略〕</p> <p>(5) 〔省略〕</p>		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	1.0 mL	10.0 単位/0.1mL	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL
	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																																													
	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL																																													
	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL																																													
	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL																																													
	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL																																													
	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	1.0 mL	10.0 単位/0.1mL																																													
	2.0 mL	5.0 単位/0.1mL																																													
	4.0 mL	2.5 単位/0.1mL																																													
	8.0 mL	1.25 単位/0.1mL																																													
	10.0 mL	1.0 単位/0.1mL																																													

<改訂理由>

適応追加に伴い、(1)に「過活動膀胱及び神経因性膀胱」を追記しました。

また、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、(3)の表外に調製方法を記載しました。

(9) その他の注意

改 訂 後 (下線部：改訂部分)	改 訂 前
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 〔省略〕</p> <p>(4) 〔省略〕</p> <p>(5) 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。<u>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*に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた。</u></p> <p><u>*：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。</u></p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 〔省略〕</p> <p>(2) 〔省略〕</p> <p>(3) 〔省略〕</p> <p>(4) 〔省略〕</p> <p>(5) 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。</p>

<改訂理由>

サルを用いた本剤の反復投与毒性試験において、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ため、(5)を追記しました。

3. 「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」以外の添付文書改訂箇所

【臨床成績】2. 上肢痙縮における臨床試験成績をより適切な記載に変更し、(1)に記載しました。

【臨床成績】2.(2)に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の成績を追記しました。

また、【臨床成績】の8.に過活動膀胱患者を対象として実施した国内臨床試験の成績、【臨床成績】の9.に神経因性膀胱患者を対象として実施した国内臨床試験の成績を記載しました。

更に、【主要文献】に10.その他の注意(5)に係わる文献を追記しました。詳細は、改訂添付文書全文をご覧ください。

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
<http://jp.gsk.com>

BXPI4539-D1912N
作成年月2019年12月