

# 総合製品情報概要

A型ボツリヌス毒素製剤

薬価基準収載

毒薬 | 生物由来製品 | 処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

# ボトックス<sup>®</sup> 注用 50単位 100単位

BOTOX for injection

## 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、痙攣性斜頸、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、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。[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。

### 〈痙攣性斜頸、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、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。痙攣性斜頸、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。

### 〈痙攣性斜頸、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。[7.31、9.1.5参照]

## 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

### 〈痙攣性斜頸〉

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。]

## 目次

開発の経緯	1
ボトックスの特徴	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
1. 警告	3
2. 禁忌	3
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果	4
5. 効能又は効果に関連する注意	4
6. 用法及び用量	5
7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	13
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
10. 相互作用	15
11. 副作用	15
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	18
・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法	19
臨床成績	20
・眼瞼痙攣に対する臨床効果(多施設共同第Ⅱ相試験)	20
・片側顔面痙攣に対する臨床効果(用量比較試験)	22
・痙性斜頸に対する臨床効果(用量比較試験)	24
・脳卒中後の上肢痙縮に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	26
・脳卒中後の上肢痙縮に対する400単位投与の臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	28
・脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	30
・小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する臨床効果 (多施設共同無作為化二重盲検試験)–海外データ	32
・原発性腋窩多汗症に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	34
・斜視に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	36
・痙攣性発声障害に対する臨床効果(多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験)	38
・過活動膀胱に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	40
・神経因性膀胱に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験)	42
薬物動態	44
薬効薬理	45
・作用機序	45
・非臨床試験	47
安全性薬理試験及び毒性試験	49
・安全性薬理試験	49
・毒性試験	50
有効成分に関する理化学的知見	51
製剤学的事項	52
取り扱い上の注意	53
包装	54
関連情報	55
ボトックスの調製・廃棄法	56
主要文献	58
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	59

# BOTOX

## 開発の経緯

ボトックスは、A型ボツリヌス毒素製剤である。A型ボツリヌス毒素はボツリヌス菌 *Clostridium botulinum*によって産生される神経毒素である<sup>1)</sup>。

1977年に米国のScott<sup>2)</sup>がA型ボツリヌス毒素を初めて斜視に対して臨床応用し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸の治療にも用いられるようになった。

ボトックスは1989年に米国でアラガン社が承認取得したのち、日本においては「ボトックス注100」が1996年に「眼瞼痙攣」に対して承認され、2000年に「片側顔面痙攣」、2001年に「痙性斜頸」の追加効能が承認となった。

2005年12月、グラクソ・スミスクライン株式会社がアラガン株式会社から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50」の剤形が追加で承認されている。

また、海外において、1995年以降60カ国以上(2008年当時)で「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」の適応が承認されており、日本においても本効能に対する本剤の必要性が認められ、小児薬物療法検討会議において本剤の既存データの収集および評価が行われた。その報告書を基に審議された結果、新たな臨床試験を実施せず承認事項一部変更承認申請により、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」の追加効能が承認された。

2009年3月には、厚生省医薬安全局長通知(平成12年9月19日付け医薬発第935号)「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、販売名を「ボトックス注用50単位」「ボトックス注用100単位」に変更した。

さらに、2010年10月に「上肢痙縮」および「下肢痙縮」、2012年11月に「重度の原発性腋窩多汗症」、2015年6月には「斜視」、2018年5月には「痙攣性発声障害」、2019年12月には「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」および「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」の追加効能が承認となった。

なお、承認条件(p.55参照)に基づき、当社ではボトックスの適正使用を目的として、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および実施

### ■使用医師の限定(講習および実技セミナー参加医師のみ)

### ■使用施設での納入記録および失活・廃棄の管理記録の徹底

1) Sakaguchi G, et al. Structure and function of botulinum toxins. In: Bacterial protein toxins (Alouf JE, et al, eds), Academic Press, London, 1984: 435-443

2) Scott AB. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981; 79: 734-770

# ボトックスの特徴

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」、「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」および「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、コリン作動性神経およ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。

(p.20~43)

特徴1の臨床成績には、承認外の用法及び用量により本剤を投与された症例が含まれます(p.20、p.22、p.24の試験が該当)。本剤の用法及び用量についてはp.5をご参照ください。

2

「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」および「痙攣性発声障害」に対する効果は通常3~4ヵ月、「重度の原発性腋窩多汗症」に対する効果は通常4~9ヵ月、「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」に対する効果は通常4~8ヵ月、「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」に対する効果は通常8~11ヵ月で消失する。

(p.13)

3

重大な副作用としてショック・アナフィラキシー・血清病(0.01%)、眼障害(0.34%)、嚥下障害(0.75%)、呼吸障害(0.03%)、痙攣発作(0.01%未満)、尿閉(0.05%)、尿路感染(0.06%)の報告がある。また、主な副作用として兎眼、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、流涙、嚥下障害が報告されている(それぞれ0.5~2%未満)。

詳しくは添付文書の「11. 副作用」、および「17. 臨床成績」における安全性の結果をご参照ください。



「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご注意ください。

## 警告・禁忌

### 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、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、過活動膀胱、神経因性膀胱以外には使用しないこと。ミオクロウ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。[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、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、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。[7.31、9.1.5参照]

### 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。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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 <sup>注1)</sup>	1バイアル中 A型ボツリヌス毒素50単位 <sup>注2)</sup>	1バイアル中 A型ボツリヌス毒素100単位 <sup>注2)</sup>
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LD<sub>50</sub>値

### 3.2 製剤の性状

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	
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

## 4. 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、○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、○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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

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<sup>3),4)</sup>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화를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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>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。

3) 藤本智子ほか、日皮会誌、2015;125:1379-1400

4) 「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>)

## 〈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。

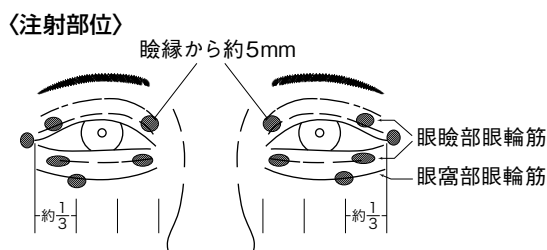
- ・抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
- ・抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者
- ・抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者

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。

## 6. 用法及び用量

### 〈眼瞼痙攣〉

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25～2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3～4ヵ月間持続するが、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見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。



### 〈片側顔面痙攣〉

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

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

### 〈上肢痙攣〉

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、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

### 〈下肢痙攣〉

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、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

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 〈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カ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

## 〈重度の原発性腋窩多汗症〉

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10~15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。

## 〈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。

## 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400単位を上限とすること。ただし、上肢痙縮及び下肢痙縮に対する同時投与では合計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。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600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。
- 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〉

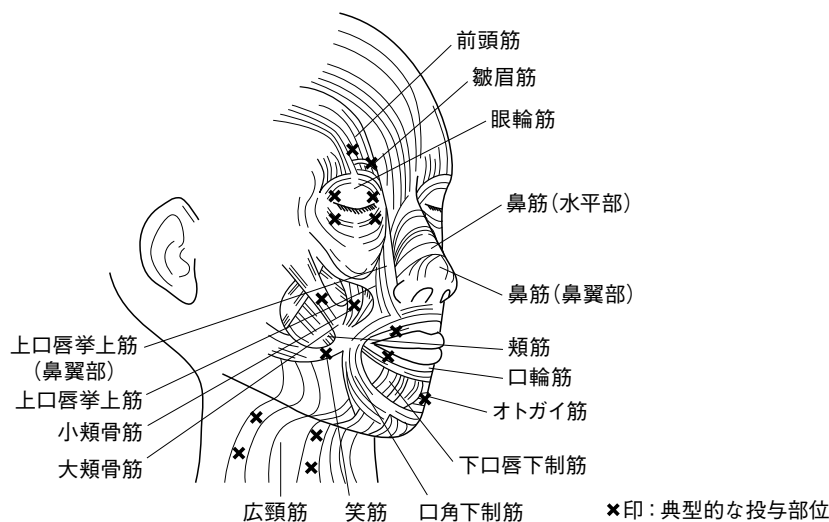
7.6 痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

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部位当たりの投与量 (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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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部位当たり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。



# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 〈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。

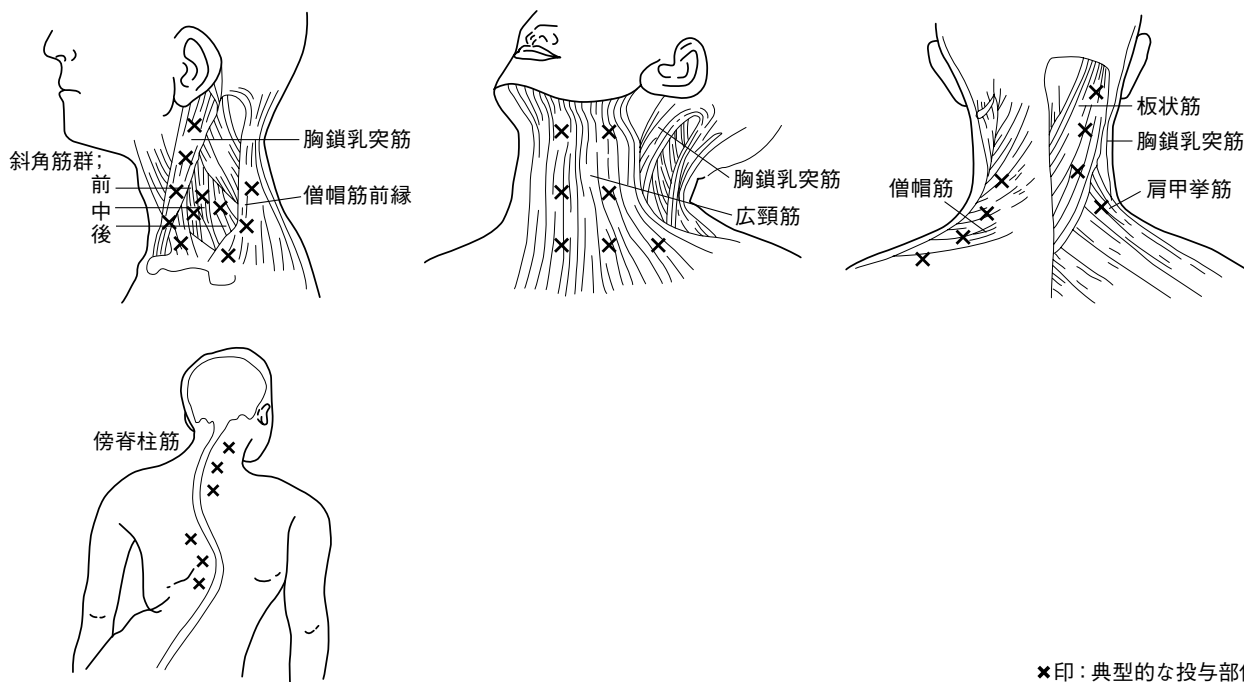
投与筋	初回投与量 <sup>注3)</sup> 、投与部位数	最高投与量 <sup>注4)</sup>
胸鎖乳突筋 <sup>注1)</sup>	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 <sup>注2)</sup>	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

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ため注意すること。

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。

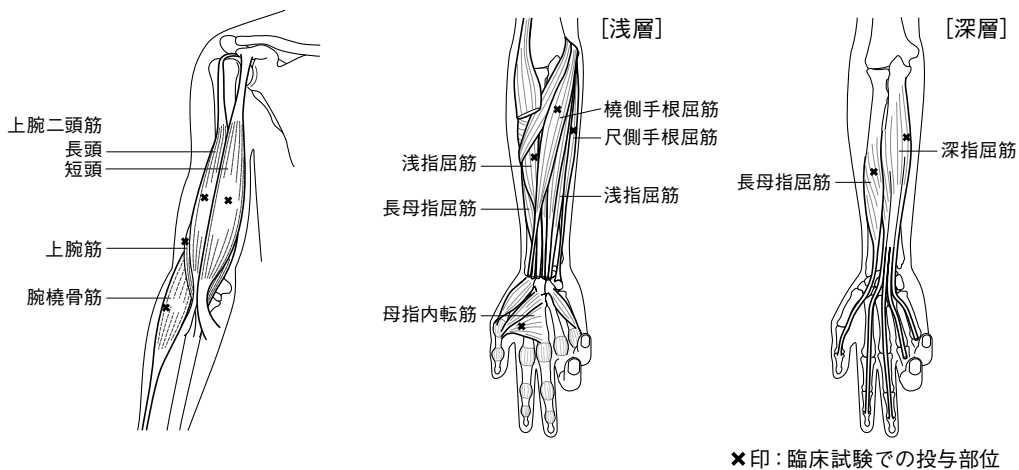


### 〈上肢痙縮〉

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。

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
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



×印：臨床試験での投与部位

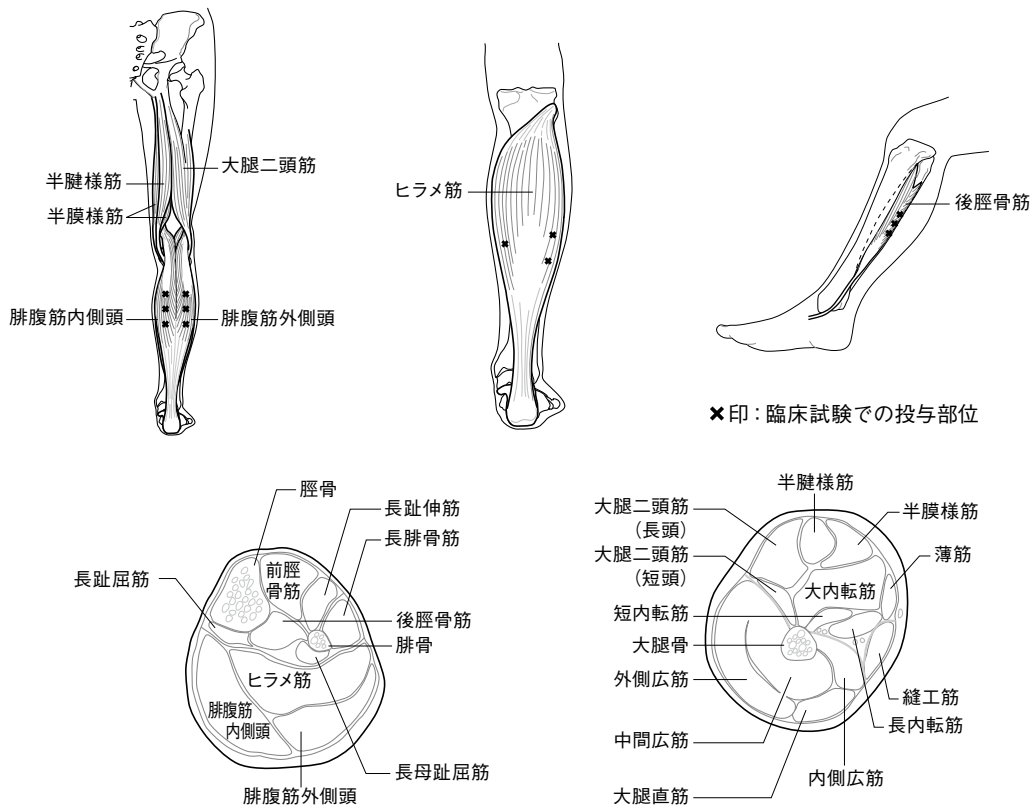
### 〈下肢痙縮〉

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。

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
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

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

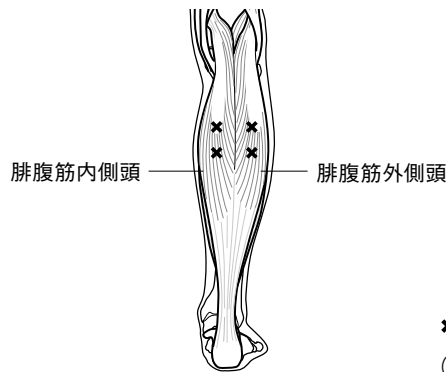


×印：臨床試験での投与部位

## 〈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〉

7.17 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。

7.18 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。



×印：典型的な投与部位

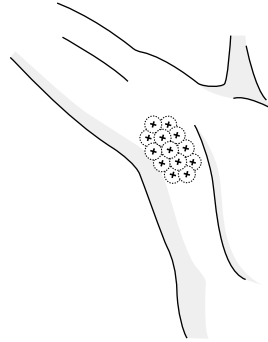
(他の筋肉図については、〈下肢痙縮〉を参照)



〈重度の原発性腋窩多汗症〉

7.19 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。

7.20 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〉

7.21 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。

7.22 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。

7.23 薬液量は1つの筋あたり0.05～0.15mLが推奨されている。

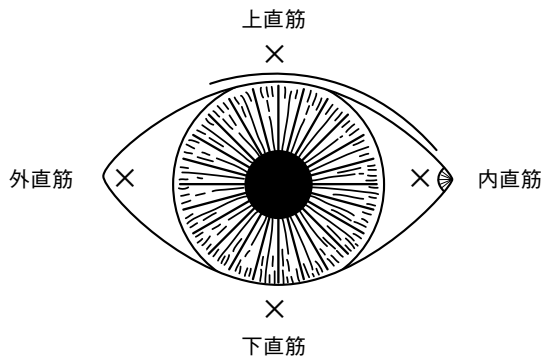
7.24 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

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 <sup>注1)</sup> 又は2.5～5.0 <sup>注2)</sup>	1
外直筋	1.25～2.5 <sup>注1)</sup> 又は2.5～5.0 <sup>注2)</sup>	1
上直筋	1.25～2.5 <sup>注3)</sup>	1
下直筋	1.25～2.5 <sup>注3)</sup>	1

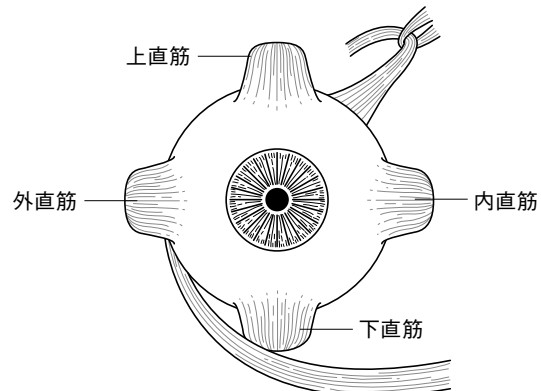
注1) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視

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



×印：典型的な刺入部位(右眼)



[右眼・正面]

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 〈痙攣性発声障害〉

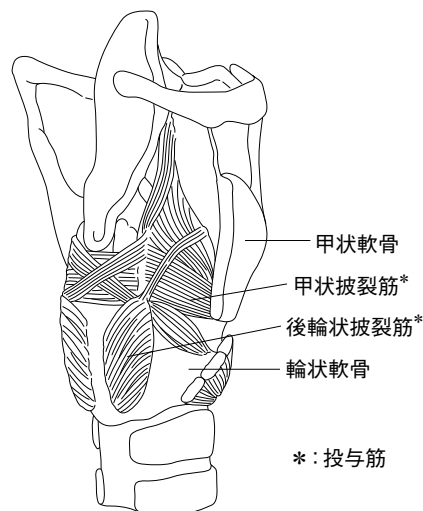
7.25 内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。

7.26 薬液量は片側あたり0.1mLが推奨されている。

7.27 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要否は、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。

7.28 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、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。

7.29 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。



[喉頭・右後方より]

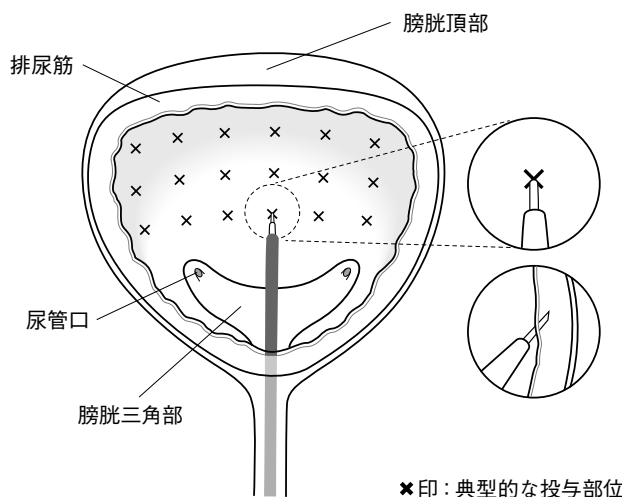
## 〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

7.30 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。

7.31 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]

7.32 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。

7.33 本剤100単位を投与する際は薬液10mLを20ヵ所に、本剤200単位を投与する際は薬液30mLを30ヵ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]



## 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、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、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、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、痙攣性発声障害では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月、過活動膀胱では通常4～8ヵ月、神経因性膀胱では通常8～11ヵ月で消失し、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、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。[2.2、9.4.1、9.5、15.1.3、15.2.1参照]
- 8.2.6 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[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ヵ月の間に呼吸困難、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、追加投与をすることができる。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、特に眼球を傷め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。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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、痙攣患者等では、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、7.31参照]

### 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は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[2.2、8.2.5、9.5、15.1.3、15.2.1参照]

9.4.2 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。精子形成期間に投与されることを避けるため。[8.2.6参照]

### 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]

### 9.6 授乳婦

投与しないこと。[2.2参照]



## 9.7 小児等

9.7.1 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及び12歳以上の斜視患者以外の適応では、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。[17.1.7、17.1.9参照]

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。

## 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。

# 10. 相互作用

## 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	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、 フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、 トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等		
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。

# 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。

## 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。

# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

## 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 嚔下障害 (0.75%)、呼吸障害 (0.03%)

嚔下障害から嚔下性肺炎を来し、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週間は嚔下障害、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]

## 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 <sup>注1)</sup> 、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	気胸 <sup>注2)</sup>
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	嚔下障害	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、筋痙攣、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 <sup>注3)</sup> 、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(特に肺炎部)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。

## 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。

## 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。[7.33参照]

(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、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、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もみ注射すること。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、皮内にもみ注射すること。

## 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。

## 15. その他の注意

### 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]

### 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]

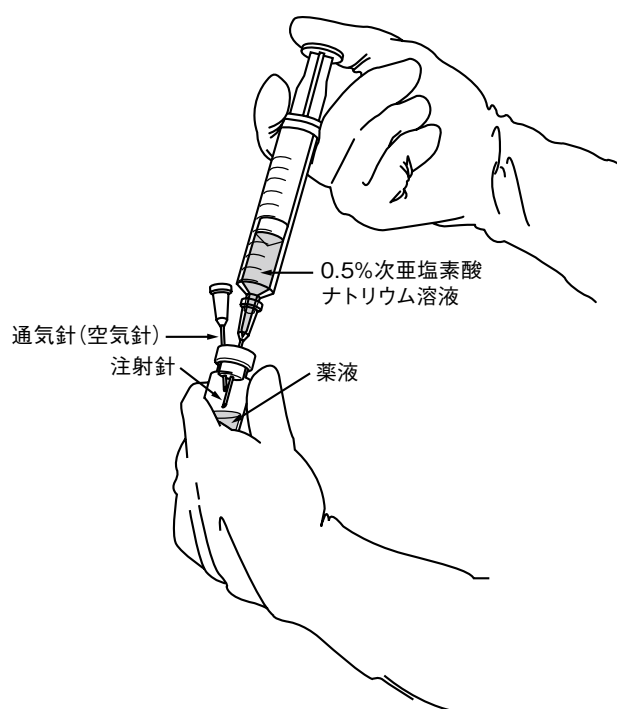
15.2.3 膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内<sup>注)</sup>に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた<sup>5)</sup>。

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。

5) 承認時評価資料[毒性試験]



## 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。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」などについては、p.3～19をご参照ください。

本剤は、一部承認外の用法及び用量を含む臨床試験の成績に基づいて承認されているため、本邦の承認用法及び用量とは異なる記載が一部にあります (p.20、p.22、p.24の試験が該当)。

本試験の有効性については、承認外の用法及び用量による成績を割愛し、承認用量投与時の成績のみを抜粋して掲載しています。ポトックスのご使用にあたっては、承認条件 (p.55) にご留意ください。

## 眼瞼痙攣に対する臨床効果 (多施設共同第Ⅱ相試験<sup>6),7)</sup>)

6) 承認時評価資料【眼瞼痙攣：多施設共同第Ⅱ相試験】  
7) 丸尾敏夫ほか. 眼科臨床医報. 1995;89:340-344

### 試験概要

目的：眼瞼痙攣に対するポトックスの有用性を検討する。

対象：Jankovic分類の重篤度スコアと頻度スコアの合計が6点以上の眼瞼痙攣患者52例。

方法：ポトックス5.0単位/部位\*、2.5単位/部位または1.25単位/部位を1眼あたり眼輪筋6部位の筋肉内に単回投与。

閉瞼筋力は、上下眼瞼を開瞼器に固定し、合図とともに可能なかぎり強く随意に閉瞼させ、開瞼器に生じるひずみを直接グラム値で測定した。

【\*承認外の用法・用量含む】

### 評価項目

Jankovic分類、閉瞼筋力、Jankovic分類に基づく全般改善度、閉瞼筋力に基づく効果持続期間など

### 評価基準

全般改善度は、Jankovic分類の重篤度スコアと頻度スコアの合計に基づき、以下の基準で判定した。

(初回投与16週後、または中止・脱落時に評価)

1. 著明改善：合計スコアが3点以下まで減少したもの
2. 改善：合計スコアが4点まで減少したもの
3. やや改善：合計スコアが5点以上であるが、投与前よりも減少したもの
4. 不変：合計スコアに変化のないもの
5. 増悪

### <Jankovic分類<sup>8)</sup>>

眼瞼痙攣を痙攣の重篤度と痙攣の頻度という2つの面から評価する方法

重篤度スコア	頻度スコア
0：痙攣を全く認めない(正常)	0：痙攣を全く認めない(正常)
1：光・風・振動などの外部刺激によってのみ痙攣が誘発される	1：通常よりまばたきが多い(20回/分以上の頻度)
2：軽度な痙攣を認める	2：まばたきが著しく増加し、1秒程度の持続する軽度な痙攣を認める
3：痙攣を認め他の顔面筋との差異がわかる	3：1秒以上の持続する痙攣が認められ、日常生活に支障を来しているが、50%は開瞼している
4：他の顔面筋の痙攣を伴う著明な眼瞼痙攣を認める	4：痙攣によってほとんど眼瞼が閉じた状態のため、機能的には失明状態となっていて読書やテレビを見ることができない

効果持続期間は、閉瞼筋力が投与前より25%以上減少していた期間とした。

8) Jankovic J, et al. JAMA. 1982;248:3160-3164

### 解析方法

全般改善度については分散分析による3群間比較を行った。

※：承認用量投与時のデータのみを図示し、解析結果は割愛した。

ポトックスの眼瞼痙攣における用法及び用量は次の通りです。

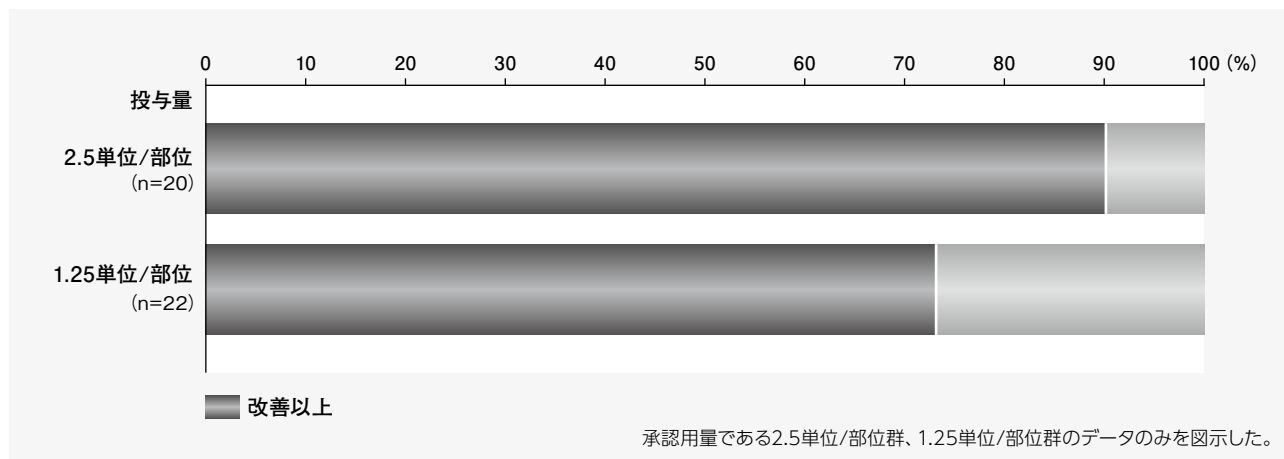
#### <眼瞼痙攣>

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ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与前は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見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。

また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。

Jankovic分類に基づく全般改善度の「改善」以上の割合は、2.5単位/部位で90.0% (18/20例)、1.25単位/部位で72.7% (16/22例) であった。また、効果持続期間は平均13週であった。

## ■ 全般改善度



## ■ 安全性

副作用は、安全性解析対象症例の4.0% (2/50例) に認められた。5.0単位/部位群の14.3% (1/7例) に閉瞼不全が発現し、1.25単位/部位群の4.3% (1/23例) に発熱、めまい、足の指先の痛み、血圧低下気味が発現したが、因果関係は不明であった。

参考：眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査では、6,445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%)、禿眼138例 (2.14%)、流涙67例 (1.04%) であった。

## 片側顔面痙攣に対する臨床効果(用量比較試験<sup>9),10</sup>)

9) 承認時評価資料 [片側顔面痙攣:用量比較試験]  
10) 目崎高広ほか. 脳と神経. 1999;51:427-432

### 試験概要

目的：片側顔面痙攣に対するボトックスの最小有効量を検討する。

対象：片側顔面痙攣患者41例。

方法：ボトックスを合計投与量10単位、5単位\*、1単位\*の3群に分け、患側眼輪筋と大頬骨筋へ単回筋肉内投与。

[\*初回投与の用法・用量としては承認外]

### 評価項目

自覚症状、他覚症状、他覚症状の改善に基づく全般改善度など

### 評価基準

全般改善度は、他覚症状の改善に基づき、以下の基準で判定した(投与2週後に評価)。

1. 著明改善：すべての顔面筋の痙攣が投与後に消失したものの。または上部・下部いずれかの顔面筋の痙攣が消失し、他方が軽度までに改善したもの
2. 改善：上部・下部顔面筋ともに痙攣が軽度までに改善したもの
3. やや改善：「改善」まで達しないが、上部・下部顔面筋のいずれかで改善の傾向を認めたもの
4. 不変：痙攣の程度に変化が認められないもの
5. 増悪：上部・下部顔面筋のいずれかで悪化の傾向が認められたもの

他覚症状として、上部および下部顔面筋の痙攣を以下の4段階で評価した。

1. なし
2. 軽度：1分間に1回未満の痙攣が認められるか、あるいは顔面筋の随意収縮に誘発される
3. 中等度：1分間に1回以上の痙攣が認められる
4. 重度：ほとんど常時痙攣が認められる

### 解析方法

全般改善度についてはKruskal-Wallis H Testにより群間差の検定を行い、さらにCochran-Armitage Trend Testにより傾向性を検定した。

ボトックスの片側顔面痙攣における用法及び用量は次の通りです。

#### 〈片側顔面痙攣〉

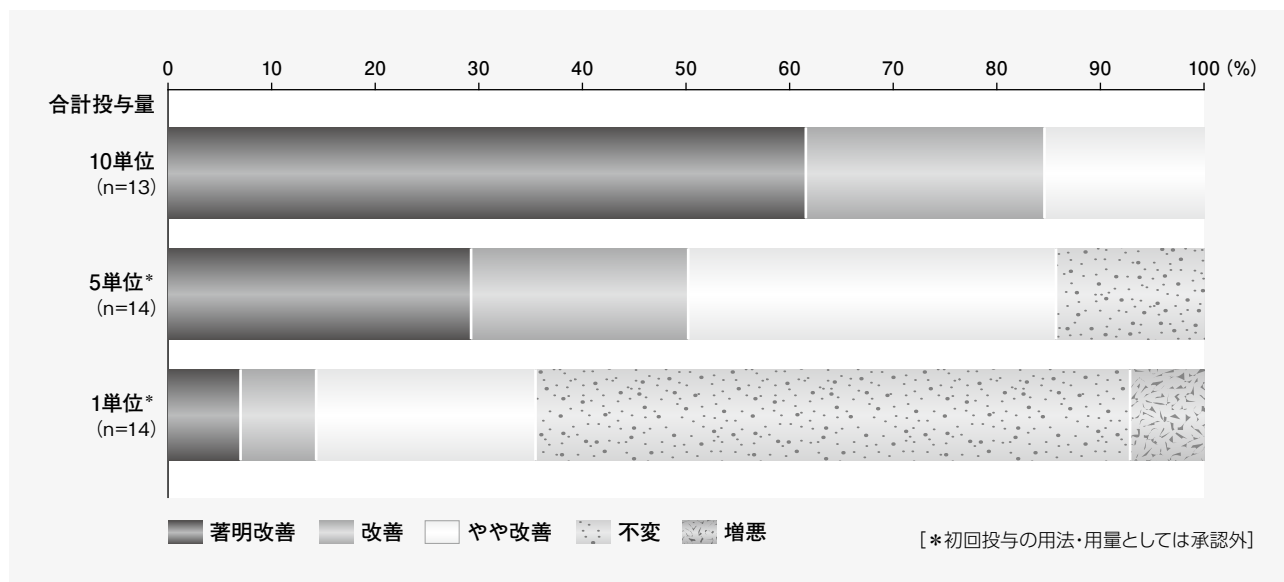
通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋\*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・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

他覚症状の改善に基づく全般改善度の「改善」以上の割合は、合計投与量10単位84.6% (11/13例)、5単位50.0% (7/14例)、1単位14.3% (2/14例)であり、用量依存性に増加した ( $p < 0.001$ ; Cochran-Armitage Trend Test)。

## ■ 全般改善度



## ■ 安全性

副作用として、10単位投与群の7.7% (1/13例) に閉瞼不全が認められた。本試験において、副作用による死亡および重篤な副作用、治験の中止に至った副作用は報告されていない。

参考：片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査では、10,288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%)、顔面麻痺158例 (1.54%)、流涙80例 (0.78%)であった。



## 痙性斜頸に対する臨床効果(用量比較試験<sup>11),12)</sup>)

11)承認時評価資料[痙性斜頸:用量比較試験]  
12)目崎高広ほか. 脳と神経. 1995;47:857-862

### 試験概要

目的：痙性斜頸に対するボトックスの投与量と臨床効果との関係性を検討する。

対象：16歳以上の痙性斜頸患者51例。

方法：ボトックスの1回あたりの投与量を、低用量群(60単位/回)、中用量群(120単位/回)<sup>\*1</sup>、高用量群(240単位/回)<sup>\*1</sup>の3群に分け筋肉内投与。効果が不十分な場合には4週間間隔<sup>\*2</sup>で再投与(最大3回)。

[\*1: 初回投与の用法・用量としては承認外]

[\*2: 再投与の用法・用量としては承認外]

### 評価項目

Tsui評価尺度(変法)、Tsui(変法)スコアに基づく全般改善度など

### 評価基準

全般改善度は、Tsui評価尺度(変法)の合計スコアの推移に基づき、以下の6段階で評価した。

評価日は、Tsui評価尺度(変法)の合計スコアが最大変化を示した観察日とした。

1. 著明改善：Tsui(変法)の合計スコアが投与後10以上改善、もしくは0になったもの
2. 改善：Tsui(変法)の合計スコアが投与後5～9改善したもの
3. やや改善：Tsui(変法)の合計スコアが投与後3または4改善したもの
4. 不変：投与後のTsui(変法)の合計スコアの変動が2以下のもの
5. 増悪：投与後のTsui(変法)の合計スコアが3以上悪化したもの
6. 判定不能

### <Tsui評価尺度<sup>13)</sup>(変法)>

#### A 頭部偏倚

回旋 0:なし、1:<15°、2:<30°、3:<45°、4:≥45°

側屈 0:なし、1:<15°、2:<30°、3:<45°、4:≥45°

前/後屈 0:なし、1:<15°、2:<30°、3:<45°、4:≥45°

合計点数=スコアA

#### C 体軸偏倚

側彎 0:なし、1:<15°、2:<30°、3:≥30°

肩挙上 0:なし、1:<7°、2:<15°、3:≥15°

合計点数=スコアC

#### B 持続

1:間欠的、2:持続的

スコアB

#### D 頭部の不随意運動(振戦など)

重症度 1:軽度または中等度、2:重度

持続 1:間欠的、2:持続的

合計点数=スコアD

合計スコア(A × B) + C + D

13) Tsui JKC, et al. Can J Neurol Sci. 1985;12: 314-316

### 解析方法

全般改善度についてはCochran-Mantel-Haenszel検定により群間差の検定を行った。

ボトックスの痙性斜頸における用法及び用量は次の通りです。

#### <痙性斜頸>

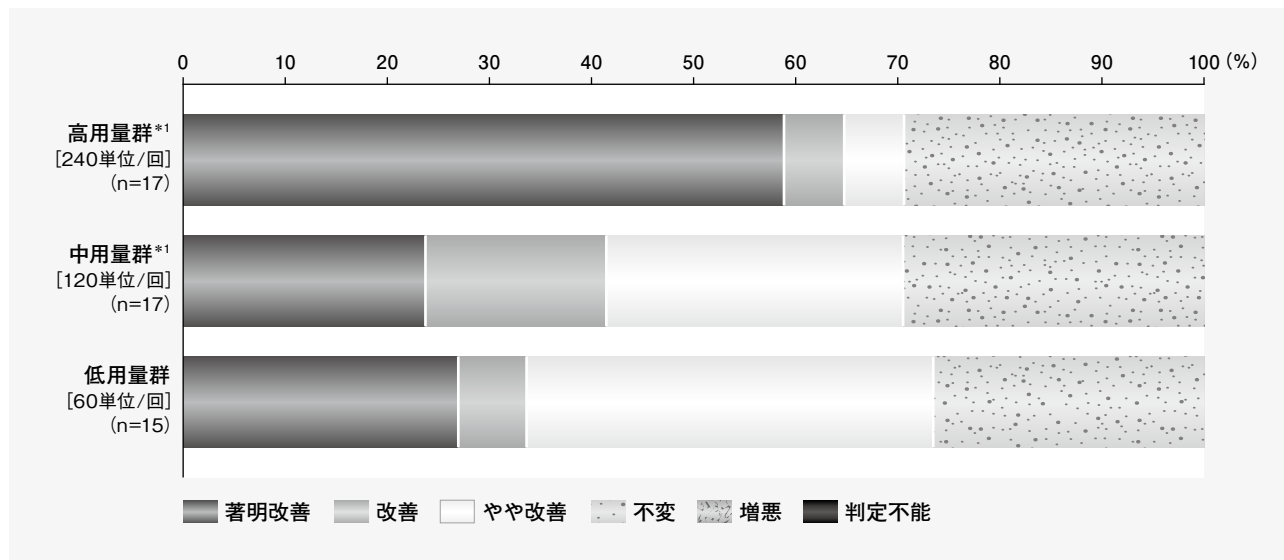
通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋\*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・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

Tsui (変法) スコアに基づく全般改善度の「改善」以上の割合は、低用量群33.3% (5/15例)、中用量群41.2% (7/17例)、高用量群64.7% (11/17例) であり、有意差は認められなかった (p=0.065; Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

## ■ 全般改善度



【\*1:初回投与の用法・用量としては承認外】

## ■ 安全性

副作用は、低用量群12.5% (2/16例)、中用量群29.4% (5/17例)、高用量群38.9% (7/18例) に認められた。主な副作用は、頸部筋脱力 (低用量群6.3% [1例]、中用量群5.9% [1例]、高用量群33.3% [6例])、嚥下困難 (低用量群6.3% [1例]、中用量群17.6% [3例]、高用量群11.1% [2例])、全身倦怠感 (中用量群11.8% [2例]、高用量群5.6% [1例]) などであった。本試験において、副作用による死亡および重篤な副作用、治験の中止に至った副作用は報告されていない。

参考:痙性斜頸を対象とした使用成績調査では、10,645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208例 (1.95%)、局所性筋力低下89例 (0.84%)、脱力 (感) 31例 (0.29%) であった。

## 脳卒中後の上肢痙縮に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験<sup>14)-16)</sup>

14) 承認時評価資料 [上肢痙縮:多施設共同第Ⅲ相試験]

15) Kaji R, et al. Curr Med Res Opin. 2010;26:1983-1992

16) 木村彰男ほか. Jpn J Rehabil Med. 2010;47:714-727

利益相反:本試験はグラクソ・スミスクライン(株)の依頼により実施された。

論文著者には同社が研究費を支払った者、および同社社員が含まれる。

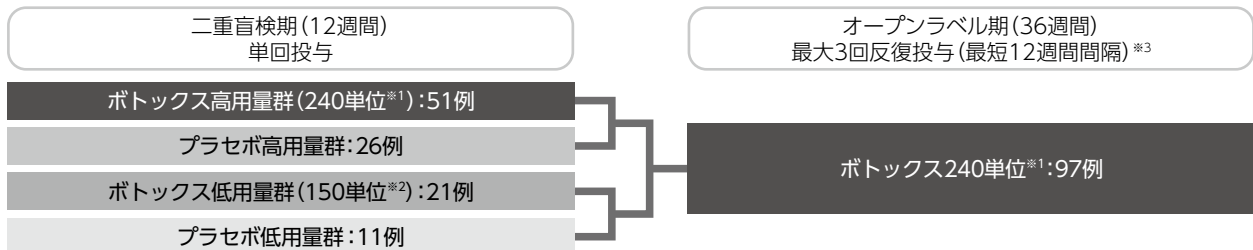
### 試験概要

目的: 脳卒中後の上肢痙縮に対するボトックス単回投与・反復投与の有効性および安全性を検討する。単回投与時の有効性については、プラセボに対するボトックスの優越性を検証する。

対象: 脳卒中発症後6ヵ月以上経過した上肢痙縮患者109例。

方法: 投与方法および投与筋別投与量は以下の通り。

#### <投与方法>



※1:母指関節に痙縮が認められない場合は200単位。 ※2:母指関節に痙縮が認められない場合は120単位。

※3:再投与基準 1)投与前の手関節のMASが2以上、かつ手指関節のMASが1+以上。なお、母指関節に関しては手指関節に準じ、MASが1+以上の場合。

2)肺機能検査で1秒量および努力肺活量が二重盲検期投与前値の85%以上。 3)前回の投与日から少なくとも12週間経過。 4)体重が40kg以上。

#### <ボトックス群の投与筋別投与量>

		手関節		手指関節		母指関節 <sup>※4</sup>		総投与量
		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	
二重盲検期	高用量群	50単位	50単位	50単位	50単位	20単位	20単位	240単位
	低用量群	30単位	30単位	30単位	30単位	15単位	15単位	150単位
オープンラベル期		50単位	50単位	50単位	50単位	20単位	20単位	240単位

※4:母指関節に痙縮が認められる場合のみ投与。

### 評価項目

主要評価項目: 二重盲検期の高用量群の手関節MASの変化量に基づくAUC

副次評価項目: 二重盲検期の低用量群の手関節MASの変化量に基づくAUC、全試験期間(オープンラベル期を含む)における手関節MASの推移など

### 評価基準

手関節、手指関節および母指関節の痙縮の程度をMASを用いて評価した。

#### <Modified Ashworth Scale (MAS)<sup>17)</sup>>

0 : 筋緊張の亢進はない。	2 : よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能。
1 : 軽度の筋緊張亢進がある。引っ掛かりとその消失、または屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある。	3 : かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。
1+ : 軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の1/2以下で認める。	4 : 患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。

17) Bohannon RW, et al. Phys Ther. 1987;67:206-207

### 解析方法

二重盲検期のMAS変化量に基づくAUCについては、平均値の群間差をt検定により検定するとともに、群間差の点推定値および95%信頼区間を算出した。オープンラベル期では、手関節MASなどの評価項目について、反復投与時の各治療サイクルにおける要約統計量(二重盲検期の投与群別および被験者全体)、ならびにベースラインからの変化量を算出した。

ボトックスの上肢痙縮における用法及び用量は次の通りです。

#### <上肢痙縮>

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋<sup>※</sup>に合計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、投与間隔は12週以上とすること。

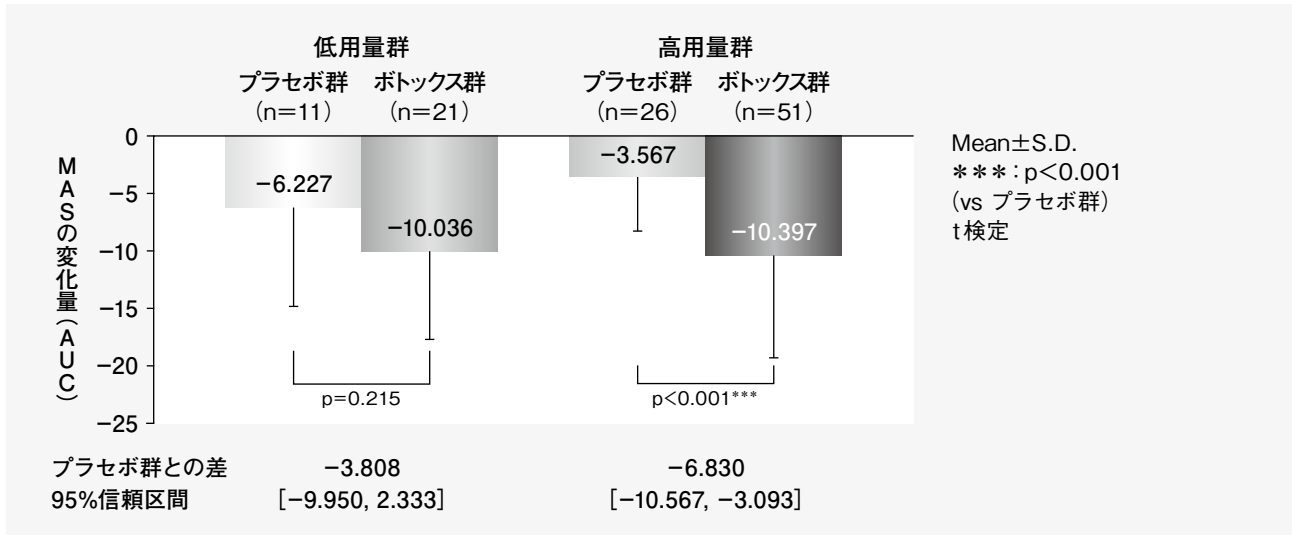
※緊張筋: 上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

ボトックス高用量群における手関節MASの変化量に基づくAUC<sup>\*5</sup>の平均値は $-10.397 \pm 8.9313$ と、プラセボ群の $-3.567 \pm 4.7189$ より有意に低く(プラセボ群との差[95%信頼区間]:  $-6.830 [-10.567, -3.093]$ ;  $p < 0.001$ ; t検定)、プラセボに対するボトックス高用量の優越性が検証された。一方、ボトックス低用量群では、プラセボ群との間に有意差は認められなかった( $p = 0.215$ ; t検定)。

※5: 投与後12週までのMAS変化量の時間推移グラフと横軸(時間軸)間の面積

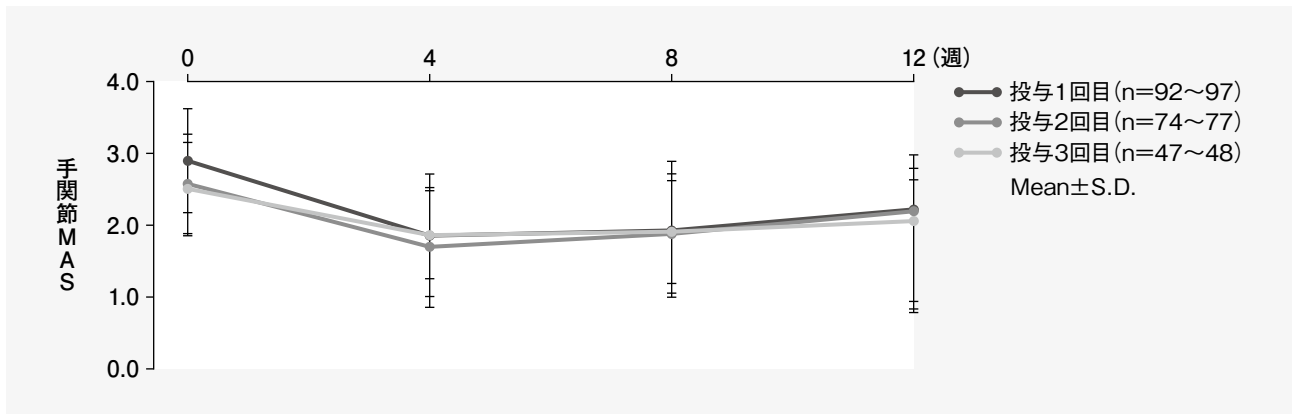
## ■ 手関節MASの変化量(AUC) [主要ならびに副次評価項目<sup>\*6</sup>(二重盲検期)]

※6: 高用量群は主要評価項目、低用量群は副次評価項目



ボトックスを反復投与した結果、手関節MASは下図のように推移した。

## ■ 反復投与における手関節MASの推移 [副次評価項目(オープンラベル期)]



## ■ 安全性(二重盲検期12週+オープンラベル期36週)

副作用はボトックス投与後に16% (17/106例) に発現した。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増加3% (3/106例)、末梢性浮腫、無力症各2% (2/106例) であった。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用としては筋力低下が1% (1/106例)、治験の中止に至った副作用としては汎血球減少症および筋力低下が各1% (1/106例) に報告された。

なお、二重盲検期のプラセボ高用量群では感覚鈍麻および皮下出血が各4% (1/26例)、プラセボ低用量群では筋力低下および誤嚥が各9% (1/11例) に認められた。

## 脳卒中後の上肢痙縮に対する400単位投与の臨床効果 (多施設共同第Ⅲ相試験<sup>18)-20)</sup>)

18)承認時評価資料[上肢痙縮(用法・用量変更):多施設共同第Ⅲ相試験]

19)安保雅博ほか, Prog Med. 2019;39:1021-1029

20)Abo M, et al. Toxins. 2020;12:127

利益相反:本試験はグラクソ・スミスクライン(株)の依頼により実施された。

論文著者には同社が研究費を支払った者、および同社社員が含まれる。

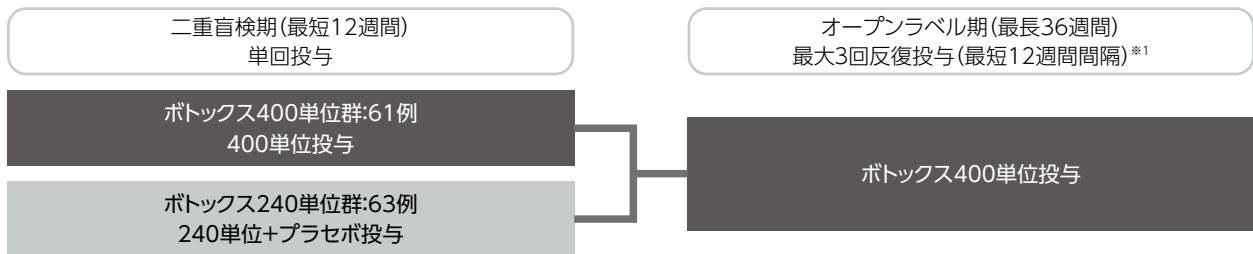
### 試験概要

目的:脳卒中後の上肢痙縮に対するボトックス400単位単回投与・反復投与の有効性および安全性を検討する。単回投与时は240単位投与との比較を行う。

対象:脳卒中発症後3ヵ月以上経過した上肢痙縮患者124例。  
(全例が上肢痙縮に対してボトックス240単位を投与された経験あり)

方法:投与方法および二重盲検期の投与筋別投与量は以下の通り。

#### <投与方法>



\*1:主な再投与基準: 1)前回の投与から12週以上が経過している  
2)肘関節MASスコア2以上、かつ手関節または手指関節MASスコア2以上

#### <二重盲検期の投与筋別投与量(単位)>

	肘関節			手関節		手指関節		母指関節		総投与量
	BB	B	BR	FCR	FCU	FDP	FDS	FPL	AP	
400単位群	70	45	45	50	50	50	50	20	20	400
240単位群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	50	50	50	50	20	20	240

BB:上腕二頭筋、B:上腕筋、BR:腕橈骨筋、FCR:橈側手根屈筋、FCU:尺側手根屈筋、FDP:深指屈筋、FDS:浅指屈筋、FPL:長母指屈筋、AP:母指内転筋。  
肘関節屈筋群に計160単位、その他6筋に計240単位が投与されていれば、各筋への投与量は医師の判断により調整可。

オープンラベル期には上肢17筋の中から医師によって投与筋が選択され、合計400単位が投与された(各筋への投与量は医師の裁量によって決定)。

### 評価項目・評価基準

主要評価項目:初回投与後6週時の肘関節MASスコアがベースラインから1以上低下した被験者の割合(レスポンド率)

副次評価項目:Disability Assessment Scale (DAS)<sup>21)</sup>主評価項目のベースラインからの変化量など

DAS:上肢機能障害の評価スケール。「手の衛生状態」「疼痛」「着衣動作」「肢位」の4項目について、4段階で評価する(0:障害なし、1:軽度の障害、2:中等度の障害、3:高度の障害)。

本試験では医師と被験者が主要な治療ターゲットとして合意した1項目を「主評価項目」とした。

21)Brashear A, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:1349-1354

### 解析方法

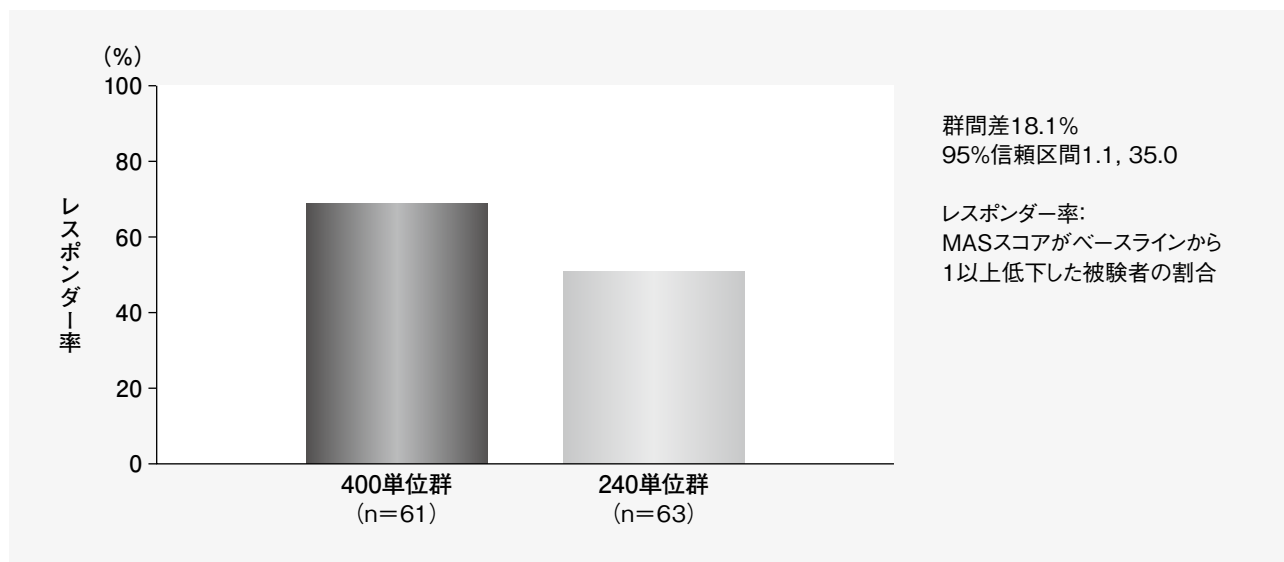
本試験は統計学的な仮説を検証するために計画されていないため、統計学的な検定は行わなかった。主要評価項目については群間差と95%信頼区間を算出した。DAS主評価項目のベースラインからの変化量についてはmixed model for repeated measures (MMRM)を用いて解析し、最小二乗平均値と95%信頼区間、および群間差の推定値と95%信頼区間を算出した。なお、MASスコアの0、1、1+、2、3、4はそれぞれ0、1、2、3、4、5として集計した。



初回投与後6週時の肘関節MASスコアがベースラインから1以上低下した被験者の割合(肘関節におけるレスポ  
ンダー率)は、400単位群68.9%、240単位群50.8%であった。

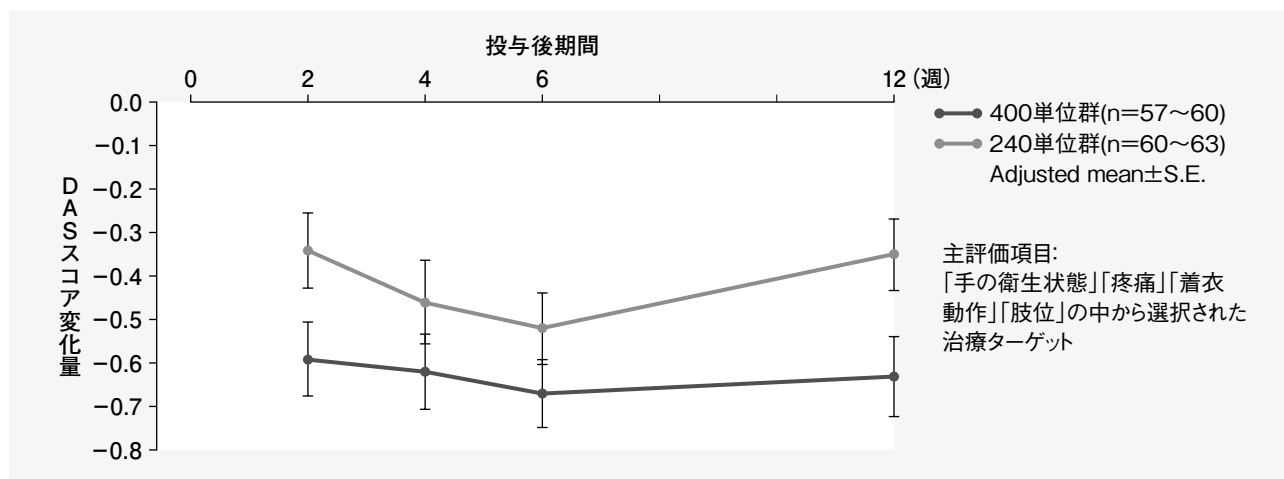
群間差は18.1%(95%信頼区間1.1, 35.0)であった。

### ■ 初回投与後6週時の肘関節におけるレスポonder率[主要評価項目(二重盲検期)]



DAS主評価項目のスコアは下図のように推移した。

### ■ DAS主評価項目のスコア変化量[副次評価項目(二重盲検期)]



### ■ 安全性(二重盲検期+オープンラベル期)

副作用はボトックス投与後に2%(2/124例)に発現した。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。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用および治験の中止に至った副作用は報告されていない。

## 脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験<sup>22)-24)</sup>

22) 承認時評価資料 [下肢痙縮:多施設共同第Ⅲ相試験]

23) Kaji R, et al. J Neurol. 2010;257:1330-1337

24) 木村彰男ほか. Jpn J Rehabil Med. 2010;47:626-636

利益相反:本試験はグラクソ・スミスクライン(株)の依頼により実施された。  
論文著者には同社が研究費を支払った者、および同社社員が含まれる。

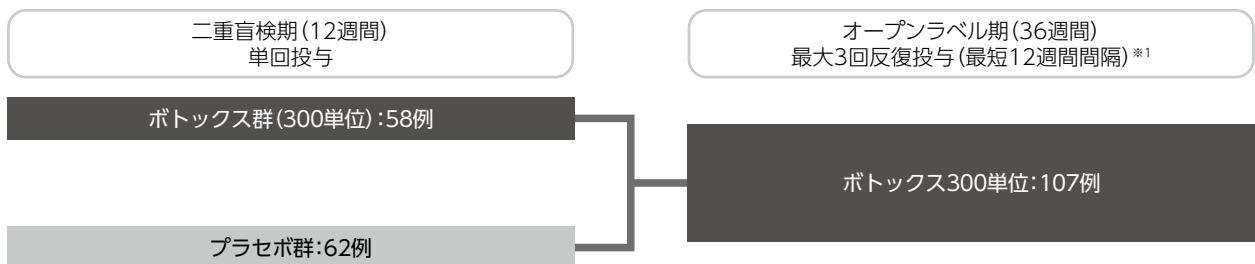
### 試験概要

目的: 脳卒中後の下肢痙縮に対するボトックス単回投与・反復投与の有効性および安全性を検討する。単回投与時の有効性については、プラセボに対するボトックスの優越性を検証する。

対象: 脳卒中発症後6ヵ月以上経過した下肢痙縮患者120例。

方法: 投与方法および投与筋別投与量は以下の通り。

#### <投与方法>



※1:再投与基準 1)投与前の足関節のMASが2以上。  
2)前回の投与日から少なくとも12週間経過。  
3)体重が50kg以上。

#### <ボトックス群の投与筋別投与量>

	腓腹筋		ヒラメ筋	後脛骨筋	総投与量
	内側頭	外側頭			
二重盲検期	75単位	75単位	75単位	75単位	300単位
オープンラベル期					

### 評価項目

主要評価項目: 二重盲検期の足関節MASの変化量に基づくAUC

副次評価項目: 全試験期間(オープンラベル期を含む)における足関節MASの推移など

### 評価基準

足関節の痙縮の程度をMASを用いて評価した。

### 解析方法

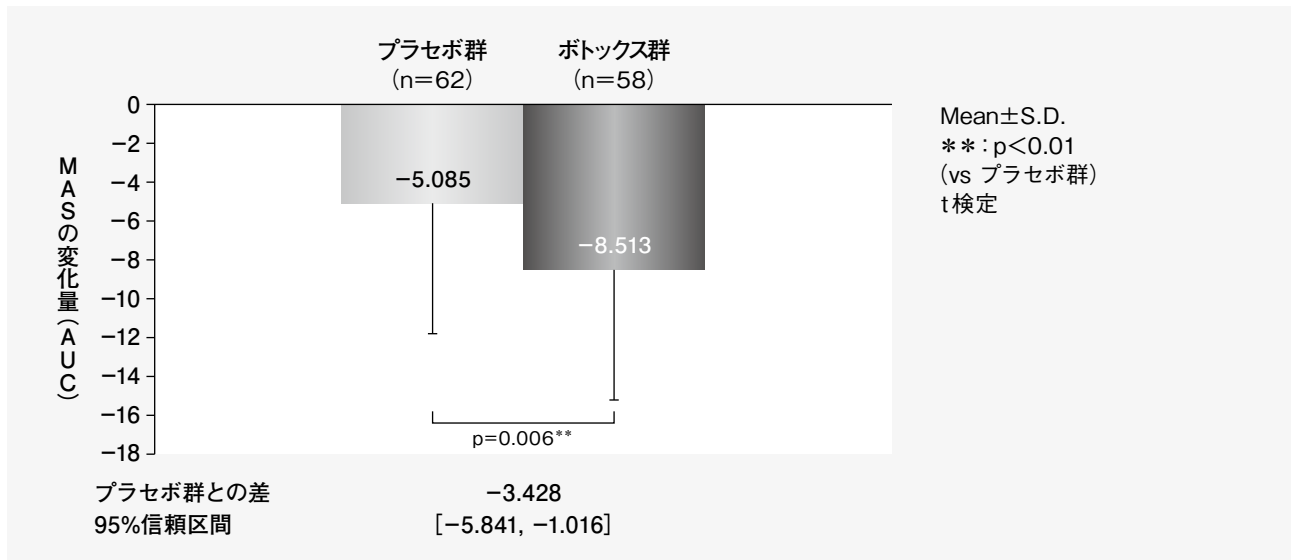
二重盲検期のMAS変化量に基づくAUCについては、平均値の群間差をt検定により検定するとともに、群間差の点推定値および95%信頼区間を算出した。オープンラベル期では、足関節MASなどの評価項目について、反復投与時の各治療サイクルにおける要約統計量(二重盲検期の投与群別および被験者全体)、ならびにベースラインからの変化量を算出した。

下肢痙縮の国内第Ⅲ相臨床試験では、下腿筋群への投与を行っており、大腿筋群等に投与した場合の有効性・安全性は確立されていない。

ボトックス群における足関節MASの変化量に基づくAUC<sup>\*2</sup>の平均値は $-8.513 \pm 6.6904$ と、プラセボ群の $-5.085 \pm 6.6496$ より有意に低く(プラセボ群との差[95%信頼区間]: $-3.428 [-5.841, -1.016]$ ;  $p=0.006$ ; t検定)、プラセボに対するボトックスの優越性が検証された。

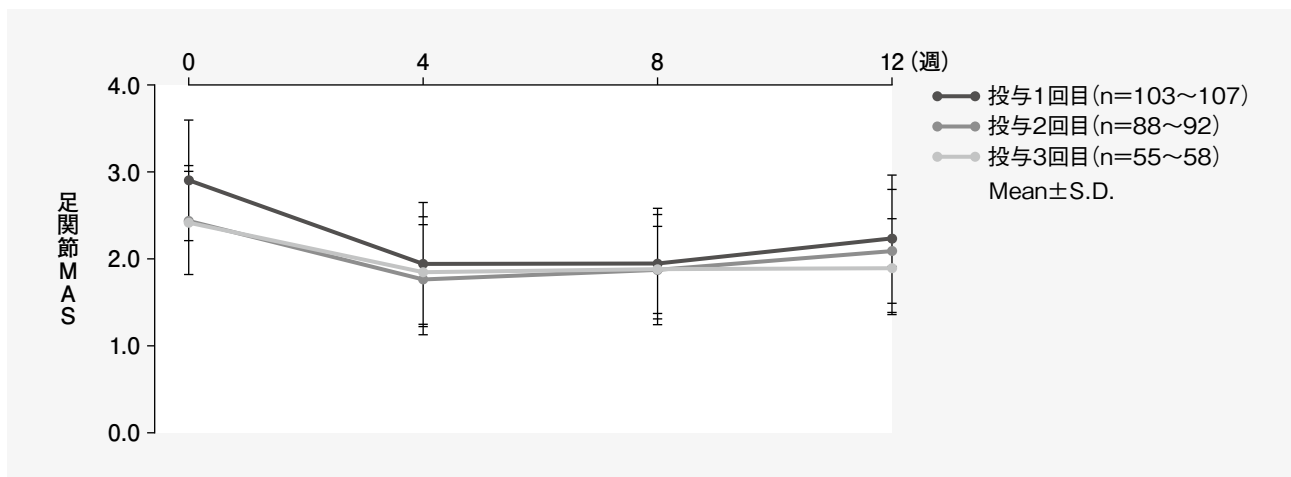
※2: 投与後12週までのMAS変化量の時間推移グラフと横軸(時間軸)間の面積

### 足関節MASの変化量(AUC) [主要評価項目(二重盲検期)]



ボトックスを反復投与した結果、足関節MASは下図のように推移した。

### 反復投与における足関節MASの推移 [副次評価項目(オープンラベル期)]



### 安全性(二重盲検期12週+オープンラベル期36週)

副作用はボトックス投与後に16% (18/115例) に発現した。2例以上に発現した副作用は、注射部位疼痛3% (4/115例)、筋痛3% (3/115例)、肝機能異常2% (2/115例) であった。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用、および治験の中止に至った副作用として、筋痛が1% (1/115例) に報告された。

なお、二重盲検期のプラセボ群では11% (7/62例) に副作用が認められ、2例以上に発現した副作用は筋痛3% (2/62例) 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承認に際しては、小児薬物療法検討会議による海外での承認状況をまとめた報告書を基に審議されており、日本において臨床試験は実施されていないため、承認審査に提示した海外臨床試験成績を紹介する。

## 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する臨床効果 (多施設共同無作為化二重盲検試験<sup>25),26</sup>) – 海外データ –

25)承認時評価資料 [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：  
多施設共同無作為化二重盲検試験]

26) Koman LA, et al. J Pediatr Orthop. 2000;20:108-115

### 試験概要

目的：小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対するボトックスの有効性について、プラセボに対する優越性を検証するとともに、ボトックスの安全性を検討する。

対象：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145例。

なお、有効性の評価においては小児に対するプラセボの使用を禁止している国で検討された15例および対象基準を満たさない16例を除外した。

方法：ボトックス群とプラセボ群に無作為に割り付け、ボトックス4単位/kgを腓腹筋に投与した。

### 評価項目

主要評価項目：PRSによる歩行パターン総合スコア

副次評価項目：足関節可動域など

### 評価基準

観察的歩行評価：PRSにより歩行パターン総合スコアを算出する。歩行パターン、膝の屈曲度、かがみ度、歩行速度などの項目を含み(計0～14点)、2点以上の増加で有効と判定した。

#### < Physician Rating Scale (PRS) >

項目	観察内容	スコア	
		左足	右足
歩行パターン	爪先接地	0	0
	ときに踵から爪先接地	1	1
	踵から爪先接地	2	2
接地時の後足部の位置	内反	0	0
	外反	1	1
	ときに中間位	2	2
	中間位	3	3
膝の屈曲度 (立位)	膝反張>15°	0	0
	膝反張6～15°	1	1
	膝反張1～5°	2	2
	中間位または屈曲位	3	3
歩行中(立位)後足部(足関節)の 位置：最大足接地 (立位)	尖足位	0	0
	中間位	2	2
	踵骨位	0	0
かがみ度 (股関節、膝関節、足首関節)	重度(>20°)	0	0
	中等度(5～20°)	1	1
	軽度(<5°)	2	2
	なし	3	3
歩行速度	遅い	0	0
	可変(遅い-速い)	1	1

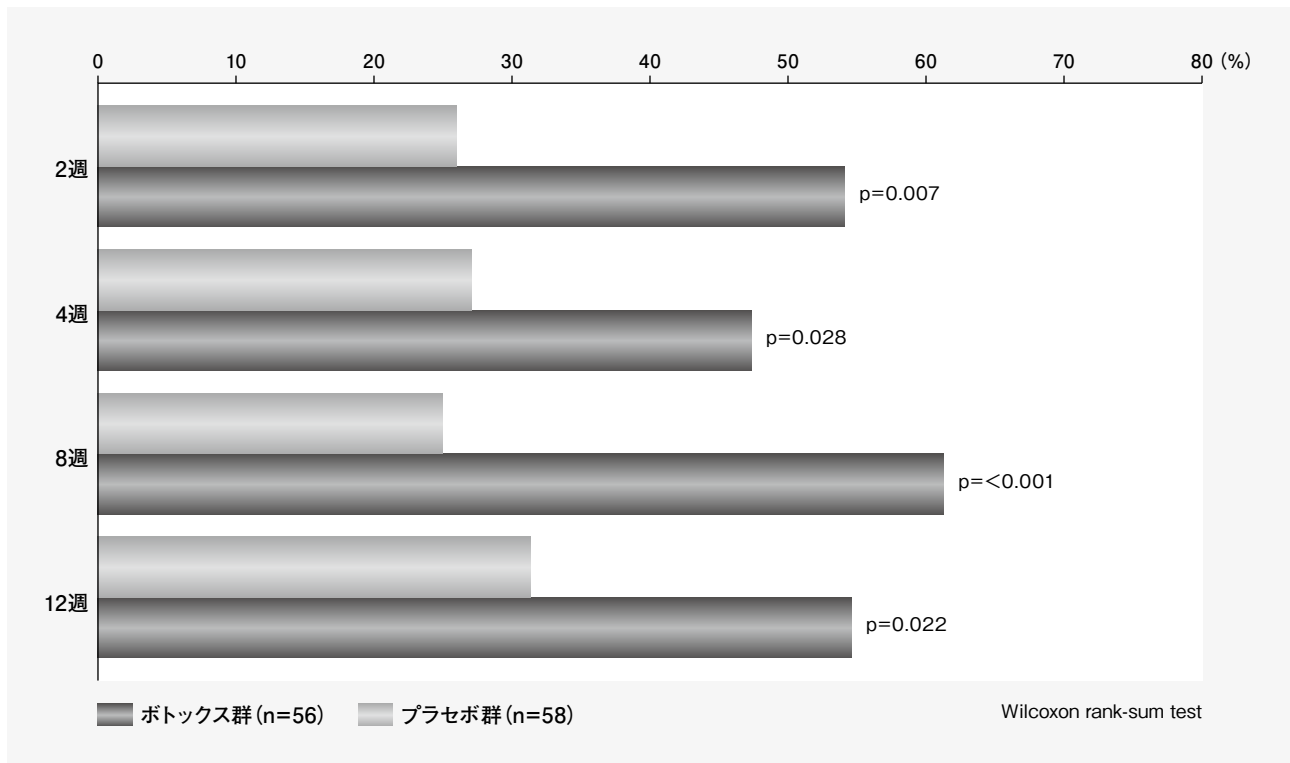
### 解析方法

歩行パターン総合スコアの平均値および関節可動域の測定値について、Wilcoxon rank-sum testにより群間差の検定を行った。

PRSによる歩行パターン総合スコアの改善における有効率<sup>\*1</sup>は、すべての観察週において、プラセボ群に比べボトックス群で有意に高く ( $p < 0.05$ ; Wilcoxon rank-sum test)、プラセボに対するボトックスの優越性が検証された。

※1: ベースラインと比較してスコアが2点以上増加した被験者の割合

### ■ PRSによる歩行パターン総合スコアの改善における有効率 (主要評価項目)



### ■ 安全性

副作用は、ボトックス群17% (12/72例)、プラセボ群4% (3/73例) に認められた。重篤な副作用および治験の中止に至った副作用は報告されていない。ボトックス群の主な副作用は下肢の脱力3% (2/72例)、下肢の疼痛3% (2/72例)、転倒3% (2/72例) などであった。一方、プラセボ群では転倒、発熱、膝の疼痛が各1% (1/73例) に認められた。



## 原発性腋窩多汗症に対する臨床効果(多施設共同第Ⅲ相試験<sup>27), 28)</sup>

27) 承認時評価資料 [重度の原発性腋窩多汗症: 多施設共同第Ⅲ相試験]  
 28) 大嶋雄一郎ほか. 西日本皮膚科. 2013;75:357-364  
 利益相反: 本試験はグラクソ・スミスクライン(株)の依頼により実施された。  
 論文著者には同社が研究費を支払った者、および同社社員が含まれる。

### 試験概要

目的: 原発性腋窩多汗症に対するボトックス単回投与・反復投与の有効性および安全性を検討する。単回投与時の有効性については、プラセボに対するボトックスの優越性を検証する。

対象: 片腋窩あたりの5分間発汗重量が両側ともに50mg以上、かつHDSSスコアが3または4の成人原発性腋窩多汗症患者152例。

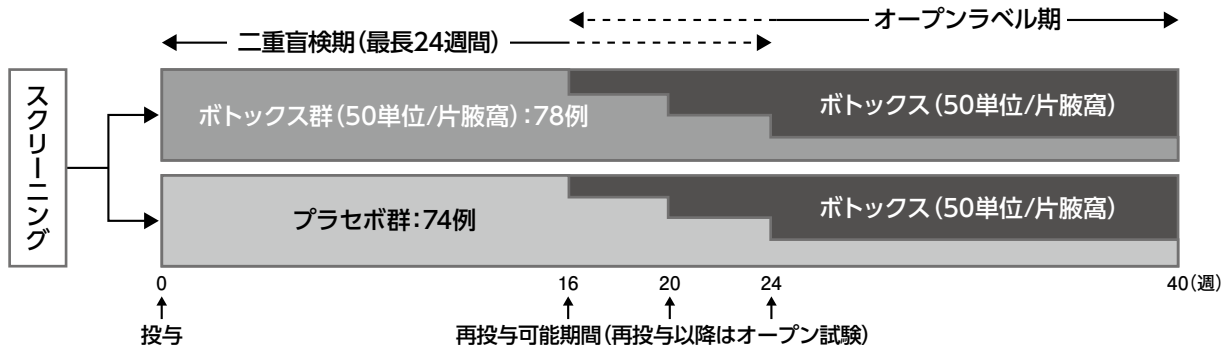
方法: 片腋窩あたり50単位(両側合計で100単位)のボトックス、またはプラセボを10~15ヵ所に皮内投与。再投与基準<sup>\*1</sup>を満たした被験者には、片腋窩あたり50単位のボトックスを1回のみ再投与した。再投与の有無にかかわらず初回投与後40週まで観察。

\*1: 初回投与後16週、20週、24週のいずれかの時点において、両腋窩の平均発汗重量がベースラインの50%より大きかった場合に再投与

### <Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)<sup>29)</sup>>

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

29) Strutton DR, et al. J Am Acad Dermatol. 2004;51:241-248



### 評価項目

主要評価項目: 投与4週後の発汗重量によるレスポンド率

副次評価項目: 発汗重量によるレスポンド率(投与4週後以外)、効果持続期間など

### 評価基準

発汗重量によるレスポンド率: ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

効果持続期間: 初回投与後、両腋窩の平均発汗重量の評価において、ベースラインの50%より大きい値が最初に観察されるまでの期間

### 解析方法

発汗重量によるレスポンド率を投与群別に集計し、Fisherの直接確率検定により群間差を検定した。効果持続期間については、中央値を投与群別に推定するとともに、分布の群間差をLog-rank検定により検定した。

### 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<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<sup>3), 4)</sup>等の情報を参考にして慎重に行うこと。

3) 藤本智子ほか. 日皮会誌. 2015;125:1379-1400

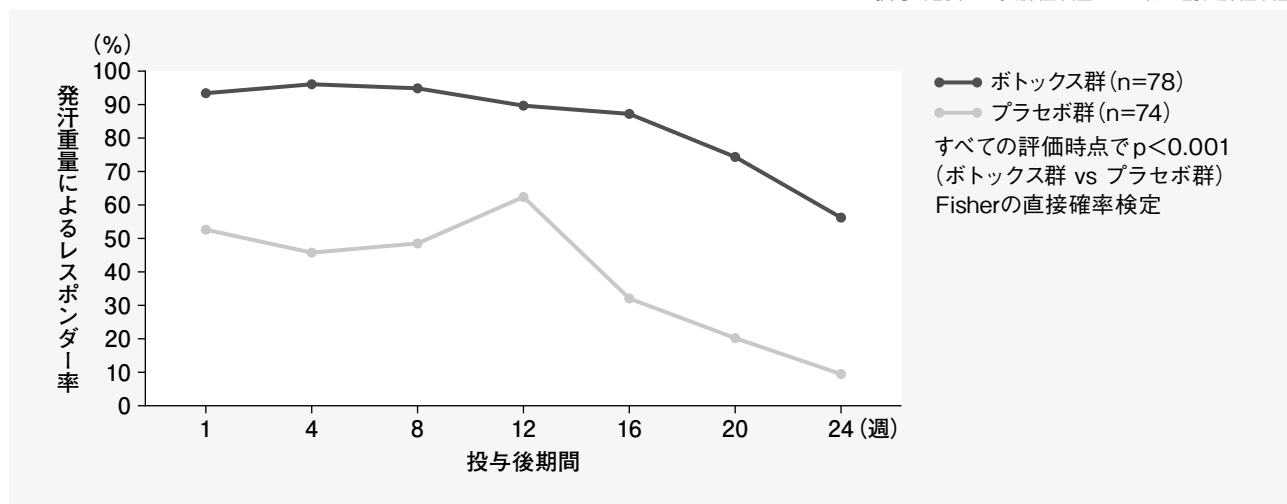
4) [痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究]班. 痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類 (<http://www.jslp.org/index.htm>)

初回投与4週後の発汗重量によるレスポンド率<sup>※2</sup>は、ボトックス群96.2%、プラセボ群45.9%であり、プラセボに対するボトックスの優越性が検証された ( $p < 0.001$ ; Fisherの直接確率検定)。なお、発汗重量によるレスポンド率は、初回投与24週後までの全評価時点において、プラセボ群に比べボトックス群で有意に高かった ( $p < 0.001$ ; Fisherの直接確率検定)。

※2: ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

### ■ 発汗重量によるレスポンド率の推移 [主要ならびに副次評価項目<sup>※3</sup> (二重盲検期)]

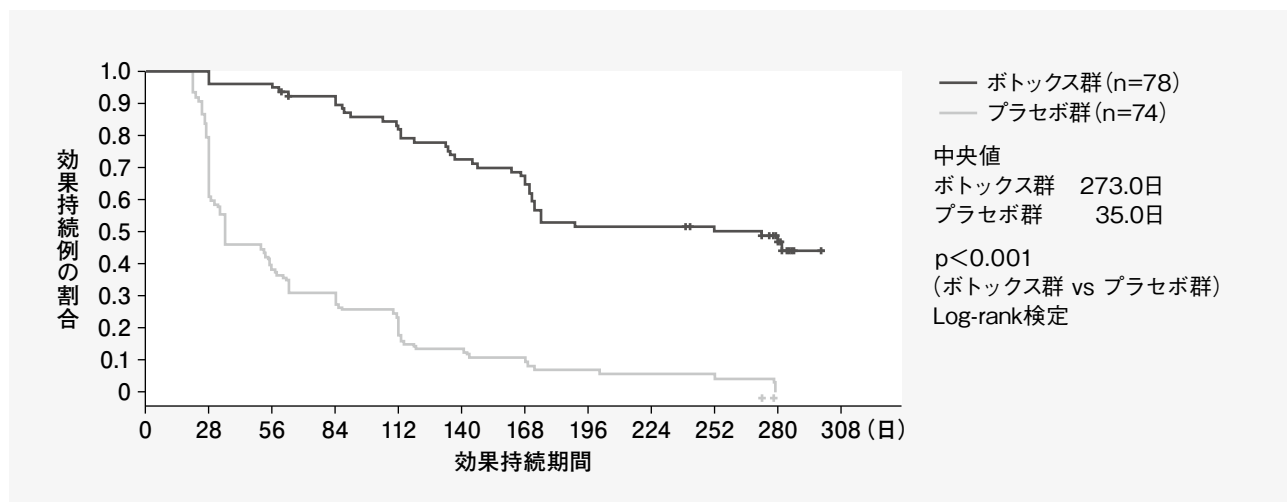
※3: 投与4週後は主要評価項目、その他は副次評価項目



効果持続期間<sup>※4</sup>の中央値は、ボトックス群273日、プラセボ群35日であった。

※4: 初回投与後、両腋窩の平均発汗重量の評価において、ベースラインの50%より大きい値が最初に観察されるまでの期間

### ■ 効果持続期間 [副次評価項目 (二重盲検期+オープンラベル期)]



### ■ 安全性 (二重盲検期+オープンラベル期)

副作用は、ボトックス投与後、2.1% (3/144例) に認められ、いずれも軽度と判定された。副作用の内訳は、発汗<sup>※5</sup> 3例 (2.1%)、四肢痛1例 (0.7%) であった。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用および治験の中止に至った副作用は報告されていない。なお、二重盲検期のプラセボ群では、発汗<sup>※5</sup> および皮膚のつっぱり感が各1% (1/74例) に認められた。

※5: 腋窩部以外からの発汗の増加

重症度の判定基準	軽度: 容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度の有害事象 中等度: 日常生活に支障を来す程度の不快な有害事象 重度: 通常の日常生活が営めない程度の有害事象
----------	---

## 斜視に対する臨床効果 (多施設共同第Ⅲ相試験<sup>30)</sup>)

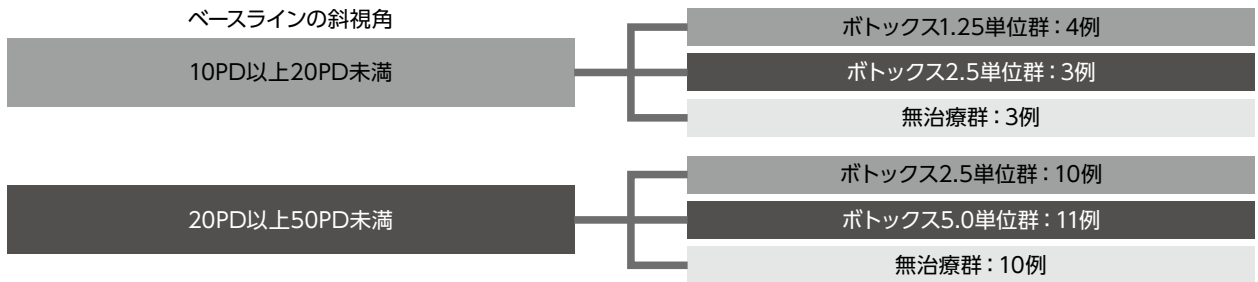
30) 承認時評価資料 [斜視: 多施設共同第Ⅲ相試験]

### 試験概要

目的: 斜視に対するボトックス単回投与・反復投与の有効性及び安全性を検討する。単回投与時の有効性については、無治療に対するボトックスの優越性を検証する。

対象: 正面眼位において10PD以上50PD未満の斜視角\*1を呈する12歳以上の水平斜視患者41例。

方法: 被験者をベースラインの斜視角によって層別し、下図の通り各層3群に無作為に割り付けた。



ボトックス群では内直筋または外直筋に各群の割り付け用量を投与した。無治療群では治療薬を投与せず経過観察を行った。いずれの群でも、試験開始後4週時に追加投与基準\*2を満たした被験者にはボトックスの追加投与を行った。試験開始後(追加投与を受けた被験者は追加投与後)12~24週の時点で再投与基準\*3を満たした被験者は、第2治療期に移行してボトックスの再投与を受け、以降24週間にわたり経過を観察された。再投与基準を満たさなかった被験者は第1治療期にとどまり、試験開始後48週(追加投与なしの場合)または52週(追加投与ありの場合)まで経過を観察された。

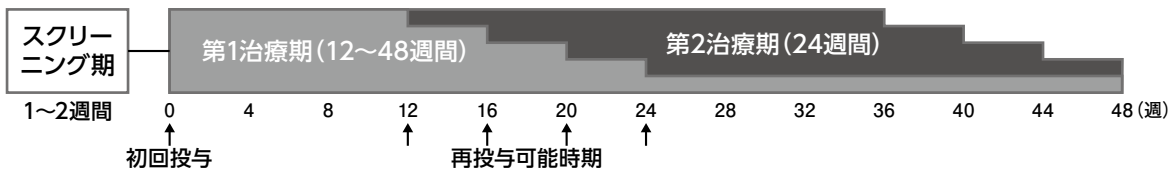
\*1: 遠見斜視角と近見斜視角の平均値 PD: プリズムジオプトリー

\*2: 追加投与基準: 正面眼位の斜視角が10PD以上(ベースラインの斜視角が10PD以上20PD未満の場合)または20PD以上(ベースラインの斜視角が20PD以上50PD未満の場合)。追加投与量は前回投与量と同量または2倍量。無治療群ではボトックス各群における初回投与量のいずれかと同量。

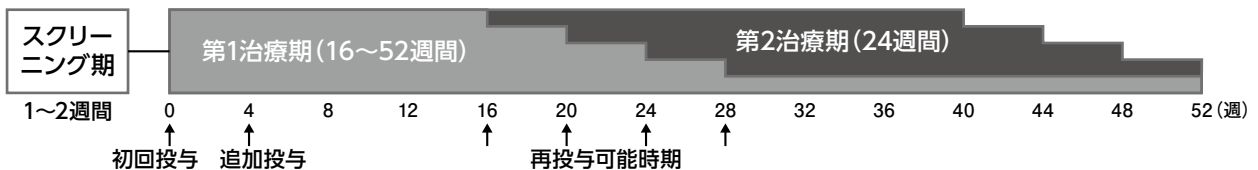
\*3: 再投与基準: 正面眼位の斜視角が10PD以上(ベースラインの斜視角が10PD以上20PD未満の場合)または20PD以上(ベースラインの斜視角が20PD以上50PD未満の場合)、かつ最大変化時の斜視角と比較した変化率が50%未満。

再投与量は前回投与量と同量または2倍量。第1治療期にボトックスを投与されていない場合は、ボトックス各群における初回投与量のいずれかと同量。

<追加投与なしの場合> 第1治療期0~24週は有効性評価遮蔽期間、24週以降および第2治療期はオープンラベル期間



<追加投与ありの場合> 第1治療期0~28週は有効性評価遮蔽期間、28週以降および第2治療期はオープンラベル期間



### 評価項目

主要評価項目: 正面眼位における斜視角の変化量(試験開始後4週時)

副次評価項目: 正面眼位における斜視角の変化量(試験開始後4週時以外) など

### 評価基準

正面眼位において遠見斜視角と近見斜視角を測定し、両者の平均値を当該被験者の斜視角とした。

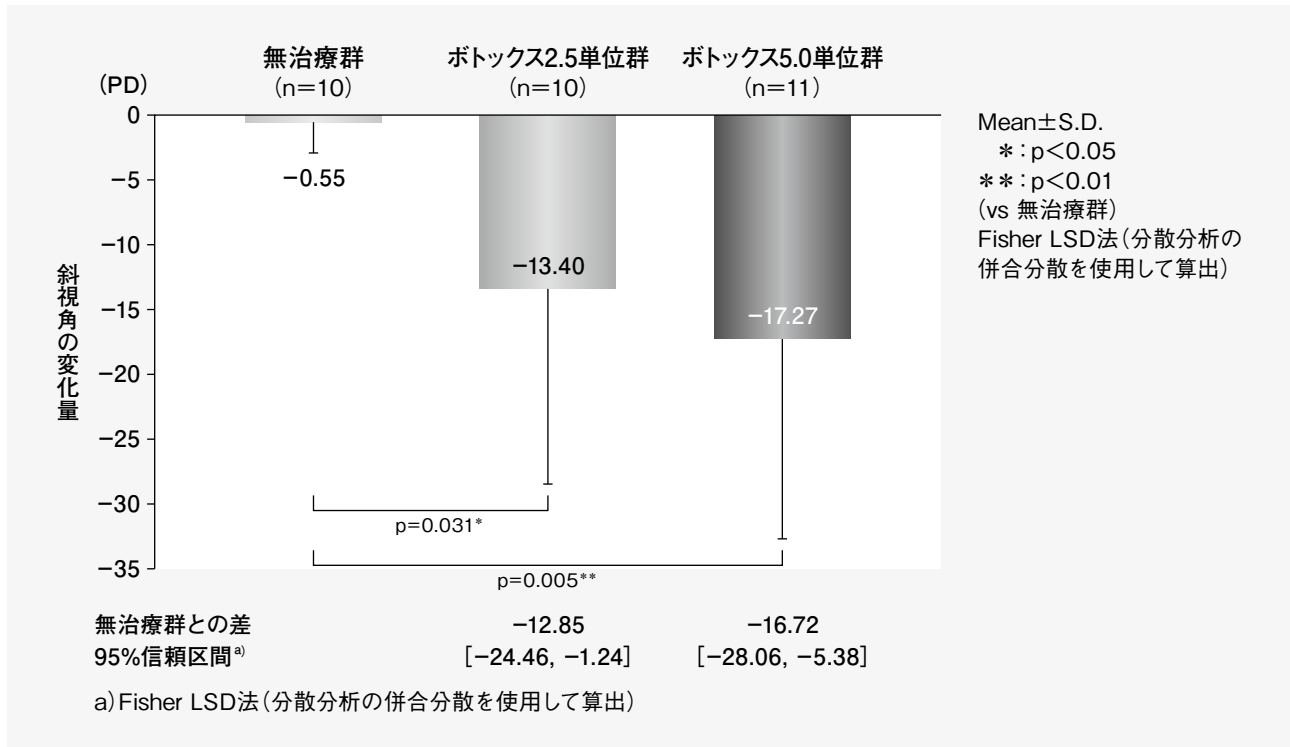
### 解析方法

有効性解析はベースラインの斜視角に基づく層ごとに実施した(10PD以上20PD未満の層、および20PD以上50PD未満の層)。斜視角の変化量については要約統計量を投与群別に算出し、投与群を因子とした一元配置分散分析において有意な群間差が認められた場合には、併合分散の推定値を利用したt検定によって群間の対比較を実施した(Fisher LSD法)。また、群間差の点推定値および95%信頼区間を推定した。

ベースラインの斜視角(正面眼位)<sup>\*\*1</sup>が20PD以上50PD未満の層では、試験開始後4週の評価において、ボトックス2.5単位群で平均-13.40PD、5.0単位群で平均-17.27PDと斜視角の減少が示された。両群とも無治療群との間には有意差が認められ(p=0.031、p=0.005; Fisher LSD法)、無治療に対するボトックスの優越性が検証された。10PD以上20PD未満の層においては、ボトックス各群で斜視角の有意差が認められなかった[Fisher LSD法(分散分析の併合分散を使用して算出)]。

## ■ 正面眼位における斜視角の変化量 [試験開始後4週(主要評価項目)]

### ● ベースラインの斜視角が20PD以上50PD未満の層



### ● ベースラインの斜視角が10PD以上20PD未満の層

	斜視角の変化量 (PD)	無治療群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	p値 <sup>a)</sup> (vs 無治療群)
無治療群 (n=3)	2.33±6.602	—	—
ボトックス1.25単位群 (n=4)	-7.50±7.141	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
ボトックス2.5単位群 (n=2)	-3.75±2.475	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338

Mean±S.D.

a) Fisher LSD法(分散分析の併合分散を使用して算出)

## ■ 安全性(全治療期)

副作用はボトックス投与後、26.83% (11/41例)に認められた。主な副作用は、眼瞼下垂17.07% (7/41例)、複視、斜視各4.88% (2/41例)などであった。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用、および治験の中止に至った副作用として、斜視(投与筋の誤りによる外斜視の増悪)が2.44% (1/41例)に報告された。なお、第1治療期の無治療群に副作用は認められなかった。

## 痙攣性発声障害に対する臨床効果 (多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験<sup>31), 32)</sup>

31) 承認時評価資料 [痙攣性発声障害: 多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験]  
32) Hyodo M, et al. Eur J Neurol. 2021;28:1548-1556

### 試験概要

目的: 痙攣性発声障害に対するボトックスの有効性及び安全性を検討する。内転型痙攣性発声障害に対する単回投与時の有効性については、プラセボに対するボトックスの優越性を検証する。

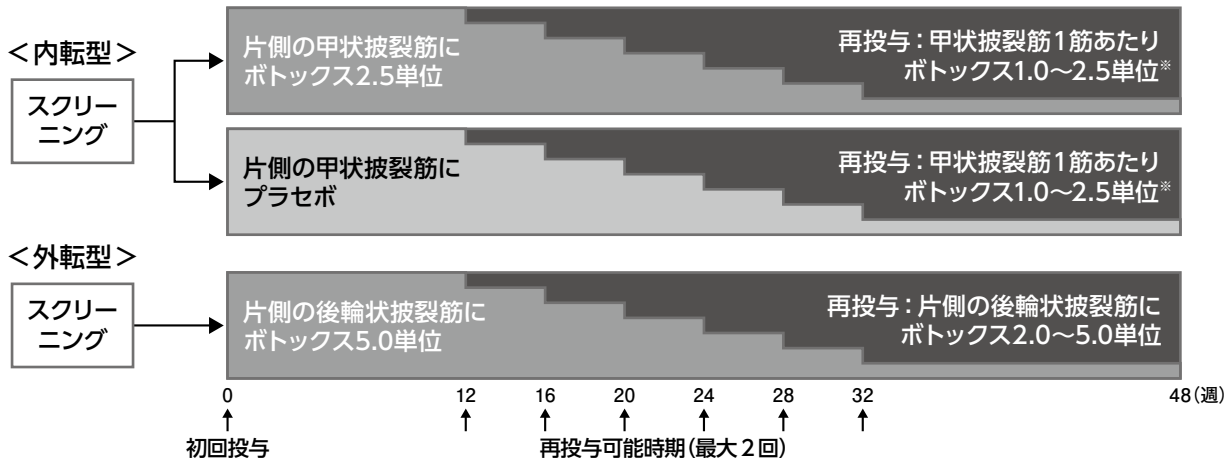
※外転型における有効性の検討は探索的

対象: 痙攣性発声障害患者24例 (内転型22例、外転型2例)。

方法: 内転型の試験では、スクリーニングを経た22例にボトックスまたはプラセボを投与し、二重盲検にて群間比較を行った。初回投与後12~32週の時点で再投与基準を満たした被験者には最大2回まで再投与を行い、以降はオープンラベル試験として追跡を継続した。

一方で外転型については、患者数が極めて少ないことからオープンラベル試験を行い、ボトックス投与時の安全性を検討するとともに、有効性を探索的に検討した。

※再投与1回目は片側のみ、再投与2回目は片側または両側への投与



### 評価項目

主要評価項目: 投与4週後の異常モーラ数の変化量

副次評価項目: Voice Handicap Index (VHI) 合計スコアおよびサブスコアの変化量など

### 評価基準

異常モーラ数の評価<sup>33)</sup>: 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症状が出現したモーラの数を中央委員会にて評価した。

33) 熊田政信ほか. 音声言語医学. 1997;38:176-181

### 解析方法

異常モーラ数およびVHIの変化量については、投与群別に要約統計量を算出し、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った。さらに投与群間の最小二乗平均値の差の推定値を求め、両側95%信頼区間およびp値を算出した。

ボトックスの痙攣性発声障害における用法及び用量は次の通りです。

#### 〈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。

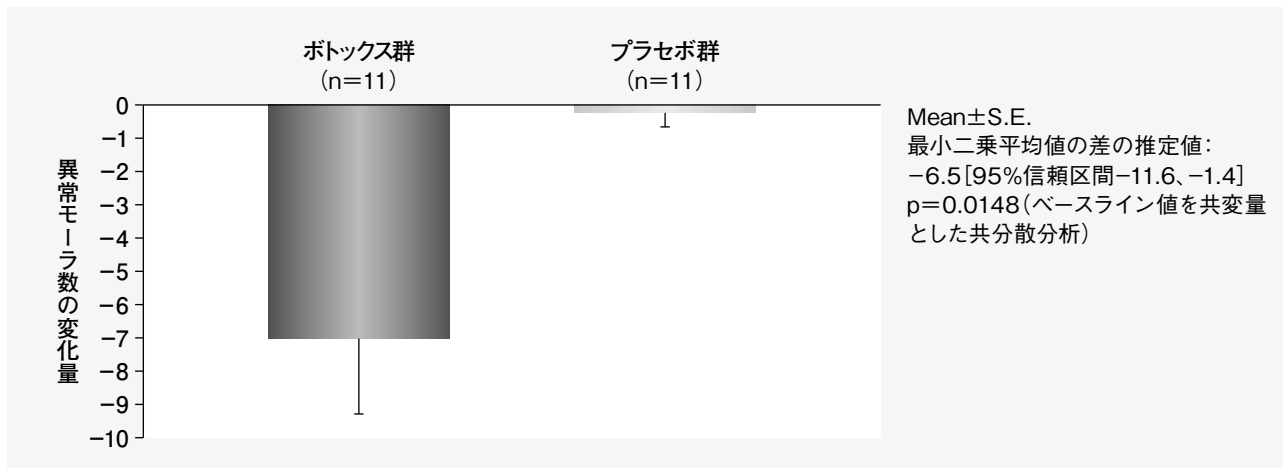
再投与: 前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。



内転型の被験者における投与4週後の異常モーラ数の変化量は、ボトックス群-7.0、プラセボ群-0.2であった(平均値)。群間比較における最小二乗平均値の差の推定値は-6.5であり、両群間に統計学的な有意差が認められ( $p=0.0148$ ; 共分散分析)、プラセボに対するボトックスの優越性が検証された。

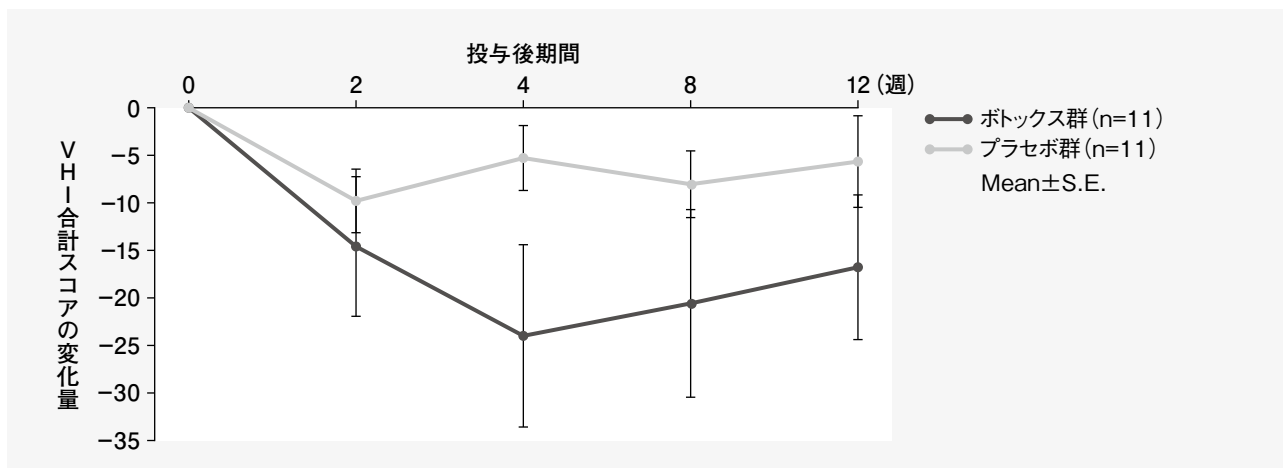
一方で外転型については、患者数が極めて少ないことから、2例を対象としてオープンラベル試験が実施された(体系的な検討は行われていない)。有効性を探索的に検討したところ、投与4週後の異常モーラ数の変化量は-2および1であった。

### ■ 投与4週後の異常モーラ数の変化量[主要評価項目(内転型・二重盲検期)]



Voice Handicap Index (VHI) を用い、発声障害による日常生活上の支障や自分の声に対する感じ方を内転型の被験者自身が評価したところ、合計スコアの変化量は下図のように推移した。

### ■ VHI合計スコアの変化量の推移[副次評価項目(内転型・二重盲検期)]



### ■ 安全性 (全治療期)

最大3回のボトックス投与により、内転型では81.8% (18/22例)、外転型では50.0% (1/2例) に副作用が認められた。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用および治験の中止に至った副作用は報告されていない。

内転型における主な副作用は、氣息性嘔声を主とする「発声障害」77.3% (17/22例)、および液体嚥下時の咳込み(むせ)を主とする「嚥下障害」40.9% (9/22例)であった。なお、二重盲検期のプラセボ群では、発声障害が18.2% (2/11例)に認められた。一方、外転型の被験者に認められた副作用は、初回投与時の「発声障害」50.0% (1/2例)であった。

## 過活動膀胱に対する臨床効果 (多施設共同第Ⅲ相試験<sup>34)-36)</sup>

34) 承認時評価資料 [過活動膀胱: 多施設共同第Ⅲ相試験]

35) Yokoyama O, et al. Int J Urol. 2020;27:227-234

36) 横山修ほか. 泌尿器外科. 2020;33:999-1007

利益相反: 本試験はグラクソ・スミスクライン (株) の依頼により実施された。  
論文著者には同社が研究費を支払った者、および同社社員が含まれる。

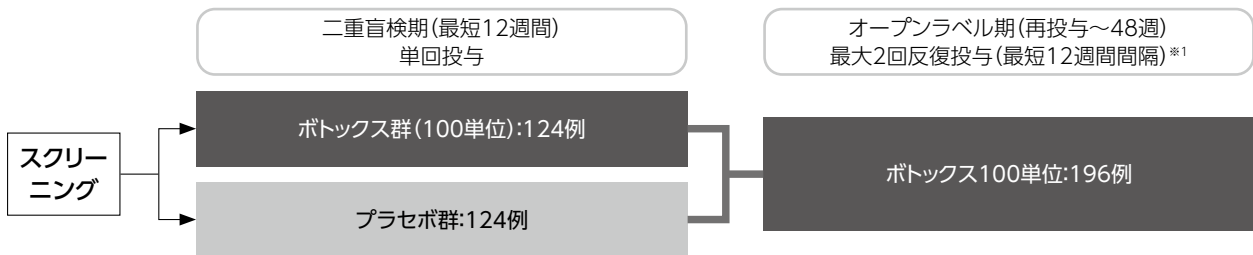
### 試験概要

目的: 過活動膀胱に対するボトックスの有効性および安全性を検討する。

対象: 抗コリン薬およびβ<sub>3</sub>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過活動膀胱患者248例。

方法: ボトックス100単位またはプラセボを膀胱の排尿筋20カ所に分割投与。初回投与後12~36週の時点で再投与基準を満たした被験者にはボトックス100単位を最大2回まで再投与した。

### <投与方法>



\*1: 主な再投与基準: 1) 被験者が再投与を希望する 2) 排尿日誌を記録する任意の連続3日間において、切迫性尿失禁が2回以上、切迫性尿失禁なしの日が1日以下  
3) 残尿量が200mL未満

### 評価項目

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

副次評価項目: 1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%、75%および50%以上減少した被験者の割合、切迫性尿失禁回数、治療効果持続期間、キング健康質問票、過活動膀胱症状スコア (OABSS) など

### 評価基準

尿失禁回数などの症状は、各来院前7日間以内に被験者が記入した、任意の連続3日間の排尿日誌に基づき評価した (来院日は記入対象日から除く)。

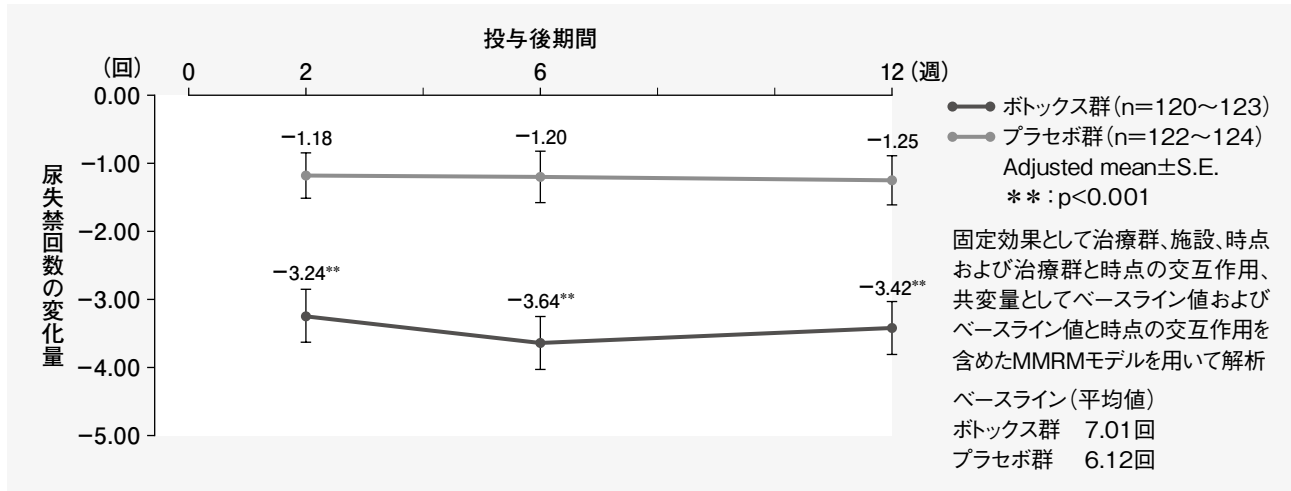
### 解析方法

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、固定効果として治療群、施設、時点および治療群と時点の交互作用、共変量としてベースライン値およびベースライン値と時点の交互作用を含めたmixed model for repeated measures (MMRM) モデルを用いて解析し、ボトックス群とプラセボ群間の差の調整済み平均値を推定した。1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%、75%および50%以上減少した被験者の割合は、層別因子により層別化されたCochran-Mantel-Haenszel検定により解析した。

ボトックスの過活動膀胱における効能又は効果は次の通りです。  
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

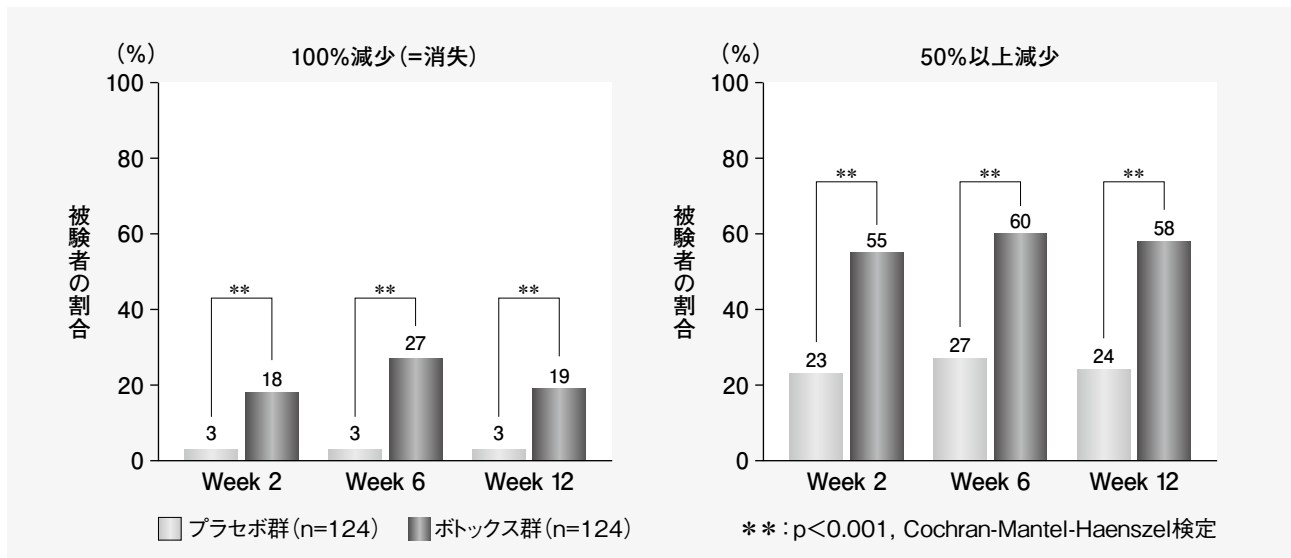
初回投与後12週時における1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量は、ボトックス群で-3.42回、プラセボ群で-1.25回であり(調整済み平均値)、両群間に統計学的な有意差が認められた( $p < 0.001$ ; MMRM)。

### ■ 1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量[12週時:主要評価項目(二重盲検期)]



初回投与後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%および50%以上減少した被験者の割合は、ボトックス群で19%および58%、プラセボ群で3%および24%であり、いずれも両群間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $p < 0.001$ ; Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

### ■ 1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%および50%以上減少した被験者の割合[副次評価項目(二重盲検期)]



### ■ 安全性(二重盲検期+オープンラベル期)

副作用はボトックス投与後、25%(59/232例)に認められた。主な副作用は、尿路感染7%(17/232例)、排尿困難、残尿量増加 各6%(14/232例)、尿閉5%(12/232例)などであった。

副作用による死亡は認められず、重篤な副作用としては構語障害および間質性肺疾患が各<1%(1/232例)、治験の中止に至った副作用としては排尿困難が<1%(1/232例)に報告された。

## 神経因性膀胱に対する臨床効果 (多施設共同第Ⅲ相試験<sup>37)</sup>)

37) 承認時評価資料 [神経因性膀胱: 多施設共同第Ⅲ相試験]

38) Honda M, et al. Int J Urol. 2021;28:906-912

利益相反: 本試験はグラクソ・スミスクライン (株) の依頼により実施された。

論文著者には同社が研究費を支払った者、および同社社員が含まれる。

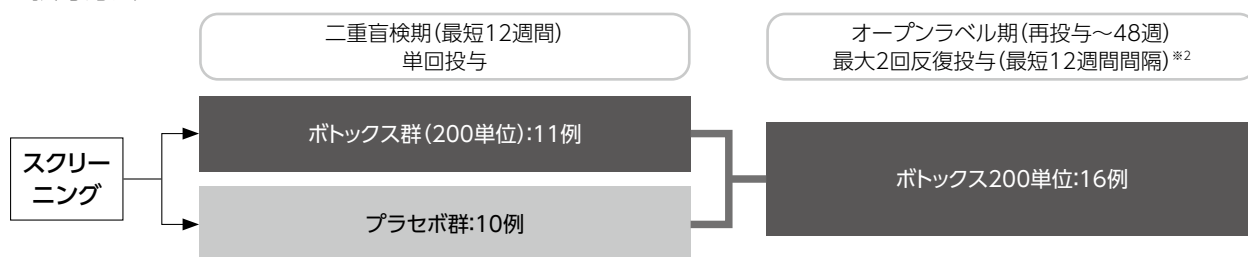
### 試験概要

目的: 神経因性膀胱に対するボトックスの有効性及び安全性を検討する。

対象: 抗コリン薬およびβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動薬<sup>\*1</sup>で十分に管理できない尿失禁を伴う神経因性膀胱患者21例。

方法: ボトックス200単位またはプラセボを膀胱の排尿筋30カ所に分割投与。初回投与後12~36週の時点で再投与基準を満たした被験者にはボトックス200単位を最大2回まで再投与した。

### <投与方法>



\*1: 2022年10月現在、国内で神経因性膀胱の適応を有するβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動薬はない。

\*2: 主な再投与基準: 1) 被験者が再投与を希望する 2) 排尿日誌を記録する任意の連続3日間において、尿失禁が4回以上、尿失禁なしの日が1日以下 3) 自排尿 (清潔間欠導尿との併用含む) の被験者は、残尿量が200mL未満

### 評価項目

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

副次評価項目: 1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%、75%および50%以上減少した被験者の割合、各種尿流動態パラメータ (最大膀胱容量、蓄尿相の最大排尿筋圧など) のベースラインからの変化量など

### 評価基準

尿失禁回数などの症状は、各来院前7日間以内に被験者が記入した、任意の連続3日間の排尿日誌に基づき評価した (来院日は記入対象日から除く)。

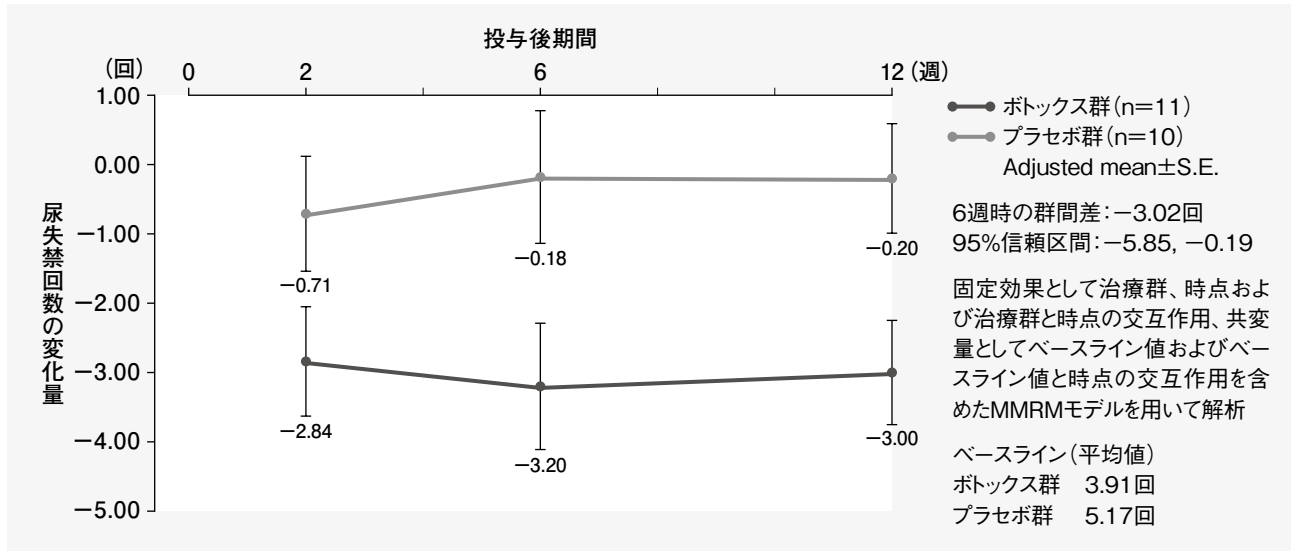
### 解析方法

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、固定効果として治療群、時点および治療群と時点の交互作用、共変量としてベースライン値およびベースライン値と時点の交互作用をモデルに含んだmixed model for repeated measures (MMRM) モデルを用いて解析し、ボトックス群とプラセボ群間の差の調整済み平均値および両側95%信頼区間を推定した。1日あたりの尿失禁回数がベースラインから100%、75%および50%以上減少した被験者の割合は、各時点で要約し、オッズ比および両側95%信頼区間を推定した。尿流動態パラメータは、固定効果として治療群、共変量としてベースライン値をモデルに含んだ共分散分析を用いて解析した。

ボトックスの神経因性膀胱における効能又は効果は次の通りです。  
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

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は、ボトックス群で-3.20回、プラセボ群で-0.18回であった(調整済み平均値)。群間差は-3.02回(95%信頼区間-5.85, -0.19)であった。

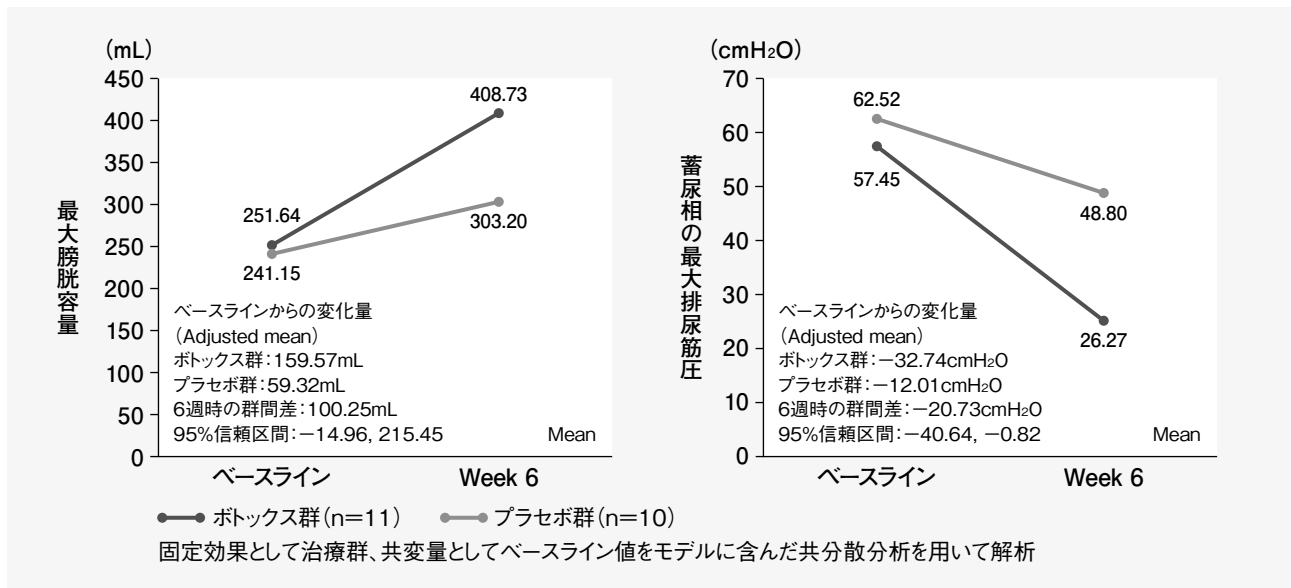
### 1日あたりの尿失禁回数のベースラインからの変化量[6週時:主要評価項目(二重盲検期)]



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、ボトックス群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。

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、ボトックス群-32.74cmH<sub>2</sub>O、プラセボ群-12.01cmH<sub>2</sub>Oであり、群間差は-20.73cmH<sub>2</sub>O(95%信頼区間: -40.64, -0.82)であった。

### 最大膀胱容量および蓄尿相の最大排尿筋圧のベースラインからの変化量[副次評価項目(二重盲検期)]



### 安全性(二重盲検期+オープンラベル期)

副作用はボトックス投与後、5%(1/21例)に尿閉が認められた。副作用による死亡は認められず、重篤な副作用および治験の中止に至った副作用は報告されていない。

## 薬物動態(ラット)<sup>39)</sup>

### 参考

ラットに<sup>125</sup>I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少した。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

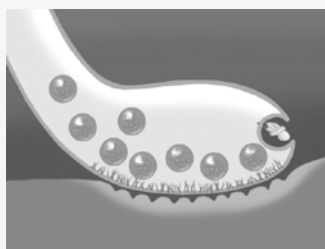
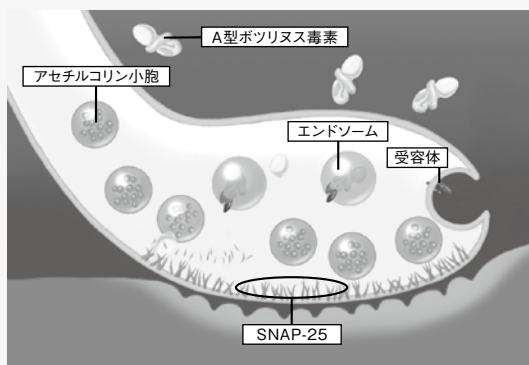
39)承認時評価資料[薬物動態試験]



## 作用機序

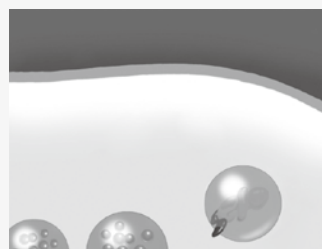
末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により再開通し、筋弛緩作用は消退する。また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経および汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる。

### ■ 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



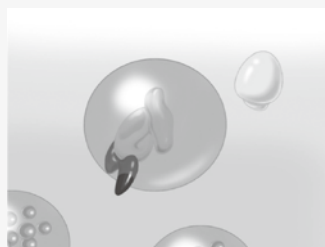
#### 1 コリン作動性神経終末への結合

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します。毒素の受容体認識部位は重鎖にあります。



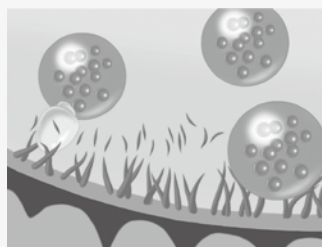
#### 2 神経終末内部への取り込み

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ます。



#### 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ります。毒素の軽鎖がエンドソームから細胞質内へ放出されます。

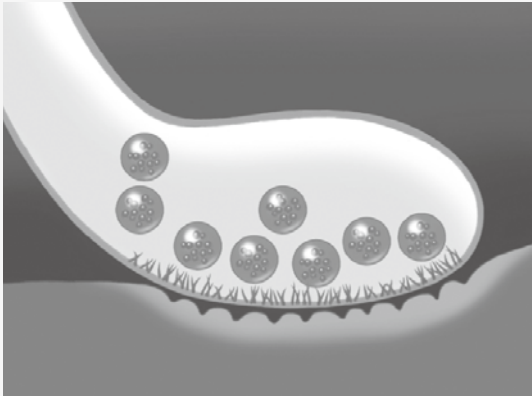


#### 4 アセチルコリン放出を阻害

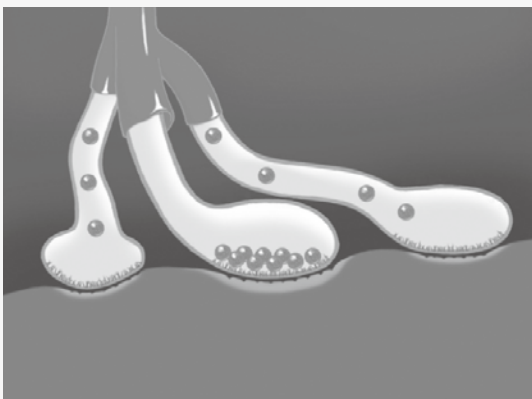
軽鎖は酵素として働き、神経伝達物質であるアセチルコリンの放出に関するSNAP-25という蛋白を切断することで、アセチルコリンの放出を阻害します。これによって、神経伝達が遮断されます。

## 神経再生作用 (海外資料<sup>40)</sup>)

### ■ 神経再生作用



A型ボツリヌス毒素により筋肉や汗腺への情報伝達を阻害された神経です。



時間経過とともに、神経発芽によって側副枝を作り、新たな接合部を形成します。



さらに時間が経過すると、毒素の作用を受けた神経終末の機能が回復し、側副枝は退縮します。神経終末からの情報伝達は再開通し、筋弛緩作用および発汗抑制作用が消退します。

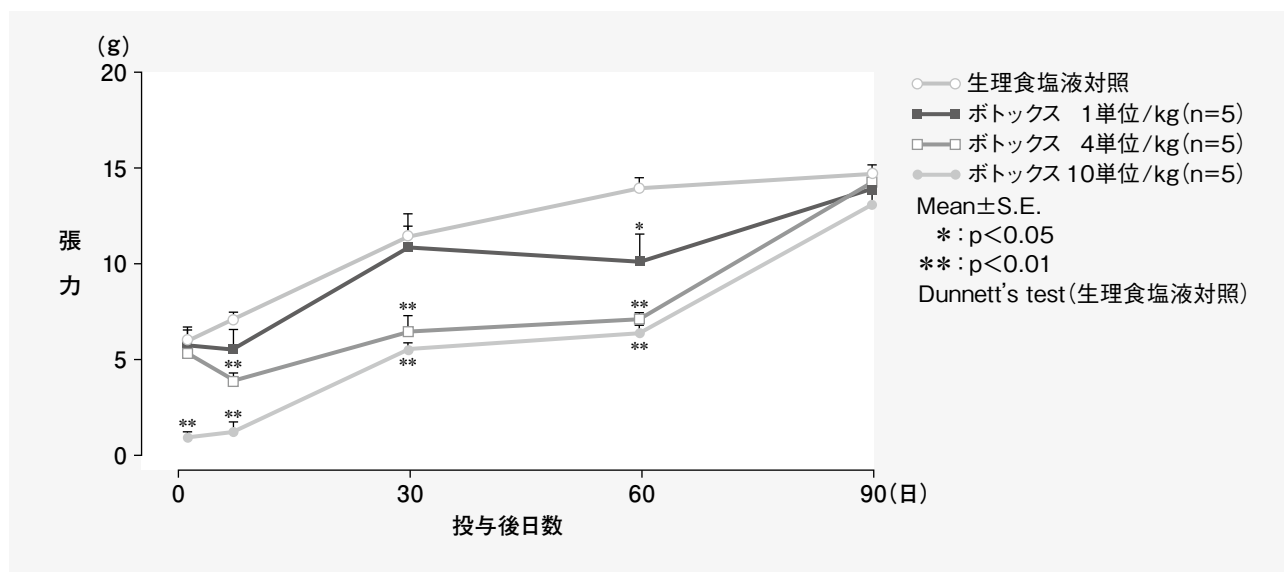
40) De Paiva A, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:3200-3205

## 非臨床試験

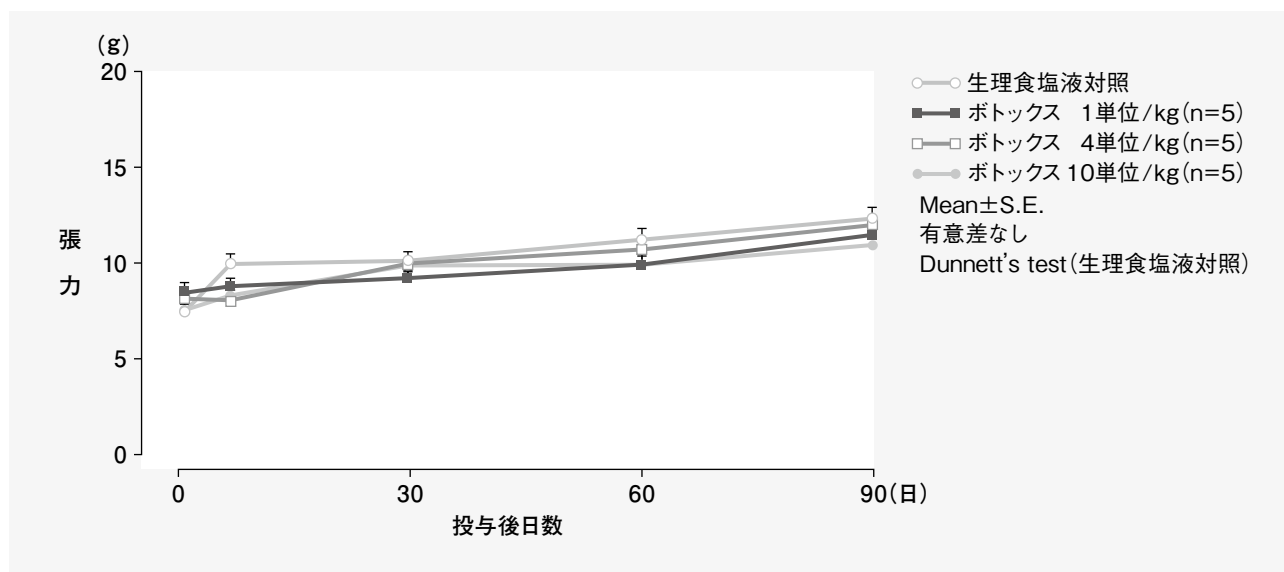
### 筋弛緩作用・選択的神経伝達抑制作用(ラット)<sup>41)</sup>

麻酔ラットの坐骨神経・腓腹筋標本に対する本剤の作用を検討した結果、4単位/kg以上を筋肉内投与することによって、投与後7日目より(10単位/kgでは翌日より)、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制がみられた。一方、腓腹筋直接刺激による収縮に対しては、いずれの用量においても影響を与えなかった。

#### 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)



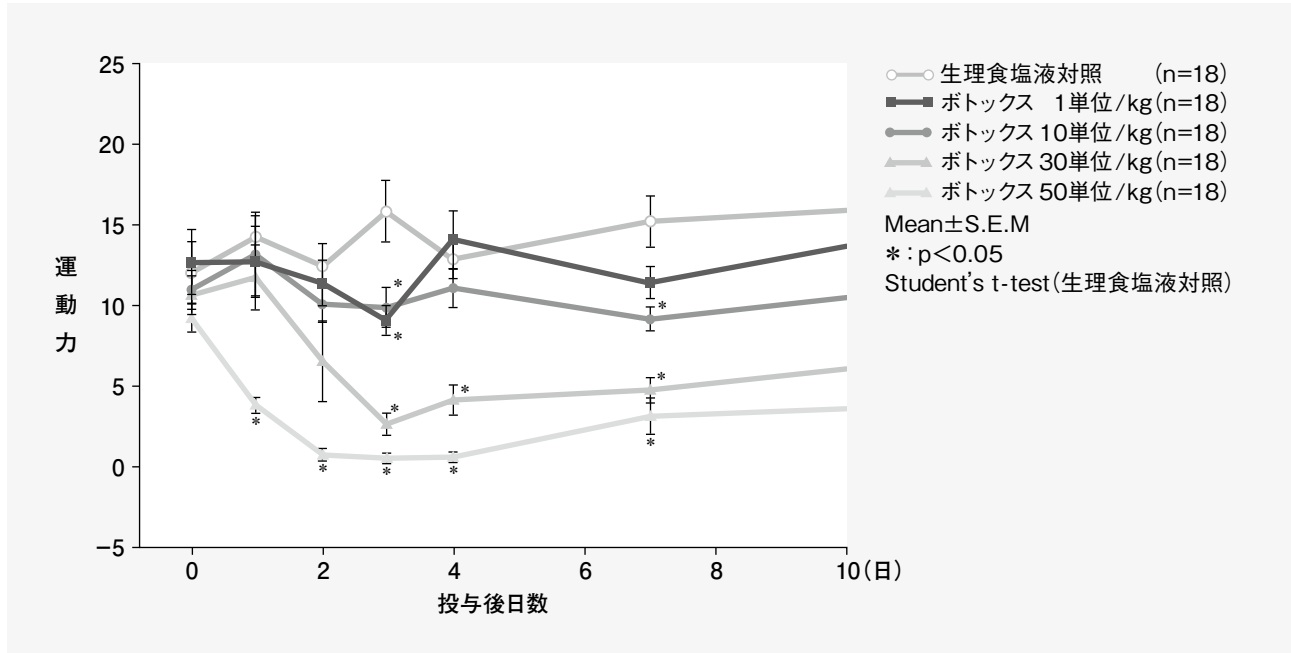
方法：ラット大腿二頭筋に本剤1、4、10単位/kgおよび対照群として生理食塩液を投与し、投与1、7、30、60、90日後にウレタン麻酔下で、坐骨神経刺激および腓腹筋の直接刺激による腓腹筋収縮に及ぼす影響を検討した。

41) 承認時評価資料 [薬効薬理試験]

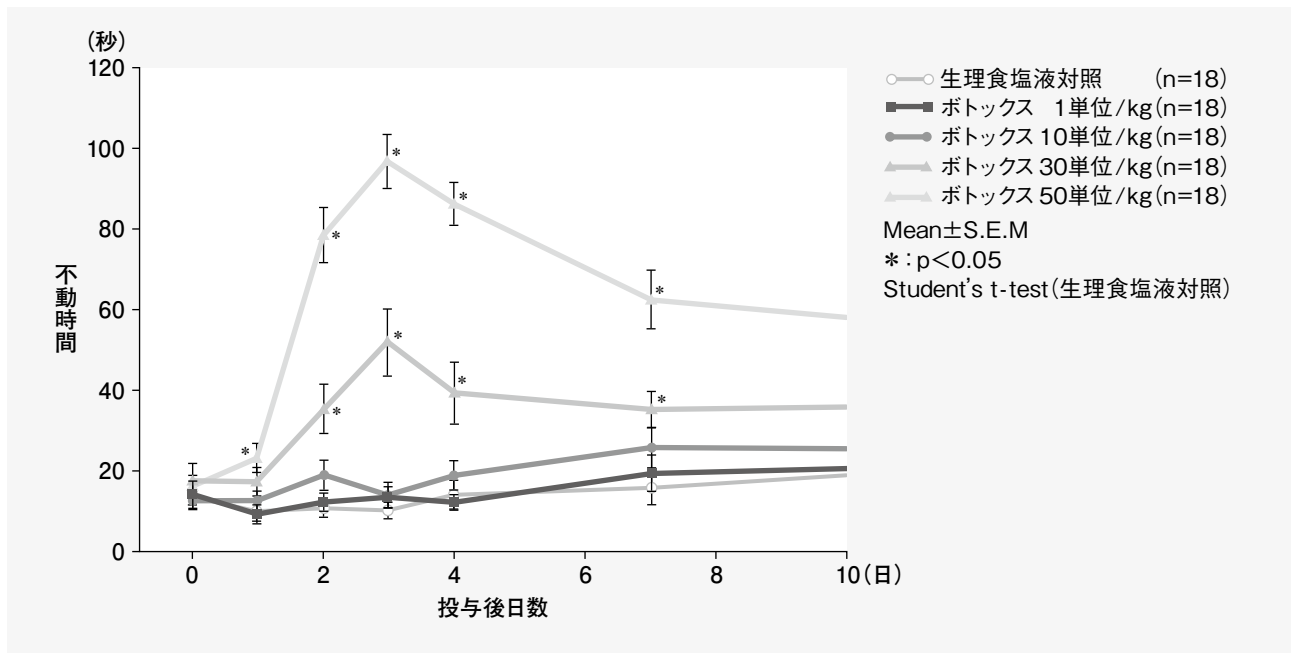
## 筋弛緩作用・用量依存的筋弛緩作用(マウス)<sup>42)</sup>

本剤をマウスの片側腓腹筋に筋肉内投与すると、1単位/kg以上で局所的な筋弛緩作用が認められ、30単位/kg以上で全身的な筋弛緩作用が認められた。

### 運動力低下からみた本剤の局所的な筋弛緩作用(後肢)



### 不動時間の延長からみた本剤の全身的な筋弛緩作用



方法：マウス右腓腹筋に本剤1、10、30、50単位/kgおよび対照群として生理食塩液を筋肉内投与した。マウスを尾で吊るして3分間自由にもがかせ、それによって生じる運動力からマウス後肢の筋力低下を、また、もがきを中止して動かない不動時間から全身活動量の低下を指標として、全身的な筋弛緩作用を検討した。

42) Aoki KR, et al. Eur J Neurol. 1995;2:3-9

## 安全性薬理試験<sup>43)</sup>

### 一般症状に対する作用(マウス)

マウスにおいて大腿二頭筋筋肉内10単位/kg投与群で投与24時間後から跛行と後肢筋緊張度低下および投与部位側の膨隆が認められた。

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およびZ帯の不明瞭化が認められた。

### 中枢神経系に対する作用(マウス、ラット)

マウス大腿二頭筋筋肉内投与における自発運動量、麻酔作用、電撃痙攣、pentetrazol誘発痙攣など中枢神経系への影響、およびラット大腿二頭筋筋肉内投与における痛覚および正常体温に対する作用の影響はそれぞれ10単位/kg投与まで認められなかった。

### 体性神経系に及ぼす影響(マウス、*in vivo*、*in vitro*)

筋弛緩作用(マウス：大腿二頭筋筋肉内)：10単位/kg投与まで認められなかった。

坐骨神経・腓腹筋標本(*in vivo*)：10単位/kg投与まで認められなかった。

横隔膜神経・横隔膜標本(*in vitro*)：1単位/mLまで認められなかった。

### 自律神経系および平滑筋に及ぼす影響(*in vitro*、ウサギ、ネコ)

摘出回腸(*in vitro*)：1単位/mLまで、単独作用およびagonistの収縮に対して影響を及ぼさなかった。

瞳孔径(ウサギ：大腿二頭筋筋肉内)、瞬膜収縮(ネコ：大腿二頭筋筋肉内)：10単位/kg投与まで認められなかった。

### その他(イヌ、マウス、ラット)

呼吸・循環器系(イヌ：大腿二頭筋筋肉内)、胃腸管内輸送能(マウス：大腿二頭筋筋肉内)：10単位/kg投与まで影響は認められなかった。

尿量および尿中電解質(ラット：大腿二頭筋筋肉内)：10単位/kg投与まで影響は認められなかった。1週間後、10単位/kg投与に尿酸排泄の増加(26%)がみられた。

43) 承認時評価資料[一般薬理試験]

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 毒性試験<sup>5)</sup>

### 単回投与毒性(ラット、サル)

LD <sub>50</sub> (ラット)	♂	♀
左腓腹筋筋肉内投与(単位/kg)	100.0	96.2
尾静脈内投与(単位/kg)	50.0	57.2

ラット[10、50、100単位/kg、排尿筋筋肉内投与]:50単位/kg以上の投与で頻呼吸、円背位、歩行異常、立毛、色素涙、削瘦など一般状態への影響がみられた。

サル[12、24、36単位/kg、排尿筋筋肉内投与]:36単位/kgの投与で体重減少がみられた。

サル[6単位/kg、子宮投与]:本剤の影響は認められなかった。

サル[6.8単位/kg、前立腺部尿道および直腸、または膀胱壁(底部)および左精嚢投与]:前立腺部尿道および直腸に投与した4例中1例で膀胱結石がみられた。

### 反復投与毒性(ラット、サル)

ラット[4、8、12、16、24単位/kg、月1回、6ヵ月間、間欠(計7回)左腓腹筋筋肉内投与]:すべての投与群において用量依存的に左後肢先端の彎曲、跛行、左後肢の引きずり歩行、左下腹部膨隆がみられた。無毒性量は16単位/kgであった。組織学的には左腓腹筋などで運動終板の小型化、筋萎縮および変性が認められた。

サル[4、8、16単位/kg、隔月1回、1年間、間欠(計7回)左腓腹筋筋肉内投与]:すべての投与群で運動終板の破壊を伴う左腓腹筋の萎縮などがみられた。無毒性量は4単位/kgであった。

サル[8、12、16単位/kg、3ヵ月に1回、1年間、間欠(計5回)を左右腓腹筋および左右大腿二頭筋に6等分して筋肉内投与]:投与部位および周辺筋肉の肉眼的あるいは組織学的に小型化・萎縮に基づく後肢の脱力、運動障害を伴う姿勢・歩行異常などがみられた(いずれも本剤の薬理作用による)。無毒性量は16単位/kgであった。

サル[12、24、36単位/kg、約3ヵ月に1回、間欠(最大4回)排尿筋筋肉内投与]:24単位/kg以上の群で早期死亡/安楽死、眼瞼下垂、呼吸困難および横隔膜・大腿部の骨格筋病変がみられた。無毒性量は12単位/kgであった。

### 生殖発生毒性(ラット、マウス)

交配前および交配期(ラット:下肢筋肉内間欠投与):受胎率は生食対照で85.7%、16単位/kg投与で62.5%、妊娠率は生食対照で80.0%、16単位/kg投与で50.0%であった。

器官形成期(ラット・マウス:下肢筋肉内間欠投与):ラットの胎児体重は生食対照で雄3.76g、雌3.58g、8単位/kg投与で雄3.61g、雌3.41g、16単位/kg投与で雄3.52g、雌3.34gであった。また、マウスの胎児体重は生食対照で雄1.33g、雌1.27g、16単位/kg投与で雄1.09g、雌1.09gであった。

器官形成における臨界期(ラット:下肢筋肉内単回投与):母動物の生殖能および胚・胎児の発生に本剤の影響は認められなかった。

周産期(ラット:下肢筋肉内間欠投与):出生率は生食対照で90.7%、8単位/kg投与で88.9%、16単位/kg投与で83.3%であった。また、授乳14日目の体重は生食対照で33.5g、8単位/kg投与で31.8g、16単位/kg投与で30.3gであった。

### その他の毒性(モルモット、マウス、ラット、ウサギ、および*in vitro*)

抗原性(モルモット・マウス・ラット):全身アナフィラキシー反応、PCA反応、間接赤血球凝集反応、いずれにおいても抗原性は認められなかった。

変異原性:細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験および染色体異常試験、マウスを用いた小核試験でいずれも変異原性は認められなかった。

局所刺激性(ウサギ):眼粘膜刺激性試験、正常皮膚および損傷皮膚一次刺激性試験のいずれにおいても刺激性は認められなかった。





## 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：A型ボツリヌス毒素 (Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

# 製剤学的事項

## 製剤の安定性<sup>44)</sup>

### ■ ボトックス注用50単位

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ヵ月	密栓	変化なし

44) 承認時評価資料 [安定性試験]

### ■ ボトックス注用100単位

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ヵ月	密栓	変化なし
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。密栓した状態では変化なし。
	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。密栓した状態では変化なし。
	5℃ 90~95%RH 暗所	4ヵ月	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。密栓した状態では変化なし。
	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。密栓した状態では変化なし。

44) 承認時評価資料 [安定性試験]

# 取り扱い上の注意

規制区分：生物由来製品

毒薬

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：5℃以下で保存

有効期間：3年

# 包装

ボトックス注用100単位：100単位×1バイアル



ボトックス注用50単位：50単位×1バイアル



	ボトックス注用100単位	ボトックス注用50単位
承認番号	22100AMX00489000	22100AMX00488000
承認年月	2009年3月(販売名変更による)	
旧販売名での承認年月	1996年10月	2008年10月
効能又は効果 追加承認年月	眼瞼痙攣 ..... 1996年10月 片側顔面痙攣 ..... 2000年 1月 痙攣性斜頸 ..... 2001年 6月 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足 ..... 2009年 2月 上肢痙縮、下肢痙縮 ..... 2010年10月 重度の原発性腋窩多汗症 ..... 2012年11月 斜視 ..... 2015年 6月 痙攣性発声障害 ..... 2018年 5月 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 ..... 2019年12月 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 ... 2019年12月	
国際誕生年月	1989年12月	
薬価基準収載年月	2009年9月(販売名変更による)	
旧販売名での収載年月	1997年4月	2008年12月
販売開始年月	1997年4月	2009年2月
再審査期間	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸:10年 重度の原発性腋窩多汗症:6年 痙攣性発声障害:4年 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:6年 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:6年 上肢痙縮、下肢痙縮:4年 斜視:4年	
再審査期間満了年月	眼瞼痙攣 ..... 2006年10月 片側顔面痙攣 ..... 2010年 1月 痙攣性斜頸 ..... 2011年 6月 上肢痙縮、下肢痙縮 ..... 2014年10月 重度の原発性腋窩多汗症 ..... 2018年11月 斜視 ..... 2019年 6月 痙攣性発声障害 ..... 2022年 5月 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 ..... 2025年12月 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 ... 2025年12月	
再審査結果公表年月	眼瞼痙攣 ..... 2009年 6月 片側顔面痙攣 ..... 2012年 3月 痙攣性斜頸 ..... 2013年 6月 上肢痙縮、下肢痙縮 ..... 2016年 6月 重度の原発性腋窩多汗症 ..... 2020年 6月 斜視 ..... 2020年12月	
承認条件	<b>21.1</b> 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <b>21.2</b> 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。 <b>21.3</b> 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。	

# ボトックスの調製・廃棄法

## 調製法

(写真は50単位製剤のバイアル)



### 1 冷所より取り出します

ボトックスは調製まで5℃以下の冷所で保存します。

### 2 ゴム栓を清拭します

バイアルの蓋をはずし、ゴム栓を消毒綿(アルコール綿など)で清拭したのち、十分乾燥させます。

\*バイアル中にアルコールが入ると、ボツリヌス毒素の効力を低下させる可能性があります。



### 3 生理食塩液を注入します

日局生理食塩液をバイアルに注入し、ボトックスを溶解します(調製用注射針は、20~22ゲージ程度を使用)。溶解に必要な生理食塩液は下記のとおりです。

	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

注意：陰圧が保たれていないバイアルは使用しないでください。



### 4 薬を溶解します

溶解液の注入時および溶解時には、泡立てることや激しい攪拌を避けてください。

\*ボツリヌス毒素は強く泡立てたり、激しく攪拌すると変性します。



### 5 速やかに使用します

溶解後の液は無色~微黄色澄明で浮遊物は認められません。保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用してください。なお、調製後は冷凍しないでください。



## 廃棄法



### 1 失活

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液(1~2mL程度)を加えて失活させます。

### 2 廃棄

失活後、密閉可能な廃棄袋または箱に廃棄します。



### 3 器具の廃棄

薬液の触れた器具なども同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させたのち、密閉可能な廃棄袋または箱に廃棄します。

# 主要文献

- 1) Sakaguchi G, et al. Structure and function of botulinum toxins. In: Bacterial protein toxins (Alouf JE, et al, eds), Academic Press, London, 1984:435-443
- 2) Scott AB. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:734-770
- 3) 藤本智子ほか. 日皮会誌. 2015;125:1379-1400
- 4) 「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>)
- 5) 承認時評価資料[毒性試験]
- 6) 承認時評価資料[眼瞼痙攣:多施設共同第Ⅱ相試験]
- 7) 丸尾敏夫ほか. 眼科臨床医報. 1995;89:340-344
- 8) Jankovic J, et al. JAMA. 1982;248:3160-3164
- 9) 承認時評価資料[片側顔面痙攣:用量比較試験]
- 10) 目崎高広ほか. 脳と神経. 1999;51:427-432
- 11) 承認時評価資料[痙攣性斜頸:用量比較試験]
- 12) 目崎高広ほか. 脳と神経. 1995;47:857-862
- 13) Tsui JKC, et al. Can J Neurol Sci. 1985;12:314-316
- 14) 承認時評価資料[上肢痙攣:多施設共同第Ⅲ相試験]
- 15) Kaji R, et al. Curr Med Res Opin. 2010;26:1983-1992
- 16) 木村彰男ほか. Jpn J Rehabil Med. 2010;47:714-727
- 17) Bohannon RW, et al. Phys Ther. 1987;67:206-207
- 18) 承認時評価資料[上肢痙攣(用法・用量変更):多施設共同第Ⅲ相試験]
- 19) 安保雅博ほか. Prog Med. 2019;39:1021-1029
- 20) Abo M, et al. Toxins. 2020;12:127
- 21) Brashear A, et al. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:1349-1354
- 22) 承認時評価資料[下肢痙攣:多施設共同第Ⅲ相試験]
- 23) Kaji R, et al. J Neurol. 2010;257:1330-1337
- 24) 木村彰男ほか. Jpn J Rehabil Med. 2010;47:626-636
- 25) 承認時評価資料[2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足:多施設共同無作為化二重盲検試験]
- 26) Koman LA, et al. J Pediatr Orthop. 2000;20:108-115
- 27) 承認時評価資料[重度の原発性腋窩多汗症:多施設共同第Ⅲ相試験]
- 28) 大嶋雄一郎ほか. 西日本皮膚科. 2013;75:357-364
- 29) Strutton DR, et al. J Am Acad Dermatol. 2004;51:241-248
- 30) 承認時評価資料[斜視:多施設共同第Ⅲ相試験]
- 31) 承認時評価資料[痙攣性発声障害:多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相試験]
- 32) Hyodo M, et al. Eur J Neurol. 2021;28:1548-1556
- 33) 熊田政信ほか. 音声言語医学. 1997;38:176-181
- 34) 承認時評価資料[過活動膀胱:多施設共同第Ⅲ相試験]
- 35) Yokoyama O, et al. Int J Urol. 2020;27:227-234
- 36) 横山修ほか. 泌尿器外科. 2020;33:999-1007
- 37) 承認時評価資料[神経因性膀胱:多施設共同第Ⅲ相試験]
- 38) Honda M, et al. Int J Urol. 2021;28:906-912
- 39) 承認時評価資料[薬物動態試験]
- 40) De Paiva A, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:3200-3205
- 41) 承認時評価資料[薬効薬理試験]
- 42) Aoki KR, et al. Eur J Neurol. 1995;2:3-9
- 43) 承認時評価資料[一般薬理試験]
- 44) 承認時評価資料[安定性試験]

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

## 製造販売元:

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

## 文献請求先及び問い合わせ先:

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)  
FAX: 0120-561-047 (24時間受付)





# **BOTOX** for injection

<https://gskpro.com/ja-jp/products-info/botox/>

【製造販売元】(輸入)

**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

文献請求先及び問い合わせ先

TEL: 0120-561-007 (9:00~17:45 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

BXXASB00-D2210D  
改訂年月2022年10月